



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

Дорогие коллеги!

Вы держите в руках 4-й номер журнала «Пульмонология» за 2019 год.

Передовая статья *А.А.Бобылева и соавт.* «Внебольничная пневмония у лиц с хронической сердечной недостаточностью: особенности клинических проявлений и роль сывороточных биомаркеров в диагностике» посвящена исследованию особенностей течения внебольничной пневмонии у больных этой сложной категории и динамике биомаркеров воспаления (С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6, прокальцитонин и т. п.). Наименее вариабельным и перспективным маркером оказался СРБ. При этом пентамерный белок (петраксин), называемый нативным СРБ, играет важную роль в формировании врожденного иммунитета, обеспечивая различные защитные реакции организма. Таким образом, продемонстрировано, что СРБ является важным регулятором воспалительных процессов, а не просто маркером воспаления или инфекции.

В исследовании *А.В.Черняка и соавт.* «Высокая распространенность бронхиальной гиперреактивности у спортсменов, занимающихся лыжными гонками» определялись показатели функции внешнего дыхания у высококвалифицированных спортсменов-лыжников, у которых часто выявлялись признаки бронхиальной гиперреактивности (БГР). Установлено, что распространенность БГР повышалась с возрастом, что может быть связано с нарастанием с течением времени структурных изменений дыхательных путей, обусловленных тренировками. По данным исследования также сделан вывод, что при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) существенно повышены частота сердечно-сосудистых заболеваний и число случаев смерти от них.

В работе *Г.Л.Игнатовой и соавт.* «Влияние вакцинации пневмококковыми вакцинами на обострения у пациентов с профессиональными заболеваниями легких» приводятся результаты анализа эффективности применения полисахаридной 23-валентной пневмококковой (ППВ-23) и пневмококковой конъюгированной (ПКВ-13) вакцин при снижении частоты обострений профессиональных заболеваний легких (ПЗЛ) в течение 5 лет после вакцинации. Наиболее длительный эффект продемонстрирован при вакцинации ПКВ-13 или применении 2 вакцин – ПКВ-13 и ППВ-23. На основе полученных результатов предложена схема вакцинации пневмококковыми вакцинами лиц с ПЗЛ.

При ведении больных с бронхиальной астмой (БА) важной задачей является своевременная постановка диагноза и назначение обоснованной терапии уже на первых этапах медицинской помощи. В лекции *С.Н.Авдеева и соавт.* «Пути улучшения диагностики и лечения больных бронхиальной астмой врачами первичного звена» предложены доступные и удобные для применения в реальной практике врачами первичного звена алгоритмы диагностики и терапии БА, основанные на подходе, при котором учитывается выраженность симптомов у пациентов как с впервые выявленной БА, так и уже получающих противоастматическую терапию. Внедрение предложенных алгоритмов в широкую клиническую практику позволит ускорить диагностику БА, улучшить качество и своевременность оказания медицинской помощи пациентам.

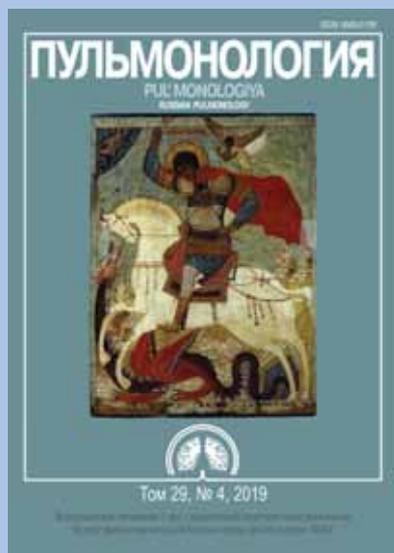
В обзоре *Э.Х.Анаева и И.Л.Горелик* «Острые формы ишемической болезни сердца при обострении хронической обструктивной болезни легких: эпидемиология, диагностика и лечение» представлены современные данные о патогенетических факторах, способствующих развитию острых форм ишемической болезни сердца при ХОБЛ, месте различных методов инструментальной и лабораторной диагностики в прогнозировании развития инфаркта миокарда при ХОБЛ, а также о рекомендуемых методах лекарственной профилактики.

В статье *С.А.Терпигорева и соавт.* «Эффективность нинтеданиба у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом: клинические наблюдения» приводятся данные исследований о применении ингибитора тирозинкиназы нинтеданиба – препарата, оказывающего влияние на патогенез легочного фиброза. При сопоставлении 2 клинических наблюдений с разными исходами наглядно проиллюстрирована необходимость ранней диагностики и возможностей нинтеданиба при его своевременном назначении.

Надеемся, что приведенные публикации будут полезны специалистам в их ежедневной клинической практике.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Чудо Георгия о змие. Середина XVI века.
Государственный Русский музей

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

Подписано в печать 17.10.2019
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

- Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Козлов Р.С.*
Внебольничная пневмония у лиц с хронической сердечной недостаточностью: особенности клинических проявлений и роль сывороточных биомаркеров в диагностике391

Оригинальные исследования

- Черняк А.В., Нистор С.Ю., Зыков К.А., Черняк М.В., Науменко Ж.К., Неклюдова Г.В., Шмидт Е.П.*
Высокая распространенность бронхиальной гиперреактивности у спортсменов, занимающихся лыжными гонками403
- Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Кашинская Т.С.*
Бронхиальная астма у детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края (популяционное одномоментное исследование)411
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Емельянов А.В., Княжеская Н.П., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М.*
Будесонид / формотерол Турбухалер® в режиме «по потребности» при легкой бронхиальной астме: результаты исследований SYGMA-1, -2 (SYmbicort® Given as needed in Mild Asthma)419
- Игнатова Г.Л., Родионова О.В., Антонов В.Н., Кандаков С.Г., Бровман Н.М.*
Влияние вакцинации пневмококковыми вакцинами на обострения у пациентов с профессиональными заболеваниями легких428
- Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Черняк А.В.*
Опыт применения препарата маннитол (Бронхитол-Фармаксис) у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Московском регионе436
- Ракишева Ж.К., Баласаняц Г.С., Соловьева Н.С.*
Лечение больных туберкулезом легких с устойчивостью к изониазиду с использованием адьювантной терапии443
- Визель И.Ю., Салахова И.Н., Вафина А.Р., Визель А.А., Рахматуллина Н.М., Кудрявцева Э.Э., Шакирова Г.Р.*
Клиническое, инструментальное и фармакологическое сопоставление больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики448

Лекции

- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Емельянов А.В., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С.*
Пути улучшения диагностики и лечения больных бронхиальной астмой врачами первичного звена457

Обзоры

- Анаев Э.Х., Горелик И.Л.*
Острые формы ишемической болезни сердца при обострении хронической обструктивной болезни легких: эпидемиология, диагностика и лечение468
- Колпакова А.Ф., Шарипов Р.Н., Волкова О.А., Колпаков Ф.А.*
Загрязнение атмосферного воздуха взвешенными веществами как фактор риска рака легких477

Заметки из практики

- Терпигорев С.А., Никишенков А.М., Никишенкова С.А.*
Эффективность нинтеданиба у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом: клинические наблюдения486
- Чучалин А.Г., Мирихулава Н.Г., Дремов Д.В., Панасенкова Ю.С.*
Гепатопульмональный синдром у женщины с циррозом печени493

Новое о лекарственных препаратах

- Локшина Э.Э., Зайцева О.В.*
Ингаляционная терапия у детей: новые возможности499

Contents

Editorial

- Bobylev A.A., Rachina S.A., Avdeev S.N., Kozlov R.S.*
Community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure:
clinical manifestation and a diagnostic role of biomarkers391

Original studies

- Chernyak A.V., Nistor S.Yu., Zykov K.A., Chernyak M.V., Naumenko Zh.K.,
Neklyudova G.V., Schmidt E.P.*
A high prevalence of airway hyperresponsiveness in cross country
skiers403
- Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Lobanov Yu.F., Kashinskaya T.S.*
Bronchial asthma in pre-school children living in urban areas of the Altay Krai:
a population-based cross-sectional study411
- Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Emelyanov A.V., Knyazheskaya N.P.,
Kurbacheva O.M., Leshchenko I.V., Nenasheva N.M.*
Budesonide/formoterol Turbuhaler® as needed in mild asthma: results
of SYGMA-1, -2 trials (SYmbicort® Given as needed in Mild Asthma)419
- Ignatova G.L., Rodionova O.V., Antonov V.N., Kandakov S.G., Brovman N.M.*
An impact of pneumococcal vaccination on exacerbations of occupational
lung diseases428
- Sherman V.D., Voronkova A.Yu., Kondrat'yeva E.I., Zhekayte E.K., Chernyak A.V.*
An experience of treatment with inhaled mannitol in pediatric cystic fibrosis
patients at Moscow region436
- Rakisheva Zh.K., Balasanyants G.S., Solov'yeva N.S.*
Treatment of patients with isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis using
an adjuvant therapy443
- Vizel' I.Yu., Salakhova I.N., Vafina A.R., Vizel' A.A., Rakhmatullina N.M., Kudryavtseva E.Z.,
Shakirova G.R.*
Clinical, instrumenta and pharmacological comparisons of patients with chronic
obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma in real clinical practice448

Lectons

- Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Emel'yanov A.V., Kurbacheva O.M.,
Leshchenko I.V., Nenasheva N.M., Fassakhov R.S.*
A strategy for improvement in diagnosis and treatment of bronchial asthma
in primary care457

Reviews

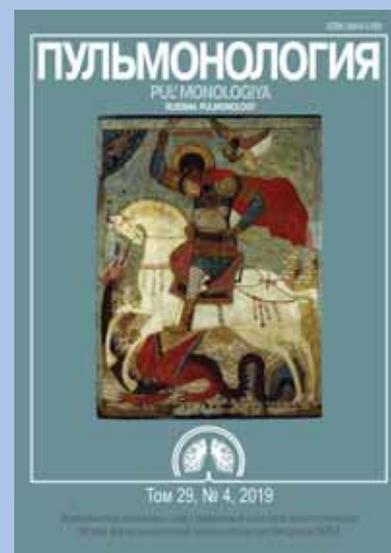
- Anaev E.Kh., Gorelik I.L.*
Acute exacerbation of COPD and comorbid cardiovascular diseases468
- Kolpakova A.F., Sharipov R.N., Volkova O.A., Kolpakov F.A.*
Particle pollution as a risk factor for lung carcinoma477

Notes

- Terpigorev S.A., Nikishenkov A.M., Nikishenkova S.A.*
An efficacy of ninedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis
(two case reports)486
- Chuchalin A.G., Mirtskhulava N.G., Dremov D.V., Panasenkov Yu.S.*
Hepatopulmonary syndrome in a woman with hepatic cyrrhosis493

Drug news

- Lokshina E.E., Zaytseva O.V.*
Inhalation therapy in children: new opportunities499



St. George and the Dragon.
The mid-16th century.
The State Russian Museum

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 экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний НИИ пульмонологии ФМБА (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial board

Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin,

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

Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovskiy,

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

Associate Editor – Dmitry G. Soldatov,

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

Editorial Members

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.Javakhishvili State University (Georgia), Head of Department of Pulmonology academician G.Chapidze Emergency Cardiology Center, President of Respiratory Association of Georgia, Chief Pulmonologist of Tbilisi; GARD coordinator (Tbilisi, Georgia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Внебольничная пневмония у лиц с хронической сердечной недостаточностью: особенности клинических проявлений и роль сывороточных биомаркеров в диагностике

А.А.Бобылев^{1,2}, С.А.Рачина³, С.Н.Авдеев^{4,5}, Р.С.Козлов^{1,2}

- 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

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.rachina@antibiotic.ru

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

Резюме

Целью исследования явилось рассмотрение особенностей течения внебольничной пневмонии (ВП) на фоне хронической сердечной недостаточности (ХСН) и оценка в динамике (до и после лечения) сывороточных концентраций биомаркеров воспаления – С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ), интерлейкина (IL)-6, фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и мозгового натрийуретического пептида (МНУП) у пациентов с ВП в сочетании с ХСН. **Материалы и методы.** В проспективное наблюдательное исследование включены госпитализированные взрослые пациенты ($n = 70$) с доказанной ХСН и предварительным клиническим диагнозом ВП. Окончательная верификация ВП проводилась с помощью мультиспиральной компьютерной томографии легких, на основании результатов которой больные были распределены в 2 группы: 1-я ($n = 35$) – с доказанной ВП, 2-я ($n = 35$) – с неподтвержденной ВП (лица с другими инфекциями дыхательных путей – ИДП). При включении в исследование и на визите последующего наблюдения всем пациентам проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) для оценки степени кардиальной дисфункции. Дополнительно к рутинным методам диагностики при поступлении (1-й визит), на 10–14-й день (2-й визит) и 28–42-й день (3-й визит) определялись сывороточные концентрации биомаркеров. Для обработки полученных результатов использовались стандартные статистические подходы. **Результаты.** По большинству демографических, анамнестических, клинических характеристик, а также по результатам лабораторной, инструментальной и рентгенологической диагностики рассматриваемые когорты оказались сопоставимыми. При отсутствии в группах достоверных различий по параметрам ЭхоКГ существенного влияния ВП на течение ХСН не подтверждено. После лечения у подавляющего большинства больных отмечено улучшение или исчезновение всех основных симптомов с благоприятным исходом обоих заболеваний. Кроме того, в обеих группах регистрировалась положительная динамика параметров ЭхоКГ, свидетельствующая об уменьшении кардиальной дисфункции на фоне проводимой терапии. При повизитном определении биомаркеров наиболее значимые различия отмечались при анализе СРБ. Так, его исходный уровень при ВП был существенно выше, чем при других ИДП, а после лечения снижался по результатам 2-го (для обеих групп) и 3-го (для 1-й группы) визитов. Наряду с этим регистрировались значимые межгрупповые различия по данному показателю как на 1-м, так и на 2-м визите. При оценке других биомаркеров (ПКТ, IL-6, МНУП) их сывороточные концентрации были, как правило, достоверно выше лишь на 1-м визите по сравнению с 2-м. Динамика уровня TNF- α оказалась статистически не значимой для всех категорий сравнения. **Заключение.** Развитие ВП при ХСН не оказывает существенного влияния на степень ее декомпенсации. Биомаркеры воспаления (СРБ, ПКТ, IL-6) могут использоваться для дифференциальной диагностики ВП и других ИДП при ХСН дополнительно к рутинному алгоритму, при этом наиболее перспективным из них является СРБ. На фоне стандартного лечения ВП и ХСН в стационаре отмечается достоверное снижение уровня клинически значимых биомаркеров (СРБ, ПКТ, IL-6, МНУП), что, вероятно, может учитываться при оценке эффективности терапии и прогноза.

Ключевые слова: сывороточные биомаркеры, воспаление, внебольничная пневмония, хроническая сердечная недостаточность, диагностика.

Для цитирования: Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Козлов Р.С. Внебольничная пневмония у лиц с хронической сердечной недостаточностью: особенности клинических проявлений и роль сывороточных биомаркеров в диагностике. *Пульмонология*. 2019; 29 (4): 391–402. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-391-402

Community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure: clinical manifestation and a diagnostic role of biomarkers

Andrey A. Bobylev^{1,2}, Svetlana A. Rachina³, Sergey N. Avdeev⁴, Roman S. Kozlov^{1,2}

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

Author information

Andrey A. Bobylev, Candidate of Medicine, Researcher, Research Center of 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. Moiseev 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); 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

Summary

The aims of this study were to evaluate clinical course of community-acquired pneumonia (CAP) in patients with chronic heart failure (CHF) and to assess the time course of serum biomarkers, such as C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α), and brain natriuretic peptide (BNP), at baseline and after treatment in patients with CAP and CHF. **Methods.** This was a prospective observational study. Adult patients with CHF admitted to a hospital due to suspected CAP were recruited in the study. The diagnosis of CAP was confirmed by chest computed tomography (CT). Subsequently, patients were assigned to the group 1 (with confirmed CAP) or the group 2 (with respiratory infections other than CAP). Echocardiography was performed in all patients at baseline and in follow-up visits. In addition to the routine clinical examination and laboratory tests, serum biomarkers were measured in all patients at admission (Visit 1), at days 10 to 14 (Visit 2), and at days 28 to 42 (Visit 3). Standard statistical methods were used for data analysis. **Results.** Seventy patients who met the inclusion criteria were enrolled in this study; of them, 35 patients had confirmed CAP and 35 patients had respiratory infections other than CAP. Both groups were similar for demographic and clinical characteristics, as well as for laboratory, echocardiographic and radiological findings. CAP did not affect the clinical course of CHF and echocardiographic parameters did not differ significantly between the groups. Clinical signs of both diseases improved after the treatment in majority of patients. Echocardiographic parameters also improved in both groups that indicates the improvement in cardiac dysfunction under the treatment. During the follow-up, the most prominent changes were seen in CRP level which was significantly higher at baseline in CAP patients compared to patients with other respiratory infections. CRP level decreased at Visit 2 in both groups and in Visit 3 in CAP group. CRP levels differed significantly between the groups both at Visits 1 and 2. Other biomarkers, such as PCT, IL-6, and BNP, were significantly higher at Visit 1 compared to Visit 2. TNF- α level did not change significantly neither in any group during the study nor between the groups at any study time. **Conclusion.** CAP did not affect the clinical course of CHF. Inflammatory biomarkers, such as CRP, PCT, and IL-6, could be used additionally to the routine diagnostic procedures to differentiate between CAP and other respiratory infections in patients with CHF. CRP is the most promising biomarker. Serum levels of the biomarkers decreased significantly under the standard hospital treatment of CAP and CHF; this could be considered to evaluate treatment success and prognosis.

Key words: serum biomarkers, inflammation, community-acquired pneumonia, chronic heart failure, diagnostics.

For citation: Bobylev A.A., Rachina S.A., Avdeev S.N., Kozlov R.S. Community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure: clinical manifestation and a diagnostic role of biomarkers. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (4): 391–402 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-391-402

Сочетание хронической сердечной недостаточности (ХСН) и внебольничной пневмонии (ВП) является крайне неблагоприятным фактором, взаимно отягощающим течение обоих заболеваний, особенно у пациентов старших возрастных групп. В ряде случаев ВП позиционируется в качестве патологического состояния, коморбидного синдрому ХСН, повышающего вероятность госпитализации и увеличивающего риск летальности. С другой стороны, течение ВП может быть ассоциировано с развитием различных кардиальных осложнений, что наиболее характерно для лиц пожилого и старческого возраста [1].

Современные подходы к диагностике большинства респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. ВП и ХСН, включают определение раз-

личных сывороточных биомаркеров, выступающих в роли индикаторов патологического процесса и фармакологического ответа на терапевтическое вмешательство. Использование данных методик перспективно не только для оптимизации алгоритмов верификации диагноза, но и для оценки динамики заболевания и предикции ближайшего и отдаленного прогноза.

Бесспорно, интересными в аспекте изучения патогенеза ВП являются биомаркеры воспаления. К наиболее исследованным из них относятся С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкины (IL), в частности IL-6. В работах [1–7] показано достоверное повышение сывороточных концентраций данных биомаркеров у лиц с ВП бактериальной

этиологии. При рассмотрении механизмов ХСН наиболее перспективными для изучения оказались натрийуретические пептиды – предсердный и мозговой (МНУП). Повышение их уровня в сыворотке крови, как правило, сопровождается развитием и прогрессированием недостаточности кровообращения [8–11].

В литературе представлены данные о непосредственном влиянии ХСН на сывороточные концентрации острофазовых белков (в частности, СРБ, IL-6, TNF- α) у лиц без инфекционно-воспалительных заболеваний [12–15]. В свою очередь, у больных ВП описаны изменения содержания в крови «кардиальных» биомаркеров [5, 10].

Целью исследования явились рассмотрение особенностей течения и диагностики ВП на фоне ХСН, а также оценка сывороточной концентрации биомаркеров воспаления (СРБ, ПКТ, IL-6, TNF- α) и МНУП, в т. ч. динамике (до и после лечения), у пациентов с ВП в сочетании с ХСН.

Материалы и методы

Проспективное наблюдательное исследование проводилось на базе 2 многопрофильных лечебно-профилактических учреждений Смоленска в период с сентября 2013 г. по сентябрь 2014 г.

В исследование последовательно были включены пациенты ($n = 70$: 46 (65,7 %) женщин и 24 (34,3 %) мужчины) в возрасте от 50 до 90 лет с ранее верифицированной ХСН, госпитализированные в стационар с предварительным клиническим диагнозом ВП. Всем больным рутинно выполнялось рентгенографическое (РГ) исследование органов грудной клетки (ОГК) в 1 или 2 проекциях.

Окончательная верификация наличия воспалительной инфильтрации в легких и диагноза ВП проводилась методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОГК, на основании результатов которой пациенты распределялись в 2 клинические группы: 1-я – лица с верифицированной ВП, 2-я – без ВП, но с симптомами и признаками других инфекций дыхательных путей (ИДП) – острый бронхит или недифференцированное острое респираторное заболевание с преимущественным поражением верхних дыхательных путей.

Обоснованность диагноза ХСН определялась путем анализа имеющейся медицинской документации, анамнеза, выполненных ранее лабораторных (определение уровня натрийуретических пептидов) и инструментальных (эхокардиография – ЭхоКГ) исследований. При включении в исследование (в т. ч. с целью подтверждения недостаточности кровообращения), а также на визите дальнейшего наблюдения проводилась ЭхоКГ с определением следующих количественных параметров: фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по методу *Simpson* (оценка систолической функции ЛЖ), систолического давления в легочной артерии (СДЛА), объема перикардального выпота (ОПВ). Для подтверждения диастолической дисфункции ЛЖ использовались следующие показатели: соотно-

шение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (E / \dot{e}), объем левого предсердия и индекс объема левого предсердия.

При анализе параметров ЭхоКГ пациенты каждой группы были традиционно разделены на 2 подгруппы в зависимости от результатов определения ФВ ЛЖ – с наличием систолической дисфункции (СД_{ЛЖ}) при ФВ ЛЖ по *Simpson* < 50 % или с сохраненной систолической функцией (ССФ_{ЛЖ}) при ФВ ЛЖ по *Simpson* ≥ 50 % и подтверждении диастолической дисфункции ЛЖ. Для оценки выраженности симптомов ХСН использовалась классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации ((*New York Heart Association* – NYHA) с градацией по функциональным классам (ФК) – в исследование включались пациенты с II–IV ФК. Диагноз недостаточности кровообращения соответствовал критериям, представленным в национальных рекомендациях Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества терапевтов (IV пересмотр) по диагностике и лечению ХСН [8].

У всех пациентов при поступлении (1-й визит), на 10–14-й день (2-й визит) и 28–42-й день (3-й визит) определялись уровни СРБ, ПКТ, IL-6, TNF- α , МНУП в сыворотке крови. Остальные диагностические процедуры, а также лечение ХСН и ВП осуществлялись в соответствии с национальными клиническими рекомендациями и по стандартам рутинной клинической практики, принятым в данном лечебно-профилактическом учреждении [1, 8].

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, от каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Определение СРБ проводилось в лаборатории Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации методом фотометрической иммунотурбодиметрии на полуавтоматическом анализаторе *Humalyzer 2000* (*Human*, GmbH, Германия) с использованием диагностических наборов *Human* (Германия). Референсные значения СРБ составили 0–8 мг / л.

Исследование остальных биомаркеров выполнялось на базе Муниципального автономного учреждения «Клинико-диагностический центр» (Екатеринбург). Определение уровня ПКТ проводилось методом хемилюминесценции на автоматическом анализаторе *mini-VIDAS* (*BioMerieux*, Франция) с использованием диагностических наборов *BioMerieux* (*Vidas Brahms*, Франция). Стандартизация исследований осуществлялась для каждого набора с применением контрольных образцов и калибровочной карты (*Vidas Brahms*, Франция). Референсные значения биомаркера составили $< 0,1$ нг / мл.

Определение концентрации в сыворотке крови цитокинов (IL-6 и TNF-α) проводилось методом твердофазного сэндвич-варианта иммуноферментного анализа с использованием наборов «Интерлейкин-6-ИФА-Бест» и «α-TNF-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) на ИФА-ридере *Multiscan EX* (*Thermo Labsystems*, Китай). Референсные значения биомаркеров составили для IL-6 – 0–10 пг / мл, для TNF-α – 0–6 пг / мл.

Анализ МНУП выполнялся методом хемилюминесценции на автоматическом анализаторе *ADVIA Centaur XP* (*Siemens*, США) с использованием диагностических наборов *Siemens* (закрытая система) и аттестованных контрольных материалов *BIO-RAD* (США). Референсные значения биомаркера составили 0–80 пг / мл для лиц в возрасте до 60 лет и 0–100 пг / мл – старше 60 лет.

Для каждого пациента, включенного в исследование, регистрировались демографические характеристики, анамнез, вредные привычки, клинико-инструментальная и лабораторная характеристика течения заболеваний, эффективность проводимой терапии.

Статистическая обработка данных проводилась отделом информационных технологий Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации с использованием свободной программной среды для статистических расчетов и графики *R v.3.3.2* (*The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*). Сводные статистические данные представлены количеством единиц наблюдений, средним значением, стандартным отклонением, медианой и интерквартильным размахом (1-м и 3-м квартилями), сравнительный анализ проводился непараметрическими методами.

При внутригрупповых сравнениях использовался критерий Уилкоксона для связанных выборок с поправкой по методу Холма при множественных сравнениях. Для межгрупповых сравнений применялся критерий Манна–Уитни. Сводные статистические данные по категориальным переменным были представлены абсолютными и относительными частотами. Сравнение частот проводилось с использованием точного критерия Фишера.

Все статистические исследования проводились для двусторонней гипотезы на уровне значимости 0,05 (различия считались достоверными при $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

По данным МСКТ ОГК диагноз ВП подтвердился в 35 случаях; остальные пациенты составили группу контроля. Исходные демографические и анамнестические характеристики больных обеих групп представлены в табл. 1. В подавляющем большинстве случаев (32 (91,4 %) из 35) у пациентов 1-й группы регистрировалось нетяжелое течение ВП.

Таблица 1
Исходная демографическая и анамнестическая характеристика пациентов с внебольничной пневмонией на фоне хронической сердечной недостаточности, включенных в исследование
Table 1
Baseline demographic and historical characteristics of patients included in the study

Характеристика	1-я группа (n = 35)	2-я группа (n = 35)	p
Возраст, годы	73,89 ± 11,36	75,14 ± 8,66	> 0,05
Доля женщин, n (%)	24 (68,6)	22 (62,9)	–
Длительность анамнеза ХСН, мес.	91,54 ± 65,97	86,46 ± 58,01	> 0,05
Количество эпизодов декомпенсации ХСН в течение последнего года	1,62 ± 1,07	1,58 ± 1,06	
ФК ХСН, n (%):			
• II	21 (60,0)	17 (48,6)	> 0,05
• III	12 (34,3)	17 (48,6)	
• IV	2 (5,7)	1 (2,8)	
Наличие других эпизодов ВП в течение последнего года, n (%):			
• да	6 (17,1)	9 (25,7)	> 0,05
• нет	26 (74,3)	26 (74,3)	
• нет данных	3 (8,6)	0 (0)	
Продолжительность госпитализации, сутки	12,37 ± 4,37	11,49 ± 5,05	

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

В табл. 2 представлены исходные клинические показатели в рассматриваемых когортах. По большинству указанных характеристик статистически значимых различий в исследуемых группах не выявлено, за исключением температуры тела, которая была незначительно повышена у больных 1-й группы (табл. 2). Таким образом, продемонстрировано, что у большей части больных наряду с респираторными жалобами присутствовали симптомы и признаки декомпенсации ХСН.

При РГ ОГК на 1-м визите инфильтративные изменения в легких выявлены у 80 % пациентов 1-й группы и у 91,4 % – 2-й. У остальных больных результат исследования оказался негативным, при этом предварительный диагноз ВП основывался на клинико-лабораторных данных. В 1-й группе доказанная пневмония рентгенологически характеризовалась наличием альвеолярной инфильтрации в 31 (88,6 %) случае, интерстициальной инфильтрации – в 3 (8,6 %), выявлением инфильтрации обеих типов – в 1 (2,8 %). Локализация пневмонических изменений согласно топографической анатомии легких в рассматриваемой группе представлена на рис. 1. Экссудативный плеврит / гидроторакс при рутинной РГ ОГК в 1-й группе выявлен у 22 (62,9 %) из 35 больных, в 50 % случаев – двусторонний.

Динамика клинических проявлений у лиц с подтвержденной ВП отражена на рис. 2, что свидетельствует об улучшении или исчезновении основных симптомов и признаков как ВП, так и ХСН у большей части больных. Динамика клинических параметров в группе контроля представлена на рис. 3.

Таблица 2

Исходная клиническая характеристика пациентов с внебольничной пневмонией на фоне хронической сердечной недостаточности, включенных в исследование

Table 2
Baseline clinical characteristics of patients included in the study

Характеристика	1-я группа (n = 35)	2-я группа (n = 35)	p
Кашель, n (%)	33 (94,3)	31 (88,6)	> 0,05
Наличие мокроты, n (%)	14 (40)	12 (34,3)	
Одышка, n (%)	35 (100)	35 (100)	
Наличие отеков, n (%)	29 (82,9)	28 (80)	
Распространенность отеков, n (%):			
• только стопы	4 (13,8)	8 (28,6)	–
• стопы и голени	25 (86,2)	19 (67,9)	–
• анасарка	0	1 (3,5)	–
Доля лиц с повышением температуры тела, n (%)	22 (62,9)	9 (25,7)	0,0005
Температура тела, °C	37,0 ± 0,6	36,6 ± 0,5	
Частота дыхательных движений в минуту	22,7 ± 3,6	22,1 ± 2,6	> 0,05
Частота сердечных сокращений в минуту	97,1 ± 20,0	94,0 ± 20,1	
Крепитация / влажные хрипы при аускультации, n (%)	33 (94,3)	30 (85,7)	
Инфильтрация при РГ ОГК, n (%)	28 (80)	33 (91,4)	
Плевральный выпот при РГ ОГК, n (%)	22 (62,9)	15 (42,9)	
Лейкоциты периферической крови (× 10 ⁹ / л)	10,0 ± 5,6	8,2 ± 1,9	

Примечание: РГ – рентгенография; ОГК – органы грудной клетки.

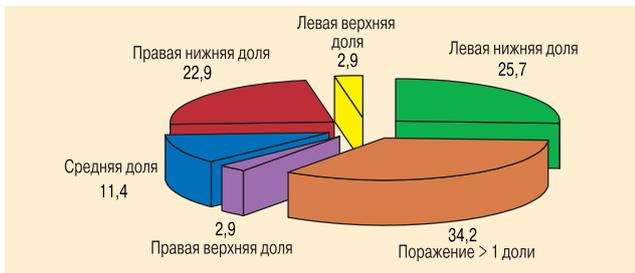


Рис. 1. Локализация пневмонической инфильтрации при рентгенографии органов грудной клетки у пациентов с подтвержденной внебольничной пневмонией в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (n = 35); % случаев

Figure 1. Pulmonary infiltration in chest X-ray of patients with community-acquired pneumonia and chronic heart failure (n = 35); % of cases

Полученные результаты оказались аналогичными описанным для исследуемой когорты пациентов.

В табл. 3 представлены результаты исходной ЭхоКГ с учетом параметров ФВ ЛЖ – наличия систолической дисфункции ЛЖ (СД_{ЛЖ}) или сохраненной систолической функции ЛЖ. Согласно полученным данным, средние значения рассчитанных показателей были умеренно повышены и достоверно не различались вне зависимости от наличия СД_{ЛЖ}. У пациентов с исходной СД_{ЛЖ} средние величины ФВ ЛЖ превышали 40 %, что также соответствует умеренной степени нарушения систолической функции миокарда. Результаты ЭхоКГ, выполненной на 3-м визите в динамике, отражены в табл. 4.

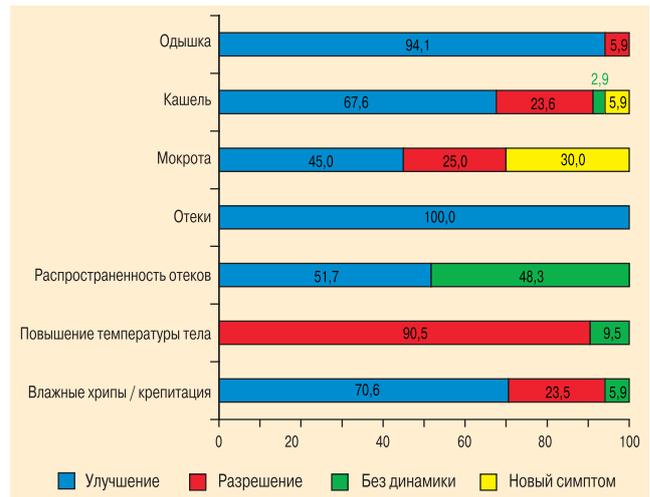


Рис. 2. Динамика клинических симптомов у пациентов с подтвержденной внебольничной пневмонией в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (n = 34); % случаев

Figure 2. The time-course of clinical signs and symptoms in patients with confirmed community-acquired pneumonia and chronic heart failure (n = 34); % of cases

При оценке эффективности терапии по ранним исходам заболеваний получены следующие результаты: клинический успех – 34 (97,1 %) случая в 1-й группе и 32 (94,1 %) – во 2-й; ухудшение – 0 случаев 1-й группе и 2 (5,7 %) – во 2-й; смерть – 1 (2,9 %) случаев в 1-й группе и 1 (2,9 %) – во 2-й. Достоверных различий по ранним исходам в группах не наблюдалось.

Результаты повизитного определения биомаркеров в сыворотке крови в обеих группах представлены на рис. 4–8. Определение уровня биомаркеров в сыворотке крови выполнялось всем больным при включении в исследование, однако на 2-м визите у 4 пациентов данный анализ в динамике не проводился вследствие летального исхода (n = 2) и развития в стационаре интеркуррентных бактериальных инфекций – острого энтероколита (n = 1) и острого синусита (n = 1). На финальном этапе были исключены еще 3 больных в связи с неявкой на 3-й визит.

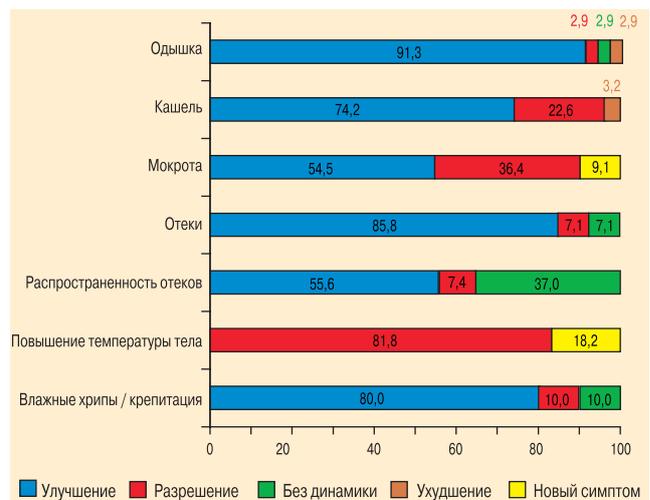


Рис. 3. Динамика клинических симптомов у пациентов (n = 34) с инфекцией дыхательных путей в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (n = 34); % случаев

Figure 3. The time-course of clinical signs and symptoms in patients with respiratory infections other than community-acquired pneumonia and concomitant chronic heart failure (n = 34); % of cases

Таблица 3
Результаты эхокардиографического исследования у пациентов обеих групп на 1-м визите в зависимости от характеристики систолической функции левого желудочка
Table 3
Echocardiography data of all patients at Visit 1 according to the left ventricle systolic function

Параметр ЭхоКГ	ФВ ЛЖ, %		СДЛА, мм рт. ст.		ОПВ, мл	
	СД _{лж}	ССФ _{лж}	СД _{лж}	ССФ _{лж}	СД _{лж}	ССФ _{лж}
1-я группа (n = 35)	40,8 ± 7,0 n = 23	55,0 ± 4,0 n = 12	55,9 ± 15,3 n = 23	43,3 ± 9,5 n = 12	66,1 ± 74,2 n = 23	94,6 ± 63,7 n = 12
2-я группа (n = 35)	42,7 ± 6,2 n = 31	59,0 ± 5,7 n = 4	54,8 ± 17,9 n = 31	53,3 ± 18,8 n = 4	78,4 ± 86,8 n = 31	32,5 ± 39,5 n = 4

Примечание: ЭхоКГ – эхокардиография; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ОПВ – объем перикардального выпота; СД_{лж} – систолическая дисфункция левого желудочка; ССФ – сохраненная систолическая функция; p > 0,05 – достоверность различий параметров между группами с учетом оценки систолической функции левого желудочка.

Note. p > 0,05 for between-group comparisons according to the left ventricle systolic function.

Таблица 4
Результаты эхокардиографического исследования у пациентов обеих групп на 3-м визите с динамикой показателей в зависимости от характеристики систолической функции левого желудочка
Table 4
Change in echocardiography data of all patients to Visit 3 according to the left ventricle systolic function

Параметр ЭхоКГ	ФВ ЛЖ, %		СДЛА, мм рт. ст.		ОПВ, мл	
	СД _{лж}	ССФ _{лж}	СД _{лж}	ССФ _{лж}	СД _{лж}	ССФ _{лж}
1-я группа (n = 31)	45,7 ± 7,6 n = 19	58,4 ± 5,1 n = 12	47,3 ± 14,5 n = 19	35,3 ± 13,6 n = 12	20,0 ± 41,4 n = 19	18,0 ± 33,6 n = 12
Δ	+4,4 ± 3,7	+3,4 ± 4,3	-8,7 ± 8,3	-7,9 ± 10,3	-42,1 ± 59,9	-84,0 ± 43,3
p	0,0008	0,02	0,0007	0,008	0,014	0,009
2-я группа (n = 32)	45,9 ± 6,2 n = 28	58,5 ± 1,9 n = 4	46,0 ± 12,4 n = 28	45,8 ± 17,9 n = 4	30,7 ± 48,0 n = 28	0,0 ± 0,0 n = 4
Δ	+3,4 ± 4,4	-0,5 ± 5,1	-7,1 ± 8,0	-7,5 ± 5,6	-44,3 ± 66,0	-32,5 ± 39,5
p	0,0002	> 0,05	0,0001	> 0,05	0,003	> 0,05

Примечание: ЭхоКГ – эхокардиография; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ОПВ – объем перикардального выпота; СД_{лж} – систолическая дисфункция левого желудочка; ССФ – сохраненная систолическая функция; Δ – динамика параметра эхокардиографии по сравнению с 1-м визитом; p – достоверность динамики параметров эхокардиографии между 1-м и 3-м визитами.

Note. Δ, change in echocardiography data compared to Visit 1; p, statistical significance for comparison of echocardiography data between Visit 1 and Visit 3.

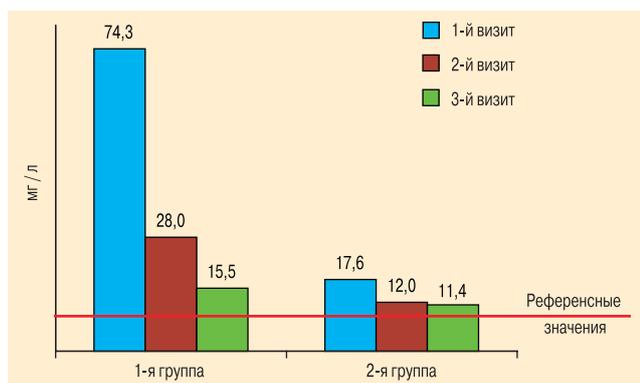


Рис. 4. Уровень С-реактивного белка в сыворотке крови в динамике у пациентов с подтвержденной внебольничной пневмонией (1-я группа) и другими инфекциями дыхательных путей (2-я группа) в сочетании с хронической сердечной недостаточностью
Примечание: достоверность различий: в 1-й группе – p = 0,0007 (1-й и 2-й визиты), p < 0,0001 (1-й и 3-й визиты), p = 0,027 (2-й и 3-й визиты); во 2-й группе – p = 0,032 (1-й и 2-й визиты), p = 0,007 (1-й и 3-й визиты), p > 0,05 (2-й и 3-й визиты); достоверность межгрупповых различий – p < 0,0001 (1-й визит), p = 0,007 (2-й визит), p > 0,05 (3-й визит)

Figure 4. Change of C-reactive protein serum level in patients with chronic heart failure and confirmed community-acquired pneumonia (group 1) or with chronic heart failure and other respiratory infections (group 2)
Notes. For group 1: p = 0.0007 for the difference between Visit 1 and Visit 2; p < 0.0001 for the difference between Visit 1 and Visit 3; p = 0.027 for the difference between Visit 2 and Visit 3. For group 2: p = 0.032 for the difference between Visit 1 and Visit 2; p = 0.007 for the difference between Visit 1 and Visit 3; p > 0.05 for the difference between Visit 2 and Visit 3. For between-group difference, p < 0.0001 at Visit 1; p = 0.007 at Visit 2; p > 0.05 at Visit 3.

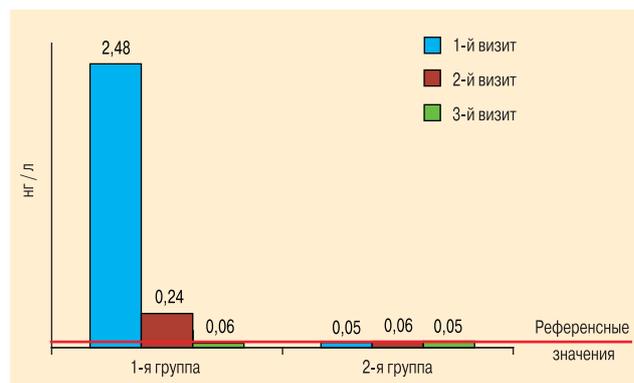


Рис. 5. Уровень прокальцитонина в сыворотке крови в динамике у пациентов с подтвержденной внебольничной пневмонией (1-я группа) и другими инфекциями дыхательных путей (2-я группа) в сочетании с внебольничной пневмонией
Примечание: достоверность различий: в 1-й группе – p = 0,006 (1-й и 2-й визиты), p = 0,0001 (1-й и 3-й визиты), p > 0,05 (2-й и 3-й визиты); во 2-й группе – p > 0,05 (1-й и 2-й визиты), p > 0,05 (1-й и 3-й визиты), p > 0,05 (2-й и 3-й визиты); достоверность межгрупповых различий – p < 0,0001 (1-й визит), p > 0,05 (2-й визит), p > 0,05 (3-й визит)

Figure 5. Serum procalcitonin levels in patients with chronic heart failure and confirmed community-acquired pneumonia (group 1) or with chronic heart failure and other respiratory infections (group 2)
Notes. For group 1: p = 0.006 for the difference between Visit 1 and Visit 2; p = 0.0001 for the difference between Visit 1 and Visit 3; p > 0.05 for the difference between Visit 2 and Visit 3. For group 2: p > 0.05 for the differences between Visit 1 and Visit 2, Visit 1 and Visit 3; Visit 2 and Visit 3. For between-group difference, p < 0.0001 at Visit 1; p > 0.05 at Visits 2 and 3.

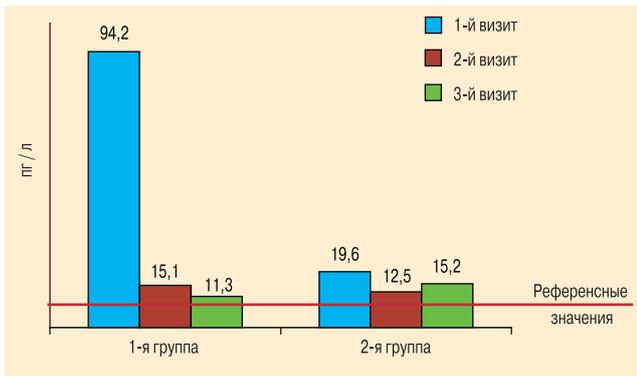


Рис. 6. Уровень IL-6 в сыворотке крови в динамике у пациентов с подтвержденной внебольничной пневмонией (1-я группа) и другими инфекциями дыхательных путей (2-я группа) в сочетании с хронической сердечной недостаточностью
Примечание: достоверность различий: в 1-й группе – $p < 0,0001$ (1-й и 2-й визиты), $p < 0,0001$ (1-й и 3-й визиты), $p > 0,05$ (2-й и 3-й визиты); во 2-й группе: $p = 0,009$ (1-й и 2-й визиты), $p > 0,05$ (1-й и 3-й визиты), $p > 0,05$ (2-й и 3-й визиты); достоверность межгрупповых различий: $p < 0,0001$ (1-й визит), $p > 0,05$ (2-й визит), $p > 0,05$ (3-й визит).

Figure 6. Serum IL-6 levels in patients with chronic heart failure and confirmed community-acquired pneumonia (group 1) or with chronic heart failure and other respiratory infections (group 2)
Notes. For group 1: $p < 0,0001$ for the difference between Visit 1 and Visit 2; $p < 0,0001$ for the difference between Visit 1 and Visit 3; $p > 0,05$ for the difference between Visit 2 and Visit 3. For group 2: $p = 0,009$ for the difference between Visit 1 and Visit 2, $p > 0,05$ for the differences between Visit 1 and Visit 3, and between Visit 2 and Visit 3. For between-group difference, $p < 0,0001$ at Visit 1; $p > 0,05$ at Visits 2 and 3.

Наиболее значимые внутригрупповые и межгрупповые различия отмечались при анализе СРБ. При определении других биомаркеров (ПКТ, IL-6, МНУП), как правило, достоверно более высокие их концентрации отмечались лишь на 1-м визите. Динамика уровня TNF- α оказалась статистически незначимой для всех категорий сравнения (см. рис. 7).

Проблема диагностики ВП у пациентов с синдромом ХСН во многом объясняется общностью типичных симптомов и признаков обоих заболеваний, трудностями дифференцированной оценки их генеза, что и обуславливает ошибки рутинного клинического алгоритма [1, 8]. Так, в данном исследовании при сравнительном анализе наиболее распространенных жалоб (кашель, одышка, продукция мокроты) у лиц с подтвержденной ВП и без таковой статистически значимых различий не получено. Повышение температуры тела выявлялось только в 63 % случаев подтвержденной ВП и обычно не превышало субфебрильных цифр.

При аускультации легких статистически значимых различий также не отмечено: влажные хрипы / крепитация регистрировались в подавляющем большинстве случаев (33 и 30 пациентов 1-й и 2-й групп соответственно), что объясняется пропотеванием в просвет альвеол / бронхиол трансудата (при ХСН) и экссудата (при ВП).

На фоне лечения отмечалась положительная динамика всех типичных симптомов у большинства больных, подтвержденная результатами анализа исходов заболеваний, которые достоверно не различались в обеих группах. Относительно низкий удельный вес неблагоприятных исходов в данном исследовании при краткосрочном наблюдении (28–42 дня), вероятно, обусловлен отсутствием в рас-

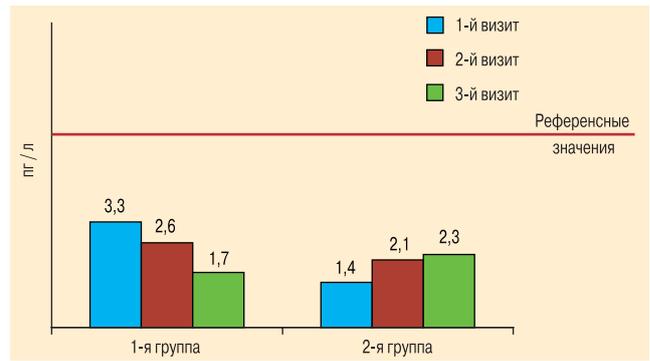


Рис. 7. Уровень TNF- α в сыворотке крови в динамике у пациентов с подтвержденной внебольничной пневмонией (1-я группа) и другими инфекциями дыхательных путей (2-я группа) в сочетании с хронической сердечной недостаточностью
Примечание: все внутригрупповые и межгрупповые различия недостоверны ($p > 0,05$).

Figure 7. Serum TNF- α levels in patients with chronic heart failure and confirmed community-acquired pneumonia (group 1) or with chronic heart failure and other respiratory infections (group 2)
Note. All intra- and between-group comparisons were nonsignificant ($p > 0,05$).

сматриваемой выборке лиц в критическом / тяжелом состоянии на момент исходной оценки.

РГ ОГК по-прежнему является стандартным методом обследования при ВП, однако увеличивающийся с возрастом пациента удельный вес диагностических ошибок предполагает выполнение МСКТ ОГК в случаях сомнительного диагноза [1]. В данном исследовании патологические изменения, полученные при РГ ОГК, были расценены как пневмоческая инфильтрация у 86 % пациентов, при этом частота выявления изменений была сопоставима в обеих группах.

Представленные данные согласовывались с результатами, полученными *Y.J. Lee et al.*; показано, что

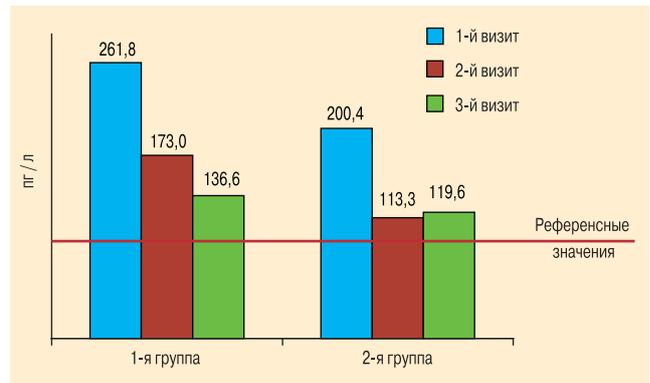


Рис. 8. Уровень мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови в динамике у пациентов с подтвержденной внебольничной пневмонией (1-я группа) и другими инфекциями дыхательных путей (2-я группа) в сочетании с хронической сердечной недостаточностью
Примечание: достоверность различий: в 1-й группе – $p = 0,0005$ (1-й и 2-й визиты), $p = 0,003$ (1-й и 3-й визиты), $p > 0,05$ (2-й и 3-й визиты); во 2-й группе – $p = 0,048$ (1-й и 2-й визиты), $p = 0,042$ (1-й и 3-й визиты), $p > 0,05$ (2-й и 3-й визиты); межгрупповые различия недостоверны ($p > 0,05$).

Figure 8. Serum BNP levels in patients with chronic heart failure and confirmed community-acquired pneumonia (group 1) or with chronic heart failure and other respiratory infections (group 2)
Notes. For group 1: $p = 0,0005$ for the difference between Visit 1 and Visit 2; $p = 0,003$ for the difference between Visit 1 and Visit 3; $p > 0,05$ for the difference between Visit 2 and Visit 3. For group 2: $p = 0,048$ for the difference between Visit 1 and Visit 2, $p = 0,042$ for the difference between Visit 1 and Visit 3; $p > 0,05$ for the difference between Visit 2 and Visit 3. All between-group comparisons were nonsignificant ($p > 0,05$).

у 54,5 % пациентов впервые выявленные двусторонние инфильтративные изменения в легких обусловлены венозным застоем вследствие ХСН, а у 45,5 % — некардиогенными (респираторными) причинами, в т. ч. ВП [2].

При сопоставлении данных РГ и МСКТ ОГК совпадение их результатов получено в 44,3 % случаев: ВП подтверждена в 40 %, исключена — в 4,3 % случаев. Расхождение рентгенологического диагноза отмечено у 55,7 % больных: гипердиагностика пневмонии отмечалась в 45,7 % случаев, гиподиагностика — в 10 %. В группе больных с верифицированной ВП совпадение 2 методов по локализации пневмонической инфильтрации регистрировалось в 46,4 %, по наличию плеврального выпота — в 74,3 %, по его локализации — в 84,6 % случаев соответственно. Таким образом, рутинное использование РГ ОГК для выявления ВП при сопутствующей ХСН как основного метода и имидж-диагностики может быть недостаточно информативно.

Рутинная лабораторная диагностика ВП на фоне ХСН также сопряжена с определенными сложностями вследствие вариабельности показателей системного воспалительного ответа (СВО) у пациентов старших возрастных групп [1, 16].

В проведенном исследовании достоверных различий по выраженности лейкоцитоза периферической крови и доли юных форм лейкоцитов в обеих группах не получено. При этом у пациентов с верифицированной ВП уровень лейкоцитов крови составил в среднем $10,0 \pm 5,6 \times 10^9 / л$ и не достигал порогового значения СВО ($12 \times 10^9 / л$). Полученные данные согласуются с результатами исследования *T. Maruyama et al.*, по результатам которого показано, что у больных ВП старческого возраста ($n = 47$; средний возраст — $88,7 \pm 2,7$ года) также наблюдалось относительно низкое содержание лейкоцитов в лейкограмме ($10,59 \pm 5,48 \times 10^9 / л$) [16].

Результаты анализа показателей ЭхоКГ, выполненной на 1-м визите, свидетельствовали об отсутствии существенного влияния собственно ВП на выраженность кардиальной дисфункции. Данный факт, вероятно, также исключает использование этого рутинного метода в алгоритме дифференциальной диагностики ВП и других ИДП у лиц с синдромом ХСН. Статистически значимая положительная динамика основных параметров ЭхоКГ на фоне адекватной терапии в условиях стационара, полученная на 3-м визите, свидетельствовала о наличии исходной декомпенсации ХСН у большинства лиц, включенных в исследование.

Описанные трудности клинической, инструментальной и лабораторной верификации ВП у лиц с сопутствующей ХСН предполагают использование дополнительных к рутинному алгоритму методов обследования, одним из которых может стать определение уровня сывороточных биомаркеров.

СРБ относится к наиболее изученным биомаркерам воспаления. Вероятно, по этой причине определение данного белка полностью валидировано и широкодоступно в клинической практике, в т. ч.

в нашей стране. СРБ является неспецифическим, но чувствительным белком острой фазы воспаления, активация синтеза которого характерна для манифестации пневмонии как типичного инфекционного процесса [3].

В данном исследовании у 34 (97 %) из 35 пациентов с подтвержденной ВП на 1-м визите регистрировалось не менее чем 2-кратное повышение уровня СРБ (в среднем — $74,3 \pm 55,9$ мг / л), которое, однако, являлось весьма умеренным: как правило, его концентрация при системной бактериальной инфекции составляет > 100 мг / л [3]. Возможно, данный факт был обусловлен характерной для пожилых лиц дисрегуляцией про- и противовоспалительных медиаторов и, как следствие, нарушением синтеза белка в гепатоцитах. Альтернативным объяснением этого феномена может служить результат стимулирующего влияния ХСН на базальную продукцию СРБ в здоровом организме с последующим истощением его индуцибельной секреции в ответ на воздействие инфекционного агента при развитии ВП.

При оценке СРБ в динамике на 2-м визите уровень его достоверно снижался по сравнению с 1-м визитом. Полученные результаты соответствовали описанным в литературе патофизиологическим свойствам искомого белка. На 3-м визите снижение сывороточных концентраций СРБ сохранялось. Однако у 71 % пациентов его уровень оставался повышенным (в среднем — $15,5 \pm 10,6$ мг / л). Данный феномен мог быть связан как с неполным восстановлением профиля секреции белков острой фазы воспаления после ВП, так и с влиянием недостаточности кровообращения.

Содержание СРБ в сыворотке для различных субпопуляций больных ХСН различалось, составляя значения от 1 до 28,5 мг / л, однако в настоящем исследовании получен показатель $17,6 \pm 11,8$ мг / л [12, 17]. Возможно, повышение уровня данного белка являлось вторичным и было опосредовано стимулирующим влиянием на его синтез цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α), гиперсекреция которых рассматривается как звено патогенеза недостаточности кровообращения [3].

На 2-м визите концентрация СРБ в контрольной группе на фоне лечения достоверно снижалась, однако оставалась незначительно повышенной ($12,0 \pm 9,3$ мг / л). Уровень биомаркера на 3-м визите, вероятно, следует расценивать как базальный для относительной компенсации ХСН (см. рис. 4). Незначительное его повышение соответствовало представлениям других исследователей о влиянии данного синдрома на секрецию СРБ [18].

ПКТ, наряду с СРБ, традиционно рассматривается в качестве эталонного биомаркера бактериального воспаления [3]. В проведенном исследовании в группе пациентов с ХСН и ВП его уровень в сыворотке крови на 1-м визите составлял $2,48 \pm 6,97$ нг / мл и значимо превосходил референсные значения, что соответствовало высокому риску системной инфекции (≥ 2 нг / мл). Гиперпродукция ПКТ при пневмонии регистрировалась во многих

случаях [4, 19], однако полученные результаты колебались от 0,2 до 4,8 нг / мл, т. е. уровень биомаркера, выявленный в данной работе, мог расцениваться как высокий для рассматриваемого заболевания. Однако он оказался чрезвычайно варибельным и лишь в 17 % случаев превышал 2 нг / мл, что, вероятно, обусловлено явным преобладанием (> 90 %) в изучаемой выборке лиц с нетяжелой ВП.

При определении ПКТ на 2-м визите отмечалось многократное уменьшение его концентраций, что соответствовало более быстрой (по сравнению с СРБ) динамике на фоне терапии ВП. На 3-м визите после разрешения пневмонии регистрировалось дальнейшее снижение уровня ПКТ, который достигал референсных значений у подавляющего большинства пациентов (97 %).

По данным литературы, сывороточные концентрации ПКТ при ХСН различались от повышенных (1,3 (0,89–1,8) нг / мл) до нормальных (0,09 (0,06–0,16) нг / мл) [13, 20]. В данной работе исходный уровень биомаркера в группе контроля составил 0,05 ± 0,01 нг / мл. Гиперсекреция ПКТ, выявленная по результатам других исследований, могла объясняться преобладанием в изучаемых выборках лиц с выраженной СД_{лж} [13], тогда как в настоящем исследовании у 11 % больных отмечалась сохраненная систолическая функция ЛЖ, а у пациентов с СД_{лж} среднее значение ФВ ЛЖ соответствовало умеренному снижению данного показателя [8].

При повторном определении ПКТ в сыворотке крови на 2-м и 3-м визитах в контрольной группе его уровень практически не менялся. Отсутствие достоверной динамики концентраций биомаркера у лиц с ХСН при серийных измерениях на фоне специфического лечения соответствовало результатам, полученным другими авторами, и могло объясняться низкой чувствительностью ПКТ к изменению объемов внутрисосудистой циркуляции, несмотря на эффективность проводимой терапии [21].

IL-6 – типичный провоспалительный интерлейкин, увеличение уровня которого при ВП соответствовало, по данным литературы, интервалу 48–3 569 пг / мл [5, 6]. Средняя величина его исходной концентрации в данной работе также оказалось повышенной (94,2 ± 97,4 пг / мл), однако характеризовалась выраженной варибельностью.

При повторной оценке на 2-м визите отмечалось многократное снижение содержания IL-6 в сыворотке (до 15,1 ± 9,8 пг / мл) в группе лиц с ВП, что подтверждало результаты других исследований, по результатам которых продемонстрирована аналогичная динамика биомаркера на фоне лечения, прямо пропорциональная степени клинической стабилизации [22]. На 3-м визите уровень IL-6 изменился незначительно и составил 11,3 ± 7 пг / мл. Сохранение повышенных концентраций биомаркера на 2-м визите и 3-м визите – при разрешении ВП, возможно, ассоциировано с влиянием коморбидного синдрома ХСН.

Роль цитокинов (в т. ч. IL-6) в реализации молекулярных механизмов кардиальной дисфункции

описана > 25 лет назад. При этом уровень искомого биомаркера при ХСН, по разным данным, колебался от 2,4 ± 2,4 до 51 (9–219) пг / мл, однако в большинстве исследований достигал лишь 10–15 пг / мл [14, 23]. Исходная концентрация IL-6 в контрольной группе (19,6 ± 14,8 пг / мл) превышала это порог, что могло быть обусловлено влиянием на продукцию цитокина других ИДП.

На 2-м визите отмечалось умеренное, но достоверное снижение уровня IL-6 (до 12,5 ± 9,2 пг / мл). Аналогичные результаты получены в исследовании *Y.Sato et al.*, однако представленная динамика показателя через 10 суток достигала порога референсных значений (17,1 ± 5,1 пг / мл vs 2,3 ± 0,1 пг / мл; $p < 0,05$) [24]. Данное несоответствие могло быть объяснено различиями в подходах к лечению ХСН. На 3-м визите уровень IL-6 существенно не изменился (15,2 ± 12,1 пг / мл), что, возможно, обусловлено завершением стационарного лечения и переходом на базисную терапию ХСН. Полученные данные соответствовали результатам исследования *T.Peschel et al.* [15]. Вероятно, выявленный на 3-м визите уровень IL-6 может рассматриваться в качестве базального для больных с ХСН в фазе ее субкомпенсации.

TNF-α – провоспалительный цитокин, нарушение регуляции которого характерно для многих заболеваний. Результаты его определения при ВП в отдельных работах различались в 7–8 раз. При сравнении с референсными значениями (0–6 пг / мл) зарегистрированные показатели колебались от близких к нормальным (7,6 (5,8–14,4) пг / мл) до многократно повышенных (56,10 ± 80,44 пг / мл) [7,25]. В данном исследовании на всех этапах определения TNF-α у пациентов с подтвержденной ВП его сывороточные концентрации, несмотря на выраженную их варибельность, оставались в пределах референсных значений. Динамика уровня биомаркера за весь период последующего наблюдения оказалась недостоверной. Таким образом, полученные результаты не подтвердили диагностическую ценность TNF-α в рассматриваемой субпопуляции больных ВП. Возможным объяснением невысокого уровня биомаркера могло служить преобладание случаев нетяжелого течения заболевания, о чем уже упоминалось. В пользу последнего заключения свидетельствует выявление положительной корреляции между степенью тяжести пневмонии и сывороточными концентрациями TNF-α [26].

Роль TNF-α в патогенезе ХСН считается доказанной, однако нормальный и повышенный его уровень у больных данной категории регистрировался с одинаковой частотой, однако эти значения различались – от 1,3 ± 0,3 до 29,6 ± 0,6 пг / мл [15, 27]. При определении данного цитокина в когорте больных с ХСН без ВП его средние сывороточные концентрации соответствовали референсному интервалу независимо от этапа лечения (см. рис. 7). Динамика показателя на фоне стандартной терапии оказалась недостоверной, что подтверждается результатами аналогичных исследований [15].

Полученные в представленной работе низкие уровни TNF- α у лиц с ХСН соответствовали другим данным. В то же время исследования, по данным которых выявлена гиперсекреция биомаркера, проводились на специально отобранных выборках пациентов, у которых, в отличие от рассматриваемой субпопуляции, регистрировалась выраженная СД_{лж} (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$) [28].

МНУП считается эталонным биомаркером развития и прогрессирования ХСН. Однако его концентрации в сыворотке могут повышаться и при других заболеваниях. Так, при ВП средний уровень МНУП колебался от $26 \pm 14,6$ до 273 ± 360 пг / мл [5, 10, 29]. Вариабельность результатов различных исследований, возможно, связана с наличием у определенной части больных сопутствующей недостаточности кровообращения.

Дизайн настоящего исследования предполагал обязательное включение только пациентов с доказанной ХСН, поэтому средние значения сывороточных концентраций МНУП 1-й группе оказались повышенными на всех этапах наблюдения – $261,8 \pm 306,8$ (1-й визит), $173 \pm 254,9$ (2-й визит), $136,6 \pm 135,9$ (3-й визит) пг / мл. На фоне лечения отмечалась достоверное снижение показателя по сравнению с 1-м визитом, связанное, вероятно, со стабилизацией течения ХСН на фоне интенсивной кардиотропной терапии.

Аналогичные результаты получены и в группе контроля. В течение всего периода наблюдения также регистрировался повышенный средний уровень МНУП – $200,4 \pm 221,9$ (1-й визит), $113,3 \pm 117,8$ (2-й визит) и $119,6 \pm 121,4$ (3-й визит) пг / мл. По данным литературы, сывороточные концентрации биомаркера при ХСН колебались в широких пределах (от $140,5 \pm 125,1$ до 1394 ± 934 пг / мл) [9, 10]. Это явление обусловлено межиндивидуальной вариабельностью его секреции, которая определяется типом, тяжестью течения и степенью компенсации заболевания, возможным влиянием циркадных ритмов, экстракардиальных факторов и других заболеваний [11].

Полученные в данном исследовании исходные уровни МНУП у лиц с ХСН (как с ВП, так и без таковой) не выходили за рамки представленного интервала средних значений. В отсутствие статистически достоверных различий в группах подтвердилось предположение об отсутствии влияния ВП на секрецию данного пептида. Относительно невысокие значения средних концентраций биомаркера в обеих когортах, вероятно, обусловлены преобладанием в них больных с нетяжелой СД_{лж}.

В период последующего наблюдения динамика МНУП в группе контроля в целом была аналогична зафиксированной в группе лиц с ВП (см. рис. 8). Снижение уровня МНУП на фоне адекватного лечения ХСН является настолько типичным, что серийное его определение рекомендовалось некоторыми авторами для контроля эффективности самой терапии [30]. Данный факт также подтвержден и по результатам настоящего исследования.

Заключение

В заключение необходимо обозначить перспективы использования рассматриваемых биомаркеров в алгоритме дифференциальной диагностики ВП и других ИДП у лиц с ХСН. С учетом достоверности различий по исходному уровню показателей в обеих группах пригодными для дальнейшего изучения в данном аспекте следует считать СРБ, ПКТ и IL-6. Однако лимитировать их диагностическую ценность, вероятно, будет высокая вариабельность значений ПКТ и IL-6.

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- особенности течения ВП у пациентов с ХСН объективно затрудняют ее диагностику, что предполагает поиск новых доступных, эффективных и безопасных методов верификации заболевания, одним из которых является определение биомаркеров в сыворотке крови;
- биомаркеры воспаления (СРБ, ПКТ, IL-6) могут использоваться для дифференциальной диагностики ВП с другими ИДП и декомпенсацией ХСН дополнительно к рутинному алгоритму, при этом наиболее перспективным из них является СРБ;
- развитие ВП у пациентов с ХСН не оказывает существенного влияния на степень декомпенсации недостаточности кровообращения;
- на фоне стандартного лечения ВП и декомпенсации ХСН в стационаре отмечается достоверное снижение уровня клинически значимых биомаркеров (СРБ, ПКТ, IL-6, МНУП), что, вероятно, может учитываться при оценке эффективности терапии и прогноза.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Публикация подготовлена без участия спонсоров.

Conflict of interest

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

Список сокращений

- ВП – внебольничная пневмония
 ИДП – инфекции дыхательных путей
 ЛЖ – левый желудочек
 МНУП – мозговой натрийуретический пептид
 МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
 ОГК – органы грудной клетки
 ОПВ – объем перикардального выпота
 ПКТ – прокальцитонин
 РГ – рентгенография
 ССФ_{лж} – сохраненная систолическая функция левого желудочка
 СВО – системный воспалительный ответ
 СД_{лж} – систолическая дисфункция левого желудочка
 СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
 СРБ – С-реактивный белок
 ФВ – фракция выброса
 ФК – функциональный класс
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЭхоКГ – эхокардиография

IL – интерлейкины
 NYHA ((*New York Heart Association*) – Нью-Йоркская
 кардиологическая ассоциация
 TNF- α – фактор некроза опухоли- α

Литература

1. 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. Доступно на: <http://www.antibiotic.ru/ctac/pdf/ctac.2010.t12.n3.p186.pdf>
2. Lee Y.J., Lee J., Park Y.S. et al. Predictors of cardiogenic and non-cardiogenic causes in cases with bilateral chest infiltrates. *Tuberc. Respir. Dis.* (Seoul). 2013; 74 (1): 15–22. DOI: 10.4046/trd.2013.74.1.15.
3. Brown J.S. Biomarkers and community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009; 64 (7): 556–558. DOI: 10.1136/thx.2008.110254.
4. Kim J.H., Seo J.W., Mok J.H. et al. Usefulness of plasma procalcitonin to predict severity in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Tuberc. Respir. Dis.* (Seoul). 2013; 74 (5): 207–214. DOI: 10.4046/trd.2013.74.5.207.
5. Mueller T., Leitner I., Egger M. et al. Association of the biomarkers soluble ST2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases. *Clin. Chim. Acta*. 2015; 445: 155–160. DOI: 10.1016/j.cca.2015.03.033.
6. Calbo E., Alsina M., Rodríguez-Carballeira M. et al. The impact of time on the systemic inflammatory response in pneumococcal pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (3): 614–618. DOI: 10.1183/09031936.00052709.
7. Köktürk N., Kanbay A., Bukan N. et al. The value of serum procalcitonin in differential diagnosis of pulmonary embolism and community-acquired pneumonia. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2011; 17 (5): 519–525. DOI: 10.1177/1076029610375425.
8. 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.
9. Wang Y., Zhou Y., Meng L. et al. Inflammatory mediators in Chinese patients with congestive heart failure. *J. Clin. Pharmacol.* 2009; 49 (5): 591–599. DOI: 10.1177/0091270009333265.
10. Parab R., Vasudevan A., Brensilver J. et al. Utility of brain natriuretic peptide as a diagnostic tool for congestive heart failure in the elderly. *Crit. Pathw. Cardiol.* 2005; 4 (3): 140–144. DOI: 10.1097/01.hpc.0000174912.89563.ba.
11. Базаева Е.В., Мясников Р.П., Метельская В.А., Бойцов С.А. Диагностическая значимость биологических маркеров при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2015; 16 (1): 43–51.
12. Moon J., Kang S.M., Cho I.J. et al. Clinical and echocardiographic findings of newly diagnosed acute decompensated heart failure in elderly patients. *Yonsei Med. J.* 2011; 52 (1): 33–38. DOI: 10.3349/ymj.2011.52.1.33.
13. Kafkas N., Venetsanou K., Patsilina S. et al. Procalcitonin in acute myocardial infarction. *Acute Card. Care*. 2008; 10 (1): 30–36. DOI: 10.1080/17482940701534800.
14. Stanciu A.E., Vatasescu R.G., Stanciu M.M. et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure is associated with anti-inflammatory and anti-remodeling effects. *Clin. Biochem.* 2013; 46 (3): 230–234. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.11.002.
15. Peschel T., Schönauer M., Thiele H. et al. Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2003; 5 (5): 609–614. DOI: 10.1016/S1388-9842(03)00104-1.
16. Maruyama T., Gabazza E.C., Morser J. et al. Community-acquired pneumonia and nursing home-acquired pneumonia in the very elderly patients. *Respir. Med.* 2010; 104 (4): 584–592. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.12.008.
17. Matsubara J., Sugiyama S., Nozaki T. et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57 (7): 861–869. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.018.
18. Yin W.H., Chen J.W., Jen H.L. et al. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *Am. Heart. J.* 2004; 147 (5): 931–938. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.11.021.
19. Horie M., Suzuki M., Noguchi S. et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Am. J. Med. Sci.* 2012; 343 (1): 30–35. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31821d33ef.
20. Maisel A., Neath S.X., Landsberg J. et al. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14 (3): 278–286. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr177.
21. Miller W.L., Hartman K.A., Hodge D.O. et al. Response of novel biomarkers to BNP infusion in patients with decompensated heart failure: a multimarker paradigm. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2009; 2 (4): 526–535. DOI: 10.1007/s12265-009-9121-x.
22. Endeman H., Meijvis S.C.A., Rijkers G.T. et al. Systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (6): 1431–1438. DOI: 10.1183/09031936.00074410.
23. Kinugawa T., Kato M., Yamamoto K. et al. Proinflammatory cytokine activation is linked to apoptotic mediator, soluble Fas level in patients with chronic heart failure. *Int. Heart J.* 2012; 53 (3): 182–186. DOI: 10.1536/ihj.53.182.
24. Sato Y., Takatsu Y., Kataoka K. et al. Serial circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin (IL)-4, and IL-6 in patients with acute left heart decompensation. *Clin. Cardiol.* 1999; 22 (12): 811–813.
25. Bacci M.R., Leme R.C.P., Zing N.P.C. et al. IL-6 and TNF- α serum levels are associated with early death in community-acquired pneumonia patients. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2015; 48 (5): 427–432. DOI: 10.1590/1414-431X20144402.
26. Puren A.J., Feldman C., Savage N. et al. Patterns of cytokine expression in community-acquired pneumonia. *Chest*. 1995; 107 (5): 1342–1349. DOI: 10.1378/chest.107.5.1342.
27. Fink A.M., Gonzalez R.C., Lisowski T. et al. Fatigue, inflammation, and projected mortality in heart failure. *J. Card. Fail.* 2012; 18 (9): 711–716. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.07.003.
28. Dunlay S.M., Weston S.A., Redfield M.M. et al. Tumor necrosis factor- α and mortality in heart failure: a community study. *Circulation*. 2008; 118 (6): 625–631. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.759191.
29. An J.D., Zhang Y.P., Zhou J.H. [Levels of serum brain natriuretic peptide in children with congestive heart failure or with severe pneumonia]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2006; 8 (3): 201–204 (in Chinese).
30. Porapakkham P., Porapakkham P., Zimmet H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170 (6): 507–514. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.35.

Поступила 17.12.18

Reference

1. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. [Community-Acquired Pneumonia in Adults: Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prevention. A Handbook]. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2010; 12 (3): 186–225. Available at: <http://www.antibiotic.ru/cmac/pdf/cmac.2010.t12.n3.p186.pdf> (in Russian).
2. Lee Y.J., Lee J., Park Y.S. et al. Predictors of cardiogenic and non-cardiogenic causes in cases with bilateral chest infiltrates. *Tuberc. Respir. Dis.* (Seoul). 2013; 74 (1): 15–22. DOI: 10.4046/trd.2013.74.1.15.
3. Brown J.S. Biomarkers and community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009; 64 (7): 556–558. DOI: 10.1136/thx.2008.110254.
4. Kim J.H., Seo J.W., Mok J.H. et al. Usefulness of plasma procalcitonin to predict severity in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Tuberc. Respir. Dis.* (Seoul). 2013; 74 (5): 207–214. DOI: 10.4046/trd.2013.74.5.207.
5. Mueller T., Leitner I., Egger M. et al. Association of the biomarkers soluble ST2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases. *Clin. Chim. Acta*. 2015; 445: 155–160. DOI: 10.1016/j.cca.2015.03.033.
6. Calbo E., Alsina M., Rodríguez-Carballeira M. et al. The impact of time on the systemic inflammatory response in pneumococcal pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (3): 614–618. DOI: 10.1183/09031936.00052709.
7. Köktürk N., Kanbay A., Bukan N. et al. The value of serum procalcitonin in differential diagnosis of pulmonary embolism and community-acquired pneumonia. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2011; 17 (5): 519–525. DOI: 10.1177/1076029610375425.
8. Mareev V.Ju., Ageev F.T., Arutjunov 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 (4th Revised Edition)]. *Zhurnal Serdechnaja Nedostatochnost'*. 2013; 14 (7): 379–472 (in Russian).
9. Wang Y., Zhou Y., Meng L. et al. Inflammatory mediators in Chinese patients with congestive heart failure. *J. Clin. Pharmacol.* 2009; 49 (5): 591–599. DOI: 10.1177/0091270009333265.
10. Parab R., Vasudevan A., Brensilver J. et al. Utility of brain natriuretic peptide as a diagnostic tool for congestive heart failure in the elderly. *Crit. Pathw. Cardiol.* 2005; 4 (3): 140–144. DOI: 10.1097/01.hpc.0000174912.89563.ba.
11. Bazaeva E.V., Mjasnikov R.P., Metel'skaja V.A., Bojcov S.A. [Diagnostic significance of biomarkers in patients with chronic heart failure with preserved left ventricle ejection fraction]. *Zhurnal Serdechnaja Nedostatochnost'*. 2015; 16 (1): 43–51 (in Russian).
12. Moon J., Kang S.M., Cho I.J. et al. Clinical and echocardiographic findings of newly diagnosed acute decompensated heart failure in elderly patients. *Yonsei Med. J.* 2011; 52 (1): 33–38. DOI: 10.3349/ymj.2011.52.1.33.
13. Kafkas N., Venetsanou K., Patsilinos S. et al. Procalcitonin in acute myocardial infarction. *Acute Card. Care*. 2008; 10 (1): 30–36. DOI: 10.1080/17482940701534800.
14. Stanciu A.E., Vatasescu R.G., Stanciu M.M. et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure is associated with anti-inflammatory and anti-remodeling effects. *Clin. Biochem.* 2013; 46 (3): 230–234. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.11.002.
15. Peschel T., Schönauer M., Thiele H. et al. Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2003; 5 (5): 609–614. DOI: 10.1016/S1388-9842(03)00104-1.
16. Maruyama T., Gabazza E.C., Morser J. et al. Community-acquired pneumonia and nursing home-acquired pneumonia in the very elderly patients. *Respir. Med.* 2010; 104 (4): 584–592. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.12.008.
17. Matsubara J., Sugiyama S., Nozaki T. et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57 (7): 861–869. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.018.
18. Yin W.H., Chen J.W., Jen H.L. et al. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *Am. Heart. J.* 2004; 147 (5): 931–938. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.11.021.
19. Horie M., Suzuki M., Noguchi S. et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Am. J. Med. Sci.* 2012; 343 (1): 30–35. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31821d33ef.
20. Maisel A., Neath S.X., Landsberg J. et al. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14 (3): 278–286. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr177.
21. Miller W.L., Hartman K.A., Hodge D.O. et al. Response of novel biomarkers to BNP infusion in patients with decompensated heart failure: a multimarker paradigm. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2009; 2 (4): 526–535. DOI: 10.1007/s12265-009-9121-x.
22. Endeman H., Meijvis S.C.A., Rijkers G.T. et al. Systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (6): 1431–1438. DOI: 10.1183/09031936.00074410.
23. Kinugawa T., Kato M., Yamamoto K. et al. Proinflammatory cytokine activation is linked to apoptotic mediator, soluble Fas level in patients with chronic heart failure. *Int. Heart J.* 2012; 53 (3): 182–186. DOI: 10.1536/ihj.53.182.
24. Sato Y., Takatsu Y., Kataoka K. et al. Serial circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin (IL)-4, and IL-6 in patients with acute left heart decompensation. *Clin. Cardiol.* 1999; 22 (12): 811–813.
25. Bacci M.R., Leme R.C.P., Zing N.P.C. et al. IL-6 and TNF- α serum levels are associated with early death in community-acquired pneumonia patients. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2015; 48 (5): 427–432. DOI: 10.1590/1414-431X20144402.
26. Puren A.J., Feldman C., Savage N. et al. Patterns of cytokine expression in community-acquired pneumonia. *Chest*. 1995; 107 (5): 1342–1349. DOI: 10.1378/chest.107.5.1342.
27. Fink A.M., Gonzalez R.C., Lisowski T. et al. Fatigue, inflammation, and projected mortality in heart failure. *J. Card. Fail.* 2012; 18 (9): 711–716. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.07.003.
28. Dunlay S.M., Weston S.A., Redfield M.M. et al. Tumor necrosis factor- α and mortality in heart failure: a community study. *Circulation*. 2008; 118 (6): 625–631. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.759191.
29. An J.D., Zhang Y.P., Zhou J.H. [Levels of serum brain natriuretic peptide in children with congestive heart failure or with severe pneumonia]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2006; 8 (3): 201–204 (in Chinese).
30. Porapakkham P., Porapakkham P., Zimmet H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170 (6): 507–514. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.35.

Received December 17, 2018

Высокая распространенность бронхиальной гиперреактивности у спортсменов, занимающихся лыжными гонками

А.В.Черняк^{1,2}, С.Ю.Нистор^{1,3}, К.А.Зыков^{1,3}, М.В.Черняк⁴, Ж.К.Науменко^{1,2}, Г.В.Неклюдова^{1,5}, Е.П.Шмидт¹

- 1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
- 2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;
- 4 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская поликлиника № 130» Департамента здравоохранения города Москвы: 121609, Москва, Крылатские холмы, 5;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Информация об авторах

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; SPIN-код: 9328-6440; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

Нистор Светлана Юрьевна – научный сотрудник лаборатории иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, научный сотрудник лаборатории пульмонологии отдела клинической медицины Научно-исследовательского медико-стоматологического института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; SPIN-код: 9700-3167; тел.: (903) 297-84-03; e-mail: nistor.lana@mail.ru

Зыков Кирилл Алексеевич – д. м. н., профессор Российской академии наук, врио директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, руководитель лаборатории пульмонологии отдела клинической медицины Научно-исследовательского медико-стоматологического института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; SPIN-код: 6269-7990; тел.: (495) 772-94-62; e-mail: kirillaz@inbox.ru

Черняк Мария Владимировна – врач функциональной диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская поликлиника № 130» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (916) 808-84-34; e-mail: mcherniak@list.ru

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

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

Шмидт Екатерина Петровна – научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования, главный врач медицинского центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; SPIN-код: 5857-3000; тел.: (919) 964-27-82; e-mail: shmidt@pulmonology-russia.ru

Резюме

Целью работы явилась оценка распространенности бронхиальной гиперреактивности (БГР) у спортсменов, занимающихся лыжными гонками, а также зависимость БГР от возраста. **Материалы и методы.** Обследованы лыжники в возрасте 18–30 лет ($n = 29$: 14 мужчин, 15 женщин; средний возраст – $23,9 \pm 3,4$ года). У всех спортсменов на 1-м этапе проводилось комплексное исследование функции внешнего дыхания (ФВД) – спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест, а также бронходилатационный тест (ингаляция 400 мкг салбутамола). На 2-м этапе выполнялся ингаляционный бронхопровокационный тест с метахолином. **Результаты.** У лыжников отмечены более высокие показатели ФВД по сравнению с должными значениями, рассчитанными по формулам Европейского объединения угля и стали (*European Coal and Steel Community* – ECSC, 1993). Бронходилатационный тест оказался положительным в 4 (14 %) случаях. Показатель провокационной концентрации, вызывающей 20%-ное падение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, < 4 мг / мл метахолина, отмечен у 9 (31 %) спортсменов. Выявлены достоверные ранговые корреляции между показателями возраста и БГР. **Заключение.** У спортсменов, занимающихся лыжными гонками, – видом спорта, направленным на развитие выносливости, наблюдается высокая распространенность БГР. Установлено, что частота встречаемости БГР увеличивается с возрастом.

Ключевые слова: гиперреактивность дыхательных путей, лыжные гонки, бронхопровокационный тест, метахолин.

Для цитирования: Черняк А.В., Нистор С.Ю., Зыков К.А., Черняк М.В., Науменко Ж.К., Неклюдова Г.В., Шмидт Е.П. Высокая распространенность бронхиальной гиперреактивности у спортсменов, занимающихся лыжными гонками. *Пульмонология*. 2019; 29 (4): 403–410. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-403-410

A high prevalence of airway hyperresponsiveness in cross country skiers

Aleksandr V. Chernyak^{1,2}, Svetlana Yu. Nistor^{1,3}, Kirill A. Zykov^{1,3}, Mariya V. Chernyak⁴, Zhanna K. Naumenko^{1,2}, Galina V. Neklyudova^{1,5}, Ekaterina P. Shmidt¹

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

2 – Moscow Research and Clinical Teaching Center of Respiratory Medicine, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia;

3 – A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia, Moscow: ul. Delegatskaya 20, build. 1, Moscow, 127473, Russia;

4 – Pediatric City Outpatient Clinic No.130, Moscow Healthcare Department: ul. Krylatskiye kholmy 5, Moscow, 121609, Russia;

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

Author information

Aleksandr V. Chernyak, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; functional diagnostic medicine practitioner, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

Svetlana Yu. Nistor, Researcher, Laboratory of Immunology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Researcher, Laboratory of Pulmonology, Division of Clinical Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 297-84-03; e-mail: nistor.lana@mail.ru

Kirill A. Zykov, Doctor of Medicine, Professor of Russian Academy of Sciences, Provisional Director, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Head of Laboratory of Pulmonology, Division of Clinical Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 772-94-62; e-mail: kirillaz@inbox.ru

Mariya V. Chernyak, functional diagnostic medicine practitioner, Pediatric City Outpatient Clinic No.130, Moscow Healthcare Department; tel.: (916) 808-84-34; e-mail: mcherniak@list.ru

Zhanna K. Naumenko, Candidate of Medicine, Senior Researcher at Laboratory of Functional and Ultrasound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; functional diagnostic medicine practitioner, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: naumenko_janna@mail.ru

Galina V. Neklyudova, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Associate Professor, Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova_gala@mail.ru

Ekaterina P. Shmidt, Researcher, Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations, Chief Physician, Medical Center of Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (919) 964-27-82; e-mail: shmidt@pulmonology-russia.ru

Abstract

The aim of the study was to evaluate prevalence and age-dependence of bronchial hyperresponsiveness (BHR) in cross country skiers. **Methods.** Twenty-nine cross-country skiers (14 males, 15 females aged 18 to 30 years; average age, 23.9 ± 3.4 years) were involved in the study. All athletes underwent pulmonary function tests (spirometry before and after inhalation of 400 µg of salbutamol, body plethysmography, diffusion test). Then, methacholine challenge test was performed. **Results.** In skiers, lung function data were higher compared to the reference values calculated in accordance with the ECSC equations, 1993. Bronchial reversibility was found in 4 athletes (14%). Methacholine provocative concentration causing a 20% fall in FEV₁ (PC20) was > 4 mg/ml in 9 skiers (31%). Significant relationships were found between the athletes' age and BHR.

Conclusion. Cross-country skiers have a high prevalence of BHR to methacholine. BHR increases with age.

Key words: airway hyperresponsiveness, cross-country skiing, bronchial provocative test, methacholine.

For citation: Chernyak A.V., Nistor S.Yu., Zykov K.A., Chernyak M.V., Naumenko Zh.K., Neklyudova G.V., Shmidt E.P. A high prevalence of airway hyperresponsiveness in cross country skiers. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (4): 403–410 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-403-410

Физическая нагрузка (ФН) является одним из основных триггеров, провоцирующих сужение просвета дыхательных путей (ДП) у людей с бронхиальной астмой (БА). В некоторых случаях бронхоспазм во время или после ФН может быть единственным проявлением БА. Бронхоспазм, индуцированный ФН (БИН), у спортсменов может наблюдаться и без характерной для БА клинической картины в дальнейшем [1]. Основным патофизиологическим критерием как БА, так и БИН является наличие бронхиальной гиперреактивности (БГР) — повышенной реакции ДП на провоцирующий стимул, что приводит к выраженному сужению бронхиального просвета.

Распространенность БИН и БА у элитных спортсменов (11–50 %) более чем в 2 раза выше, чем в общей популяции (4–20 %) [2–5]. Широкий разброс данных связан с разными выборками спортсменов и критериями диагностики (данные анкет, спирографии в покое, провокационных тестов). При

использовании только данных анкет существенно увеличивается риск как ложноположительных, так и ложноотрицательных диагнозов БИН / БА [6]. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) в покое также не позволяет установить диагноз, т. к. функциональные параметры даже у спортсменов с БА часто остаются в пределах нормы [7]. Для установления диагноза БИН / БА у спортсменов необходимо доказать наличие БГР (положительный результат бронходилатационного (БДТ) или бронхопровокационного (БПТ) тестов) в сочетании с соответствующей клинической картиной [6].

Существенную роль в развитии БГР может играть вид спорта и условия, в которых проводятся тренировки и соревнования [2, 3, 7]. Наиболее часто БГР встречается у спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта (основу которых составляют повторяющиеся движения или циклы) с высоким уровнем легочной вентиляции (например, лыжные

гонки, конькобежный спорт, биатлон) [8]. Воспаление ДП и развитие БГР вызывают уровень вентиляции, который спортсмены поддерживают в течение длительного времени во время тренировочного процесса и в соревновательный период, наличие такого фактора окружающей среды, как холодный сухой воздух. У лыжников, как правило, отмечается нейтрофильное воспаление, не характерное для обычных пациентов с БА [9]. Со временем эти изменения могут прогрессировать.

Целью работы явилась оценка распространенности БГР у спортсменов-лыжников и ее зависимости от возраста.

Материалы и методы

На базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА) обследованы спортсмены в возрасте 18–30 лет ($n = 29$: 14 (48 %) мужчин, 15 (52 %) женщин; средний возраст – $23,9 \pm 3,4$ года) без какого-либо ранее установленного заболевания органов дыхания, предъявлявших такие жалобы со стороны дыхательной системы, как затрудненное дыхание, ощущение сдавления (тяжести) в груди, приступы кашля, свистящие хрипы при дыхании на высоте ФН или вскоре после нее. Все обследуемые, как начинающие, так и высококвалифицированные спортсмены, занимались лыжными гонками. Степень спортивной квалификации была разной: I спортивный разряд ($n = 4$), кандидаты в мастера спорта России ($n = 2$), мастера спорта России ($n = 7$), мастера спорта России международного класса ($n = 13$) и заслуженные мастера спорта России ($n = 3$).

Критериями исключения являлись неприемлемое качество исследования ФВД, курение (активные курильщики или прекратившие курение), применение бронхорасширяющих препаратов, наличие установленного заболевания органов дыхания, травма грудной клетки в анамнезе; наличие челюстно-лицевой боли или боли в грудной / брюшной полости в момент обследования.

Всем спортсменам выполнялось обследование в 2 этапа:

- комплексное исследование ФВД (спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест и БДТ);
- БПТ с метахолином.

Временной интервал между 2 этапами исследования составлял ≥ 24 ч, но ≤ 72 ч. Комплексное исследование ФВД проводилось с помощью диагностической системы *MasterScreen-Body/Diff.* (Erich Jaeger GmbH, Германия) с соблюдением стандартов исследования Российского респираторного (2014) и рекомендаций Американского торакального (*American Thoracic Society – ATS*) и Европейского респираторного

(*European Respiratory Society – ERS*, 2005) обществ [10–13]. При форсированной спирометрии измерялись показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), средней объемной скорости на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ (СОС_{25–75}). Для анализа были отобраны максимальные полученные значения ФЖЕЛ и ОФВ₁, отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ и СОС_{25–75} выбиралось из форсированного маневра, в котором сумма ОФВ₁ и ФЖЕЛ была максимальной. При проведении бодиплетизмографии измерялись сопротивление ДП и статические легочные объемы и емкости – общая (ОЕЛ) и жизненная (ЖЕЛ) емкость легких, остаточный объем легких (ООЛ), внутригрудной объем (ВГО) воздуха в конце спокойного выдоха. ВГО измерялся после установления стабильного дыхания (≥ 4 дыхательных циклов) в конце спокойного выдоха, при этом руки пациента были крепко прижаты к щекам. Частота дыхания составляла < 1 Гц. Регистрировалось среднее значение 3 воспроизводимых измерений (разброс значений которых составлял < 5 %) [12]. Среднее значение резервного объема выдоха (РО_{выд.}) и максимальное значение ЖЕЛ использовалось для вычисления ООЛ и ОЕЛ по следующим формулам:

$$\text{ООЛ} = \text{ВГО}_{\text{ср.}} - \text{РО}_{\text{выд.ср.}}$$

$$\text{ОЕЛ} = \text{ООЛ} + \text{ЖЕЛ}_{\text{макс.}}$$

Диффузионный тест проводился методом однократного вдоха газовой смеси, содержащей монооксид углерода (СО), с задержкой дыхания и коррекцией полученных данных по уровню гемоглобина, измерялась диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), альвеолярный объем (V_A) и отношение DL_{CO} / V_A.

При анализе показателей, полученных в результате комплексного исследования ФВД, использовались должные значения для общей популяции, которые рассчитывались по формулам Европейского объединения угля и стали (*European Coal and Steel Community – ECSC*, 1993) [14] с учетом антропометрических характеристик (пол, возраст и рост). Результаты выражались как %_{долж.} – полученное / должное значение $\times 100$ %. Перед исследованием ФВД измерялись рост и масса тела (без обуви и верхней одежды).

После измерения исходной ФВД сразу же проводился БДТ: ингалировались 400 мкг салбутамола и повторно проводилась спирометрия через 15 мин. Критерием положительной реакции БДТ, подтверждающей наличие БГР у спортсменов согласно рекомендациям Всемирного антидопингового агентства (ВАДА), являлись абсолютный прирост ОФВ₁ после ингаляции салбутамола на ≥ 200 мл и значение коэффициента бронходилатации (КБД) > 12 %*.

* World Anti-Doping Agency. Medical Information to Support the Decisions of TUE (Therapeutic Use Exemptions) Committees – also called TUE Physician Guidelines – on Asthma. Available at: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/tpg_-_asthma_-_version_6.0_-_december_2017.pdf

КБД рассчитывался по стандартной формуле:

$$\text{КБД} = \frac{\text{ОФВ}_1 \text{ после (мл)} - \text{ОФВ}_1 \text{ до (мл)}}{\text{ОФВ}_1 \text{ до (мл)}} \times 100 \%$$

На 2-м этапе проводился БПТ по стандартному протоколу с использованием системы *MasterScreen-Pneumo* (Erich Jaeger GmbH, Германия) и компрессорного ингалятора *PARI Provocation test II*, (PARI GmbH, Германия) [15]. Использовались возрастающие концентрации раствора метахолинхлорида 0,5–16 мг / мл (0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 8,0 и 16,0), которые ингалировались каждые 5 мин. ОФВ₁ измерялся через 30 и 90 с после каждой ингаляции. БПТ прекращался после ингаляции раствора метахолина в максимальной концентрации (16 мг / мл) или раньше, если падение ОФВ₁ превышало 20 % от базового значения. Для интерпретации результатов БПТ вычислялась провокационная концентрация, вызывающая 20%-ное падение ОФВ (ПК₂₀). Если падение ОФВ₁ составляло < 20 % после ингаляции метахолина в максимальной концентрации, ПК₂₀ считалась равной 32 мг / мл. В соответствии с рекомендациями ВАДА БПТ считается положительным, если ПК₂₀ метахолина составляет < 4 мг / мл для спортсменов, которые не принимают ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), и < 16 мг / мл для спортсменов, которые принимают иГКС > 1 мес.*. Никто из обследованных не принимал иГКС, поэтому в данном исследовании нижней границей нормы (НГН) концентрации принималось значение 4 мг / мл.

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

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica 10.0* (StatSoft Inc., США). Данные анализировались на соответствие распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения. Данные представлены как среднее значение (*M*) ± стандартное отклонение (*SD*). Корреляционный анализ с использованием линейной регрессии проводился для выявления взаимосвязи между возрастом и полученными значениями ФВД и БГР. Для выявления различий демографических и функциональных показателей у спортсменов с БГР и без таковой использовался U-критерий Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при *p* < 0,05.

Результаты и обсуждение

Антропометрические данные и результаты функционального исследования представлены в таблице.

По результатам анализа исходных данных показано, что значения ФВД у спортсменов, занимающихся направленными на развитие выносливости зимними видами спорта, выше таковых в общей популяции (см. таблицу). Тяжесть обструктивных нарушений определялась по отношению ОФВ₁ / ФЖЕЛ, т. к. ОФВ₁ у всех обследуемых был > 90 % додж. [16]. Исходно обструктивные нарушения легких

Таблица
Функциональные и антропометрические характеристики спортсменов, занимающихся лыжными гонками (n = 29)
Table
Functional and anthropometric characteristics of cross-country skiers (n = 29)

Показатель	Общая группа	Наличие БГР	Отсутствие БГР
<i>n</i>	29	10	19
Возраст, годы	23,9 ± 3,4	26,3 ± 3,1	22,7 ± 2,8**
Рост, см	172 ± 9	172 ± 7	173 ± 9
Масса тела, кг	66,3 ± 9,1	67,4 ± 8,9	65,7 ± 9,4
ИМТ, кг / м ²	22,2 ± 1,6	22,6 ± 1,1	22,0 ± 1,8
ФЖЕЛ, % додж.	124 ± 16	120 ± 14	126 ± 17
ОФВ ₁ , % додж.	118 ± 16	106 ± 11	124 ± 15***
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	82 ± 8	76 ± 7	85 ± 6**
СОС ₂₅₋₇₅ , % додж.	98 ± 25	76 ± 18	109 ± 20***
ПОС _{выд.} , % додж.	116 ± 20	108 ± 13	121 ± 22
ЖЕЛ, % додж.	122 ± 16	119 ± 13	124 ± 17
ОЕЛ, % додж.	127 ± 14	127 ± 12	126 ± 15
ВГО, % додж.	132 ± 21	139 ± 26	129 ± 18
ООЛ, % додж.	135 ± 22	148 ± 23	129 ± 19
ООЛ / ОЕЛ, %	27,2 ± 4,0	29,9 ± 4,0	25,7 ± 3,3**
DL _{CO} , % додж.	105 ± 13	110 ± 15	103 ± 12
DL _{CO} / V _A , % додж.	97 ± 13	103 ± 13	93 ± 12*
КБД, %	4,6 ± 4,6	9,0 ± 4,5	2,3 ± 2,5***
ΔОФВ ₁ после сальбутамола, мл	199 ± 205	376 ± 219	105 ± 121**
ПК ₂₀ [†] , мг / мл	19,9 ± 14,0	3,6 ± 3,9	28,6 ± 8,3***
ΔОФВ ₁ после метахолина, % _{инс.}	-16,3 ± 10,8	-26,9 ± 7,1	-10,8 ± 7,9***

Примечание: БГР – бронхиальная гиперреактивность; ИМТ – индекс массы тела; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25-м и 75-м % ФЖЕЛ; ПОС_{выд.} – пиковая объемная скорость на выдохе; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ВГО – внутригрудной объем; ООЛ – остаточный объем легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; V_A – альвеолярный объем; КБД – коэффициент бронходилатации; ПК₂₀ – провокационная концентрация, вызывающая 20%-ное падение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду; данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; * – *p* < 0,05; ** – *p* < 0,01; *** – *p* < 0,005; † – ПК₂₀ у спортсменов, у которых 20%-ное падение значения ОФВ_{1инс.} после ингаляции раствора метахолина 16 мг / мл не выявлено, считалась равной 32 мг / мл.

Notes. Data are given as mean ± SD; *, *p* < 0,05; **, *p* < 0,01; ***, *p* < 0,005; †, methacholine provocative concentration causing a 20% fall in the athletes who did not demonstrated a 20% fall in FEV₁ after inhalation of 16 mg/mL of methacholine was 32 mg/mL.

и умеренной степени (ОФВ₁ / ФЖЕЛ – 69,9 и 62,1 % соответственно) выявлены у 2 (6,9 %) лыжников. Показатели DL_{CO} соответствовали возрастной норме.

Положительная реакция после ингаляции 400 мкг сальбутамола отмечена у 4 (13,8 %) из 29 человек.

Падение ОФВ₁ на ≥ 20 % при проведении БПТ после ингаляции раствора метахолина в концентрации ≤ 4 мг / мл выявлено у 9 спортсменов, в концентрации 8 мг / мл – у 1, в концентрации 16 мг / мл – у 3. У 16 спортсменов 20%-ного падения ОФВ₁ не отмечено. В соответствии с рекомендациями ВАДА* БПТ расценен как положительный у 9 (31,0 %) лыжников.

Отмечены достоверные корреляционные связи между ПК₂₀ и показателями ФВД (ОФВ₁: *r* = 0,58; *p* = 0,001; СОС₂₅₋₇₅: *r* = 0,64; *p* < 0,001; ООЛ: *r* = -0,40;

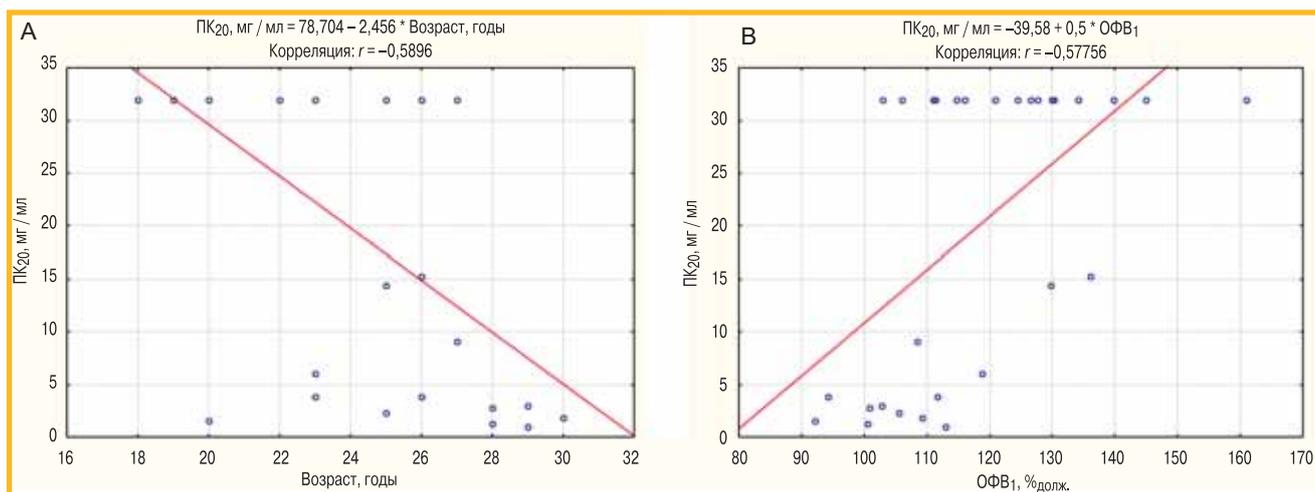


Рис. 1. Корреляционные связи между провокационной концентрацией метахолина, вызывающей 20%-ное падение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, и возрастом спортсменов: А – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, В – провокационная концентрация, вызывающая 20%-ное падение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у спортсменов, у которых 20%-ное падение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду от исходного значения после ингаляции раствора метахолина с концентрацией 16 мг / мл не выявлено, считалась равной 32 мг / мл

Примечание: PK_{20} – провокационная концентрация, вызывающая 20%-ное падение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Figure 1. Relationships between methacholine provocative concentration causing a 20% fall in FEV_1 and the athlete's age: А, the forced expiratory volume for 1 s; В, methacholine provocative concentration causing a 20% fall in FEV_1 in the athletes who did not demonstrated a 20% fall in FEV_1 after inhalation of 16 mg/mL of methacholine was 32 mg/mL

$p = 0,031$), а также возрастом спортсмена ($r = -0,59$; $p = 0,001$) (рис. 1). Кроме того, выявлены достоверные корреляционные связи между КБД после ингаляции салбутамола и показателями ФВД ($ОФВ_1$: $r = -0,50$; $p = 0,006$; $СОС_{25-75}$: $r = -0,55$; $p = 0,002$; $ООЛ$: $r = 0,37$; $p = 0,049$).

Положительный результат БДТ (1,79; 2,93 и 2,74 мг / мл соответственно) отмечен в 3 случаях при PK_{20} метахолина < 4 мг / мл и еще у 1 спортсмена, у которого показатель PK_{20} метахолина составил 14,4 мг / мл. Таким образом, наличие БГР определено у 10 (34,5 %) лыжников. Сравнивались антропометрические и функциональные данные спортсменов с выявленной БГР (положительный БДТ и / или PK_{20} метахолина < 4 мг / мл) и остальных обследоу-

емых. Отмечены достоверные различия между спортсменами этих групп по возрасту и показателям ФВД (см. таблицу; рис. 2).

Согласно полученным данным подтверждена высокая распространенность БГР у лыжников. Литературные данные свидетельствуют о том, что среди спортсменов, занимающихся зимними циклическими видами спорта, лыжники имеют наиболее высокий риск развития БИН / БА [2]. Это связано с гиперпноэ и преимущественно дыханием ртом, в результате чего холодный сухой воздух не очищается и не согревается в носовой полости [17, 18]. Следствием этого являются структурные изменения в слизистой оболочке ДП (утолщение базальной мембраны, отложение в ней коллагена), нейтро-

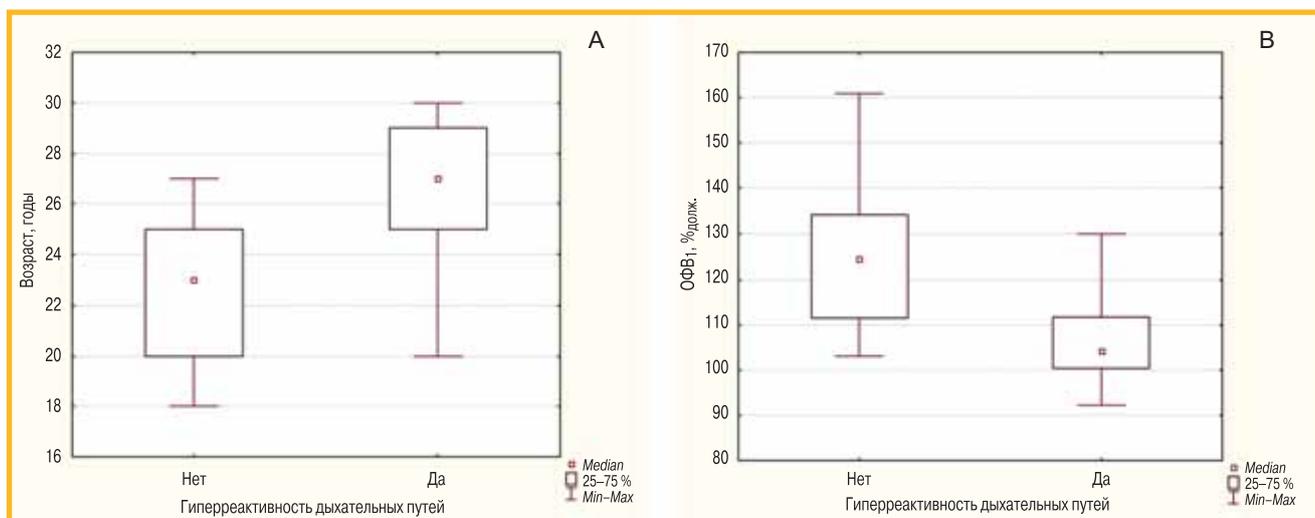


Рис. 2. Различия между группами спортсменов с гиперреактивностью дыхательных путей и без таковой: А – по возрасту, В – по показателям объема форсированного выдоха за 1-ю секунду

Примечание: $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Figure 2. Differences between athletes' groups with or without bronchial hyperresponsiveness: А, in age; В, in the forced expiratory volume for 1 s

фильное воспаление и развитие БГР [9]. *J. Stang et al.* выявлена высокая распространенность БГР у высококвалифицированных лыжников Норвегии ($n = 28$), тест с метахолином был положительным у 42,3 % спортсменов [19]. Аналогичные данные получены *T. Stensrud et al.* при обследовании спортсменов ($n = 24$), занимающихся лыжными гонками и являющихся членами национальной сборной Норвегии, – БГР при проведении теста с метахолином установлена у 9 (37,5 %) атлетов [20]. В исследовании [21] БГР у элитных лыжников тест с метахолином являлся положительным у 23 (39,7 %) из 58 обследованных. Однако в качестве НГН в перечисленных работах бралась концентрация 8–9 ммоль, в настоящем исследовании при таком пороговом значении БПТ являлся положительным у 13 (44,8 %) из 29 спортсменов. Еще более высокая распространенность БГР обнаружена *R.L. Wilber et al.*: положительный нагрузочный тест – у 50 % спортсменов-лыжников (57 % женщин и 43 % мужчин) [22], тогда как в исследовании *M. Sue-Chu et al.* БГР выявлена только у 14 % юных лыжников ($n = 118$; средний возраст – $17,0 \pm 1,1$ года) [23].

При обследовании высококвалифицированных лыжников показано, что респираторные симптомы, указанные спортсменами при заполнении опросников, не обладают высокой прогностической значимостью для диагностики БГР, при этом необходимо подтверждение наличия БГР с помощью объективных функциональных методов исследования [24]. К сожалению, при этом нет ни одного теста, который бы обладал 100%-ными специфичностью и чувствительностью для подтверждения или исключения БГР [6, 21]. В данном исследовании в тесте с метахолином БГР выявлена у 9 спортсменов, а в БДТ – у 4. При этом оба теста были положительными у 3, только БДТ – у 1, только БПТ – у 6 лыжников. Это подтверждает необходимость использования нескольких методик для выявления БГР у спортсменов с подозрением на БИН / БА.

Выявленные достоверные корреляционные связи между БГР и возрастом спортсменов (длительностью тренировок и воздействием провоцирующих факторов), а также показателями ФВД можно объяснить прогрессирующим воспалением и структурных изменений в ДП с течением времени [25]. В работе *S. Vergès et al.* также продемонстрирована отрицательная динамика ФВД и БГР у лыжников за 10-летний период наблюдения [26].

Заключение

Таким образом, по результатам анализа полученных данных подтвердилась достаточно высокая частота встречаемости БГР у спортсменов, занимающихся лыжными гонками. При этом БГР достоверно коррелирует с возрастом спортсменов и параметрами ФВД.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Источник финансирования

Часть исследования выполнена в рамках проведения работ по государственным контрактам от 13.04.18 № 19.001.18.14 «Анализ распространенности бронхиальной гиперреактивности у спортсменов в циклических видах спорта с персонализированным обоснованием применения ингаляционных β_2 -агонистов» (шифр: «Бронх-18») и от 13.05.19 № 19.001.19.14 «Разработка программ персонализированного обоснования применения ингаляционных β_2 -агонистов с использованием методики изучения изменений характеристик адоренорецепторного аппарата и бронхиальной гиперреактивности у спортсменов зимних видов спорта» (шифр «Бронх-19»).

Financial support

A part of this study was performed within the framework of the State Contracts “An analysis of prevalence of bronchial hyperresponsiveness in cyclic sports athletes with personalized administration of inhaled β_2 -agonists” and “Development of programs for personalized administration of inhaled β_2 agonists in winter sports athletes based on changes in adrenoceptors and bronchial hyperresponsiveness».

Литература

- Weiler J.M., Bonini S., Coifman R. et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group report: Exercise-induced asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (6): 1349–1358. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.02.041.
- Bonini M., Silvers W. Exercise-induced bronchoconstriction: background, prevalence, and sport considerations. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2018; 38 (2): 205–214. DOI: 10.1016/j.iac.2018.01.007.
- Ünal M., Şahinkaya T., Namaraslı D. et al. The prevalence of exercise induced bronchoconstriction in elite athletes. *J. Sports Sci. Med.* 2004; 3 (1): 57–59.
- Rundell K.W., Slee J.B. Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122 (2): 238–246. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.06.014.
- Чучалин А.Г. Спорт и бронхиальная астма. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2005; (2): 3–5.
- Weiler J.M., Brannan J.D., Randolph C.C. et al. Exercise-induced bronchoconstriction update – 2016. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (5): 1292–1295.e36. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.029.
- Bonini M., Lapucci G., Petrelli G. et al. Predictive value of allergy and pulmonary function tests for the diagnosis of asthma in elite athletes. *Allergy.* 2007; 62 (10): 1166–1170. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01503.x
- Fitch K.D. An overview of asthma and airway hyper-responsiveness in Olympic athletes. *Br. J. Sports Med.* 2012; 46 (6): 413–416. DOI: 10.1136/bjsports-2011-090814.
- Bjerner L., Anderson S.D. Bronchial hyperresponsiveness in athletes: mechanisms for development. In: Carlsen K.H., Delgado L. Del Giacco S., eds. *Diagnosis, Prevention and Treatment of Exercise-Related Asthma, Respiratory and Allergic Disorders in Sports.* *Eur. Respir. Mon.* 2005; 33: 19–34. DOI: 10.1183/1025448x.erm3305.
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
- Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005. 26 (2): 319–337. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
- 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.

13. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (4): 720–735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905.
14. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40. DOI: 10.1183/09041950.005s1693.
15. Айсанов З.П., Черняк А.В., Чикина С.Ю. и др. Методические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы и синдрома бронхиальной гиперреактивности у спортсменов. Под ред. А.Г.Чучалина. М.; 2012.
16. Mauri C., Todaro A., Egidi F. Asthma in athletes: the experience of the Institute of Sport Medicine and Sport Science, Italian National Olympic Committee. In: ERS School Courses on Clinical exercise testing, Rome 2010. Available at: <https://www.ers-education.org/events/courses/clinical-exercise-testing,-rome-2010.aspx>
17. Carlsen K.H., Anderson S.D., Bjermer L. et al. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: Part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy.* 2008; 63 (4): 387–403. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01662.x
18. Larsson K., Ohlsén P., Larsson L. et al. High prevalence of asthma in cross country skiers. *Br. Med. J.* 1993; 307 (6915): 1326–1329. DOI: 10.1136/bmj.307.6915.1326.
19. Stang J., Stensrud T., Mowinckel P., Carlsen K.H. Parasympathetic activity and bronchial hyperresponsiveness in athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2016; 48 (11): 2100–2107. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001008.
20. Stensrud T., Mykland K., Gabrielsen K., Carlsen K.H. Bronchial hyperresponsiveness in skiers: field test versus methacholine provocation? *Med. Sci. Sports Exerc.* 2007; 39 (10): 1681–1686. DOI: 10.1249/mss.0b013e31813738ac.
21. Sue-Chu M., Brannan J.D., Anderson S.D. et al. Airway hyperresponsiveness to methacholine, adenosine 5-monophosphate, mannitol, eucapnic voluntary hyperpnoea and field exercise challenge in elite cross-country skiers. *Br. J. Sports Med.* 2010; 44 (11): 827–832. DOI: 10.1136/bjism.2009.071043.
22. Wilber R.L., Rundell K.W., Szmedra L. et al. Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2000; 32 (4): 732–737.
23. Sue-Chu M, Larsson L, Bjermer L. Prevalence of asthma in young cross-country skiers in central Scandinavia: differences between Norway and Sweden. *Respir. Med.* 1996; 90 (2): 99–105.
24. Stenfors N. Self-reported symptoms and bronchial hyperresponsiveness in elite cross-country skiers. *Respir. Med.* 2010; 104 (11): 1760–1763. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.07.014.
25. Kennedy M.D., Davidson W.J., Wong L.E. et al. Airway inflammation, cough and athlete quality of life in elite female cross-country skiers: a longitudinal study. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2016; 26 (7): 835–842. DOI: 10.1111/sms.12527.
26. Vergès S., Flore P., Blanchi M.P., Wuyam B. A 10-year follow-up study of pulmonary function in symptomatic elite cross-country skiers – athletes and bronchial dysfunctions. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2004; 14 (6): 381–387. DOI: 10.1111/j.1600-0838.2004.00383.x

References

1. Weiler J.M., Bonini S., Coifman R. et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group report: Exercise-induced asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (6): 1349–1358. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.02.041.
2. Bonini M., Silvers W. Exercise-induced bronchoconstriction: background, prevalence, and sport considerations. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2018; 38 (2): 205–214. DOI: 10.1016/j.iaac.2018.01.007.
3. Ünal M., Şahinkaya T., Namaraslı D. et al. The prevalence of exercise induced bronchoconstriction in elite athletes. *J. Sports Sci. Med.* 2004; 3 (1): 57–59.
4. Rundell K.W., Slee J.B. Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122 (2): 238–246. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.06.014.
5. Chuchalin A.G. [Sports and bronchial asthma]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2005; 2: 3–5 (in Russian).
6. Weiler J.M., Brannan J.D., Randolph C.C. et al. Exercise-induced bronchoconstriction update – 2016. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (5): 1292–1295.e36. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.029.
7. Bonini M., Lapucci G., Petrelli G. et al. Predictive value of allergy and pulmonary function tests for the diagnosis of asthma in elite athletes. *Allergy.* 2007; 62 (10): 1166–1170. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01503.x
8. Fitch K.D. An overview of asthma and airway hyper-responsiveness in Olympic athletes. *Br. J. Sports Med.* 2012; 46 (6): 413–416. DOI: 10.1136/bjsports-2011-090814.
9. Bjermer L., Anderson S.D. Bronchial hyperresponsiveness in athletes: mechanisms for development. In: Carlsen K.H., Delgado L. Del Giacco S., eds. Diagnosis, Prevention and Treatment of Exercise-Related Asthma, Respiratory and Allergic Disorders in Sports. *Eur. Respir. Mon.* 2005; 33: 19–34. DOI: 10.1183/1025448x.erm3305.
10. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Y. et al. [Federal Clinical Guidelines of Russian Respiratory Society on Spirometry]. *Russian Pulmonology.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24 (in Russian).
11. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005. 26 (2): 319–337. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
12. 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.
13. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (4): 720–735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905.
14. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl.16): 5–40. DOI: 10.1183/09041950.005s1693.
15. Aisanov Z.R., Chernyak A.V., Chikina S.Yu. et al. [Methodological guidelines on Diagnosis and treatment of Asthma and Bronchial Hyperreactivity Syndrome in Athletes. Ed. by A.G.Chuchalin]. Moscow; 2012.
16. Mauri C., Todaro A., Egidi F. Asthma in athletes: the experience of the Institute of Sport Medicine and Sport Science, Italian National Olympic Committee. In: ERS School Courses on Clinical exercise testing, Rome 2010. Available at: <https://www.ers-education.org/events/courses/clinical-exercise-testing,-rome-2010.aspx>
17. Carlsen K.H., Anderson S.D., Bjermer L. et al. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: Part I of

Поступила 23.12.18

- the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy*. 2008; 63 (4): 387–403. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01662.x
18. Larsson K., Ohlsén P., Larsson L. et al. High prevalence of asthma in cross country skiers. *Br. Med. J.* 1993; 307 (6915): 1326–1329. DOI: 10.1136/bmj.307.6915.1326.
 19. Stang J., Stensrud T., Mowinckel P., Carlsen K.H. Parasympathetic activity and bronchial hyperresponsiveness in athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2016; 48 (11): 2100–2107. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001008.
 20. Stensrud T., Mykland K., Gabrielsen K., Carlsen K.H. Bronchial hyperresponsiveness in skiers: field test versus methacholine provocation? *Med. Sci. Sports Exerc.* 2007; 39 (10): 1681–1686. DOI: 10.1249/mss.0b013e31813738ac.
 21. Sue-Chu M., Brannan J.D., Anderson S.D. et al. Airway hyperresponsiveness to methacholine, adenosine 5-mono-phosphate, mannitol, eucapnic voluntary hyperpnoea and field exercise challenge in elite cross-country skiers. *Br. J. Sports Med.* 2010; 44 (11): 827–832. DOI: 10.1136/bjism.2009.071043.
 22. Wilber R.L., Rundell K.W., Szmedra L. et al. Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2000; 32 (4): 732–737.
 23. Sue-Chu M, Larsson L, Bjermer L. Prevalence of asthma in young cross-country skiers in central Scandinavia: differences between Norway and Sweden. *Respir. Med.* 1996; 90 (2): 99–105.
 24. Stenfors N. Self-reported symptoms and bronchial hyperresponsiveness in elite cross-country skiers. *Respir. Med.* 2010; 104 (11): 1760–1763. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.07.014.
 25. Kennedy M.D., Davidson W.J., Wong L.E. et al. Airway inflammation, cough and athlete quality of life in elite female cross-country skiers: a longitudinal study. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2016; 26 (7): 835–842. DOI: 10.1111/sms.12527.
 26. Vergès S., Flore P., Blanchi M.P., Wuyam B. A 10-year follow-up study of pulmonary function in symptomatic elite cross-country skiers – athletes and bronchial dysfunctions. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2004; 14 (6): 381–387. DOI: 10.1111/j.1600-0838.2004.00383.x

Received December 23, 2018

Бронхиальная астма у детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края (популяционное одномоментное исследование)

Н.В.Шахова¹, Е.М.Камалтынова², Ю.Ф.Лобанов¹, Т.С.Кашинская¹

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 656038, Алтайский край, Барнаул, пр-т Ленина, 40;

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 634050, Томск, Московский тракт, 2

Информация об авторах

Шахова Наталья Викторовна – к. м. н., врач аллерголог-иммунолог высшей квалификационной категории, доцент кафедры пропедевтики детских болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <http://orcid.org/0000-0002-7143-8259>; тел.: (385) 261-91-82; e-mail: natalia.shakhova@mail.ru

Камалтынова Елена Михайловна – д. м. н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <http://orcid.org/0000-0002-2234-5355>; тел.: (903) 952-91-02; e-mail: eleant21@yandex.ru

Лобанов Юрий Федорович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач аллерголог-иммунолог высшей квалификационной категории; <http://orcid.org/0000-0001-7801-0223>; тел.: (960) 946-71-43; e-mail: luf@list.ru

Кашинская Татьяна Сергеевна – ассистент кафедры пропедевтики детских болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <http://orcid.org/0000-0001-8184-9230>; тел.: (913) 234-04-43; e-mail: ardatova_agmu@mail.ru

Резюме

Для формирования стратегии ранней профилактики бронхиальной астмы (БА) необходимо изучение распространенности и факторов риска (ФР) заболевания среди дошкольников. **Целью** исследования явилось изучение распространенности, клинико-аллергологической характеристики и ФР развития БА у детей 3–6 лет, проживающих в городских условиях Алтайского края. **Материалы и методы.** Проведено одномоментное популяционное исследование, состоявшее из 2 этапов – скринингового и клинического. На этапе скрининга в исследование включены дети ($n = 3\,205$) в возрасте 3–6 лет, посещающие дошкольные образовательные учреждения в 5 городах Алтайского края. Симптомы БА определялись при помощи модуля «Астмоподобные симптомы», входящего в опросник «Международное исследование бронхиальной астмы и аллергии у детей» (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC*). На клиническом этапе диагноз БА верифицировался врачами-аллергологами на основании диагностических критериев Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention – GINA*). **Результаты.** Установлено, что распространенность БА среди городских детей в возрасте 3–6 лет составляет 5,7 %, из них у 62,7 % диагноз БА был установлен ранее в учреждениях практического здравоохранения. У 76 (59,4 %) выявлена БА легкой степени. У 90 (70,3 %) детей выявлена сенсibilизация. Чаще всего (63,3 %) обнаруживалась сенсibilизация к клещам домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*), пыльце березы (46,6 %) и эпителию кошки (31,1 %). ФР развития БА являются семейный аллергологический анамнез (отношение шансов (ОШ) – 3,2; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 2,2–4,6), мужской пол (ОШ – 2,2; 95%-ный ДИ – 1,5–2,3), недоношенность (ОШ – 2,1; 95%-ный ДИ – 1,3–3,3), табакокурение родителей (ОШ – 1,6; 95%-ный ДИ 1,2–2,9), контакт с животными на 1-м году жизни (ОШ – 1,4; 95%-ный ДИ – 1,0–2,0). **Заключение.** Распространенность БА среди детей 3–6 лет, проживающих в городах Алтайского края, составляет 5,7 %, в то время как ранее в учреждениях практического здравоохранения диагноз БА установлен только у 62,7 % детей. Наиболее значимыми ингаляционными аллергенами являются клещи домашней пыли, пыльца березы и эпителий кошки. ФР развития БА в дошкольном возрасте являются мужской пол, отягощенный аллергологический семейный анамнез, недоношенность, пассивное курение и контакт с животными на 1-м году жизни.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, ISAAC, распространенность, аллергены, факторы риска.

Для цитирования: Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Кашинская Т.С. Бронхиальная астма у детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края (популяционное одномоментное исследование). *Пульмонология*. 2019; 29 (4): 411–418. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-411-418

Bronchial asthma in pre-school children living in urban areas of the Altay Krai: a population-based cross-sectional study

Natal'ya V. Shakhova¹, Elena M. Kamaltynova², Yuriy F. Lobanov¹, Tat'yana S. Kashinskaya¹

1 – Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: pr. Lenina 40, Barnaul, 656060, Russia;

2 – Federal Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: Moskovskiy tract 2, Tomsk, 634050, Russia

Author information

Natal'ya V. Shakhova, Candidate of Medicine, allergologist, immunologist, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; <http://orcid.org/0000-0002-7143-8259>; tel.: (385) 261-91-82; e-mail: Natalia.shakhova@mail.ru

Elena M. Kamaltynova, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of General Internal Medicine with the Course of Pediatric Diseases, Federal Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; <http://orcid.org/0000-0002-2234-5355>; tel.: (903) 952-91-02; e-mail: eleant21@yandex.ru

Yuriy F. Lobanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; <http://orcid.org/0000-0001-7801-0223>; tel.: (960) 946-71-43; e-mail: luf@list.ru

Abstract

The objective of the study was to investigate prevalence, clinical and allergological features, and risk factors of bronchial asthma in pre-school children living in urban areas of Altay Krai. **Methods.** This was a cross-sectional study involving 3,205 children (age, 3 to 6 years) attending pre-school facilities in 5 cities of the Altay Krai. Asthma symptoms were defined using the ISAAC questionnaire. Asthma was diagnosed by clinicians according to GINA. **Results.** Prevalence of asthma in urban children aged 3 to 6 years was 5.7%; 62.7% of them were previously diagnosed with asthma. Majority of children (59.4%) had mild asthma. Sensitization was detected in 70.3% of children with asthma, most of them were sensitized to dust mites *Dermatophagoides pteronyssinus* (63.3%), birch pollen (46.6%), and cat epithelium (31.1%). Risk factors of asthma were family history of allergy [odds ratio (OR) 3.2; 95% confidence interval (CI) 2.2–4.6], male gender (OR 2.2, 95% CI 1.5–2.3), preterm birth (OR 2.1, 95% CI 1.3–3.3), smoking parents (OR 1.6, 95% CI 1.2–2.9), (contact with pets during the first year of life (OR 1.4, 95% CI 1.0–2.0). **Conclusion.** The prevalence of asthma in urban children aged 3 to 6 years living in urban areas of Altay Krai was 5.7%. Most common sensitizers were house dust mites, birch pollen and cat epithelium. The risk factors of pre-school asthma are family history of allergy, male gender, preterm birth, passive smoking and contact with pets during the first year of life.

Key words: children, bronchial asthma, ISAAC, prevalence, allergens, risk factors.

For citation: Shakhova N.V., Kamal'tynova E.M., Lobanov Yu.F., Kashinskaya T.S. Bronchial asthma in pre-school children living in urban areas of the Altay Krai: a population-based cross-sectional study. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (4): 411–418 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-411-418

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее часто встречающихся хронических заболеваний, распространенность которого среди детского населения растет в разных регионах мира, что является серьезной проблемой для системы здравоохранения и экономики любой страны [1, 2]. Данные о распространенности БА среди детей базируются на результатах международного эпидемиологического исследования *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), проведенного среди школьников 6–7 и 13–14 лет. Однако > 50 % всех случаев БА начинаются в дошкольном возрасте [3]. До настоящего времени международные эпидемиологические исследования распространенности БА среди детей дошкольного возраста не проводились, опубликованы лишь единичные зарубежные национальные исследования, результаты которых свидетельствуют о высокой распространенности заболевания в данной возрастной группе. Так, распространенность БА среди детей дошкольного возраста в Китае составляет 21,6 % [4], в Италии – 15,0 % [5], в Японии – 9,3 % [6], в Португалии – 17,1 % [7].

Среди дошкольников России данные о распространенности и факторах риска (ФР) развития БА не изучались, при этом их отсутствие не позволяет сформировать национальную стратегию ранней профилактики заболевания.

Целью исследования явилось изучение распространенности, клинко-аллергологической характеристики и ФР развития БА у детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края.

Материалы и методы

Проведено одномоментное популяционное исследование распространенности БА среди детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края. Исследование одобрено локальным независимым комитетом по этике при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России) (Протокол № 11 от 17.10.14) и согласовано с Министерством образования и науки Алтайского края. Исследование начато в сентябре 2015 г., закончено – в апреле 2017 г.

Критерии включения в исследование:

- возраст 3–6 лет;
- посещение ребенком детского дошкольного учреждения;
- наличие информированного добровольного согласия родителей / законных представителей на участие ребенка в исследовании.

Исследование состояло из 2 этапов – скрининговый и клинический. Блок-схема исследования представлена на рис. 1.

Скрининговый этап проводился в дошкольных образовательных учреждениях 5 из 11 городов Алтайского края (Барнаул, Рубцовск, Бийск, Камень-на-Оби, Новоалтайск); рис. 2.

Методом жеребьевки из 356 учреждений дошкольного образования, расположенных в этих городах, отобрано 78: 45 – в Барнауле, 8 – в Новоалтайске, 10 – в Рубцовске, 5 – в Камне-на-Оби, 10 – в Бийске. На этапе скрининга устанавливалось наличие симптомов БА при использовании опросника ISAAC (модуль «Астмоподобные симптомы» для детей в возрасте 7–8 лет) [8]. Опросник выдавался родителям / законным представителям ребенка для самостоятельного заполнения во время родительского собрания или дома. Участникам исследования необходимо было ответить на вопрос: «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были затрудненное хрипящее свистящее дыхание, свисты в грудной клетке?». При положительном ответе на этот вопрос ребенок относился к числу детей с симптомами БА. Результаты скринингового этапа исследования были опубликованы ранее [9]. Дети с симптомами БА направлялись на клинический этап исследования для клинко-лабораторного обследования и под-

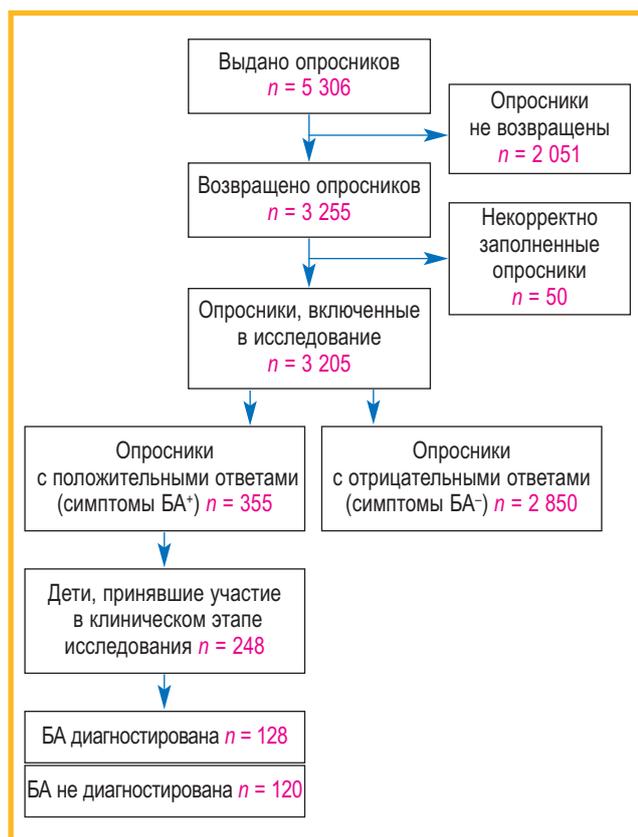


Рис. 1. Блок-схема этапов исследования
Figure 1. The flow-chart of the study

тверждения диагноза БА. Процедуры клинического этапа проводились врачами аллергологами-иммунологами и включали интервьюирование родителей / опекунов, клиническое обследование пациентов, кожное прик-тестирование с экстрактами бытовых, эпидермальных, пылевых и пищевых аллергенов и / или исследование уровня специфического иммуноглобулина (Ig) E. Клинический этап исследования проводился на базе ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России в отделении аллергологии и иммунологии Краевого государственного бюджетного учреждения



Рис. 2. Карта Алтайского края (стрелками обозначены 5 из 11 городов Алтайского края, в дошкольных образовательных учреждениях которых проводился скрининговый этап исследования
Figure 2. A map of Altai Krai (arrows indicate 5 of 11 cities involved in the preschool screening within the study

здравоохранения «Детская городская клиническая больница № 7, г. Барнаул»).

Критерии диагностики бронхиальной астмы

Диагноз БА устанавливался на основании диагностических критериев международного согласительного документа «Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention – GINA, 2018*) [10]: рецидивирующий или стойкий непродуктивный кашель, в т. ч. в ночное время, при физической нагрузке, плаче при отсутствии признаков респираторной инфекции; рецидивирующие свистящие хрипы; затрудненное дыхание или одышка; эффективность терапии ингаляционными глюкокортикостероидами.

Кожное прик-тестирование с аллергенами

Процедура кожного прик-тестирования проводилась с 9 стандартизованными экстрактами аллергенов бытовой, пылевой, эпидермальной и пищевой групп (клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, эпителий кошки, эпителий собаки, пыльца березы, пыльца смеси луговых трав, пыльца полыни, коровье молоко, куриное яйцо) (*Allergopharma*, Германия). Положительный (гистамин 10 мг / мл) и отрицательный контроль использовались согласно клиническим рекомендациям [11]. Кожный тест считался положительным при формировании волдыря как минимум на 3 мм больше, чем отрицательный контроль. При отрицательном значении положительного контроля проводилось исследование *in vitro* – определение специфического IgE в сыворотке крови.

Определение специфического IgE

Определение уровня специфического IgE к указанным аллергенам проводилось в медицинской лаборатории «Гемотест» (Москва) методом иммунофлюоресценции на автоматическом анализаторе *Phadia ImmunoCAP 250 (Phadia AB, Thermo Fisher Scientific, Швеция)*.

Факторы риска

Для изучения ФР развития БА применялся опросник, в котором содержались вопросы о наличии аллергических заболеваний у обоих родителей (БА, аллергический ринит (АР), атопический дерматит (АтД)), длительности грудного вскармливания, недоношенности, регулярных (как минимум 1 раз в неделю) контактах ребенка с животным на 1-м году жизни, курении матери во время беременности, курении родителей в присутствии ребенка на 1-м году его жизни и в настоящее время. Опросник выдавался родителям / законным представителям ребенка для самостоятельного заполнения на этапе скрининга.

Коморбидные аллергические заболевания

На клиническом этапе верифицировались коморбидные аллергические заболевания – АР и АтД. АР устанавливался на основании критериев ARIA (2008) [12]: при наличии ≥ 2 симптомов заболевания

(ринорея, затруднение носового дыхания, зуд в полости носа, повторяющееся чихание) продолжительностью ≥ 1 ч и при положительном прик-тесте и / или при уровне специфических IgE в крови $> 0,35$ кЕ / л как минимум к одному аллергену. Диагноз АтД верифицировался на основании модифицированных диагностических критериев Дж.М.Ханифин (*J.M.Hanifin*) и Г.Райка (*G.Rajka*) [13].

Статистический анализ. Расчет размера выборки проводился с помощью программы *Epi Info* версия 7.2.2.6. (CDC, США). Учитывая численность детского населения Алтайского края в возрасте 3–6 лет ($n = 92\ 350$) на момент исследования, ожидаемую распространенность симптомов БА среди детей 3–6 лет, равную 11 % (учитывались данные опубликованных исследований), а также принимая во внимание заданную предельно допустимую ошибку 1,1 % и 95%-ный доверительный интервал (ДИ), необходимый размер выборки был определен как 3 007. Исходя из того, что ожидаемый возврат анкет может составлять около 50 %, запланировано раздать 5 306 анкет. Анализ полученных данных выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS версия 17.0 (IBM SPSS, США). Показатель распространенности БА в популяции рассчитывался по следующей формуле:

$$A / N \times B,$$

где А – число детей, ответивших «Да» на вопросы анкеты; N – общее число детей, ответивших на вопросы анкеты на скрининговом этапе; В – число детей (%) с подтвержденной БА на клиническом этапе*.

Описание количественных переменных выполнено с указанием среднего арифметического и стандартного отклонений. Для оценки различий частотных признаков в группах использовался критерий χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения ФР развития БА вычислялось отношение шансов (ОШ) и 95%-ный ДИ.

Результаты и обсуждение

Распространенность

По результатам исследования выявлено, что распространенность БА среди детей 3–6 лет составила 5,7 %

Таблица 1
Распространенность БА среди детей 3–6 лет; %
Table 1
Prevalence of asthma in children of 3 to 6 years

Возраст, годы	Распространенность БА среди мальчиков	Распространенность БА среди девочек	Общая распространенность БА
3–4	6,0	4,4	5,1
5–6	7,0	5,2	6,3
3–6	6,5	4,8	5,7

Примечание: БА – бронхиальная астма.

* Адаптировано из: Федорова О.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика пищевой аллергии у детей в мировом очаге описторхоза: Дисс. ... д-ра мед. наук. Томск; 2010. Доступно на: <http://medical-diss.com/medicina/kliniko-epidemiologicheskaya-harakteristika-pischevoy-allergii-u-detey-v-mirovom-ochage-opistorhoza>

(табл. 1). При этом из 128 детей с диагностированной БА в учреждениях практического здравоохранения диагноз был установлен ранее лишь у 86 (62,7 %). Распространенность БА среди мальчиков оказалась выше по сравнению с девочками во всех возрастных группах.

Клиническая характеристика больных с аллергическим ринитом

Легкая степень тяжести БА установлена у большинства детей – у 76 (59,4 %), средняя – у 50 (39,1 %), тяжелая – у 2 (1,5 %). Из 128 детей с БА у 82 (64,1 %) диагностированы коморбидные аллергические заболевания, из них у 52 (40,6 %) детей – АР, у 6 (4,7 %) – АтД, у 24 (18,8 %) детей – АР и АтД.

Спектр сенсibilизации

При проведении аллергологического обследования у 90 (70,3 %) из 128 детей выявлена сенсibilизация, из них у 39 (43,3 %) – к одному аллергену, у 51 (56,7 %) – ≥ 2 . Чаще всего – у 57 (63,3 %) детей – сенсibilизация обнаруживалась к клещу домашней пыли *D. pteronyssinus*, к пыльце березы – у 42 (46,6 %) и эпителию кошки – у 28 (31,1 %). Реже определялась сенсibilизация к эпителию собаки – у 13 (14,4 %) детей, пыльце полыни – у 18 (20,0 %) и пыльце луговых трав – у 14 (15,5 %) детей. В 19 (21,1 %) случаях установлена сенсibilизация к пищевым аллергенам, из них у 15 (16,6 %) детей – к белку куриного яйца, у 13 (13,3 %) – к коровьему молоку.

Факторы риска аллергического ринита

Высокий риск развития БА в дошкольном возрасте ассоциирован с мужским полом, отягощенным по аллергическим заболеваниям семейным анамнезом, недоношенностью, контактом с животными на 1-м году жизни, пассивным курением (табл. 2). Не установлено статистически значимой связи между БА и коротким периодом грудного вскармливания (< 6 мес.), табакокурением матери во время беременности и пассивным курением на 1-м году жизни.

По данным исследования показана высокая распространенность БА среди детей 3–6 лет, проживающих в городах Алтайского края, – 5,7 %, при этом ранее установленный в учреждениях практического здравоохранения диагноз БА отмечен лишь в 62,7 % случаев. У большей части детей установлена БА легкой степени, а наиболее значимыми ингаляционными аллергенами являются клещи домашней пыли, пыльца березы и эпителий кошки. ФР развития БА в дошкольном возрасте являются мужской пол, отягощенный аллергологический семейный анамнез, недоношенность, пассивное курение, контакт с животными на 1-м году жизни.

В России подобные работы не проводились, поэтому полученные данные сравнивались с результа-

Таблица 2
 Факторы риска развития бронхиальной астмы у детей* в возрасте 3–6 лет; n (%)
 Table 2
 Risk factors of asthma in children* of 3 to 6 years; n (%)

Фактор риска	Дети с БА (n = 128)	Дети без БА (n = 2 970)	ОШ – (95%-ный ДИ)	p
Мужской пол	90 (70,3)	1517 (51,0)	2,2 (1,5–2,3)	0,000
Отягощенный семейный аллергологический анамнез	70 (54,6)	808 (27,2)	3,2 (2,2–4,6)	
Аллергические заболевания:				
• у отца	36 (28,1)	353 (11,8)	2,9 (1,9–4,3)	
• у матери	44 (34,3)	564 (18,9)	2,2 (1,5–3,2)	
Недоношенность	24 (18,7)	294 (9,9)	2,1 (1,3–3,3)	0,001
Грудное вскармливание < 6 мес.	38 (34,5)	866 (33,1)	1,0 (0,7–1,5)	0,755
Контакт с животными на 1-м году жизни	74 (57,8)	1440 (48,4)	1,4 (1,0–2,0)	0,038
Табакокурение:				
• матери во время беременности	4 (3,1)	58 (1,9)	1,6 (0,5–4,5)	0,353
• родителей на 1-м году жизни ребенка	16 (12,5)	300 (10,1)	1,2 (0,7–2,1)	0,379
• родителей в настоящее время	22 (17,1)	334 (11,2)	1,6 (1,2–2,9)	0,039

Примечание: БА – бронхиальная астма; * – в анализе факторов риска не использовались данные о детях с симптомами бронхиальной астмы, родители которых отказались от участия в клинической части исследования.

Note. *, data on children whose parents had refused to participate in the study were not included in the analysis of risk factors.

тами зарубежных эпидемиологических исследований (табл. 3). Распространенность БА среди дошкольников Алтайского края сопоставима с таковой в Корее [15], Китае [17], Индии [18], Дании [19], в то время как в Португалии [7], Италии [5], Индии [18], Дании [19] и Шри-Ланке [20] данные показатели значительно выше. Различия в показателях распространенности могут быть связаны с разными методами диагностики БА. Во всех проанализированных исследованиях распространенность БА изучалась с помощью опросников, а диагноз выставлялся на основании субъективной информации (положительные ответы родителей), в связи с чем полученные данные не всегда соответствуют истинной распространенности заболевания в изучаемой популяции. Это подтверждается в работе *C.A.Hederos et al.* [21], по данным которой распространенность БА, изученная с помощью опросника, выше по сравнению с таковой, верифицированной врачами. В представленном исследовании после проведения скрининга с помощью опросника ISAAC проводилась верификация БА врачами-аллергологами на основании критериев GINA, что повышает точность полученных результатов. Кроме этого, различия показателей распространенности БА между странами могут быть связаны с использованием разных опросников, возрастной неоднородностью детей и климато-географическими особенностями стран.

Согласно полученным по результатам настоящей работы данным, 70,3 % детей с БА в возрасте 3–6 лет сенсibilизированы, из них в 43,3 % случаев отмечена сенсibilизация к 1 аллергену, в 56,7 % – к ≥ 2 аллергенам. Полученные результаты соответствуют ранее опубликованным. Так, по данным *A.Önell et al.* [22], 75 % детей с БА в возрасте 6–18 лет сенсibilизированы, из них 48 % – к ≥ 2 аллергенам, по данным *E.Ozkaya et al.* [23], сенсibilизация выявлена у 80,6 % детей в возрасте 6–15 лет с тяжелой БА. Установлено, что наиболее значимым ингаляционным аллергеном при БА у дошкольников

являются клещи домашней пыли (*D. pteronyssinus*), сенсibilизация к которому установлена у 63,3 % детей. Подобные показатели сенсibilизации к клещу *D. pteronyssinus* при БА у детей (56,9 %) получены *E.Duenas-Meza et al.* [24].

Установлено, что факторами, при наличии которых риск развития БА повышается, являются мужской пол, отягощенный по аллергическим заболеваниям семейный анамнез, недоношенность, пассивное курение и контакт с животными на 1-м году жизни, в то время как влияние на риск развития БА короткого периода грудного вскармливания и курения матери во время беременности не установлено. Полученные данные соответствуют таковым ранее опубликованных исследований. Так, по данным *Y.Bao et al.* [25] и *S.Kutzora et al.* [26], у мужчин повышен риск развития БА в дошкольном возрасте (ОШ – 1,7 и 2,0 соответственно). По данным метаанализа 24 исследований *S.J.Liu et al.* [27], отягощенный семей-

Таблица 3
 Результаты ранее опубликованных исследований распространенности бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста
 Table 3
 Results of previously published studies on asthma prevalence in pre-school children

Источник	Страна	Возраст, годы	Метод исследования	Распространенность, %
[14]	Корея	3–6	Опросник ISAAC	13,8
[15]	Корея	2–6	То же	4,9
[16]	Швеция	1–6	– " –	8,9
[7]	Португалия	3–5	– " –	17,1
[4]	Китай	3–7	– " –	21,6
[17]	Китай	3–4	Опросник	7,6
[18]	Индия	3–6	Опросник ISAAC	9,2
[6]	Япония	3–6	То же	9,3
[19]	Дания	3–6	Опросник	9,8
[5]	Италия	3–5	То же	15,0
[20]	Шри-Ланка	3–5	– " –	21,3

ный аллергологический анамнез является значимым ФР развития БА в дошкольном возрасте (ОШ – 4,6). В случае недоношенности повышается риск развития БА в дошкольном возрасте по данным метаанализа 24 исследований *H.T. den Dekker et al.* [28] и метаанализа 31 исследования *A.M. Sonnenschein-van der Voort et al.* [29] (ОШ – 1,4 и 1,3 соответственно), а по данным *J.Y. Leung et al.* [30], при недоношенности повышается риск госпитализации в связи с БА среди дошкольников. По результатам настоящего исследования показано, что риск развития БА у дошкольников повышается при пассивном курении и контакте ребенка с животным на 1-м году жизни. *Y. Bao et al.* [25] в проведенном метаанализе [16] также установлено повышение риска развития БА в дошкольном возрасте при пассивном курении (ОШ = 1,5), а *S. Huang et al.* [4] – повышение риска развития БА среди детей с отягощенным семейным аллергологическим анамнезом при контакте с животным на 1-м году жизни.

Заключение

По данным проведенного исследования показана высокая (5,7 %) распространенность БА среди детей 3–6 лет, проживающих в городских условиях Алтайского края. У 62,7 % детей отмечен ранее установленный в учреждениях практического здравоохранения диагноз БА. У большей части детей выявлена БА легкой степени, а наиболее значимыми ингаляционными аллергенами являются клещи домашней пыли, пыльца березы и эпителий кошки. ФР развития БА в дошкольном возрасте являются мужской пол, отягощенный аллергологический семейный анамнез, недоношенность, пассивное курение и контакт с животными на 1-м году жизни.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

- Pearce N., Ait-Khaled N., Beasley R. et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007; 62 (9): 758–766. DOI: 10.1136/thx.2006.070169.
- van den Akker-van Marle M.E., Bruil J., Detmar S.B. Evaluation of cost of disease: Assessing the burden of society of asthma in children in the European Union. *Allergy*. 2005; 60 (2): 140–149. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00692.x.
- Patelarou E., Tzanakis N., Kelly F.J. Exposure to indoor pollutants and wheeze and asthma development during early childhood. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2015; 12 (4): 3993–4017. DOI: 10.3390/ijerph120403993.
- Huang C., Liu W., Hu Y. et al. Updated prevalences of asthma, allergy, and airway symptoms, and a systematic review of trends over time for childhood asthma in Shanghai, China. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0121577. DOI: 10.1371/journal.pone.0121577.
- Indinnimeo L., Porta D., Forastiere F. et al. Prevalence and risk factors for atopic disease in a population of preschool children in Rome: Challenges to early intervention. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2016; 29 (2): 308–319. DOI: 10.1177/0394632016635656.
- Okada Y., Kumagai H., Morikawa Y., Akasawa A. Epidemiology of pediatric allergic diseases in the Ogasawara Islands. *Allergol. Int.* 2016; 65 (1): 37–43. DOI: 10.1016/j.alit.2015.06.010.
- Branco P.T.B.S., Nunes R.A.O., Alvim-Ferraz M.C.M. et al. Asthma prevalence and risk factors in early childhood at Northern Portugal. *Rev. Port. Pneumol.* 2016; 22 (3): 146–150. DOI: 10.1016/j.rppnen.2015.11.001.
- Гаврилов С.М. Стандартизированные заболеваний у детей (Адаптация программы «Международное исследование астмы и аллергии ISAAC в России»): пособие для врачей. М.; 1998.
- Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф. и др. Распространенность и факторы риска развития астмоподобных симптомов и аллергического ринита среди детей дошкольного возраста. *Пульмонология*. 2017; 27 (5): 636–642.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>
- Heinzerling L., Mari A., Bergmann K.C. et al. The skin prick test – European standards. *Clin. Transl. Allergy*. 2013; 3 (1): 3. DOI: 10.1186/2045-7022-3-3.
- Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
- Хайтов Р.М., Ильина Н.И., ред. Аллергология: Федеральные клинические рекомендации. М.: Фармарус Принт Медиа; 2014.
- Kim H.Y., Kwon E.B., Baek J.H. et al. Prevalence and comorbidity of allergic diseases in preschool children. *Korean. J. Pediatr.* 2013; 56 (8): 338–342. DOI: 10.3345/kjp.2013.56.8.338.
- Cho Y.M., Ryu S.H., Choi M.S. et al. Asthma and allergic diseases in preschool children in Korea: findings from the pilot study of the Korean Surveillance System for Childhood Asthma. *J. Asthma*. 2014; 51 (4): 373–379. DOI: 10.3109/02770903.2013.876648.
- Bröms K., Norbäck D., Eriksson M. et al. Prevalence and co-occurrence of parentally reported possible asthma and allergic manifestations in pre-school children. *BMC Public Health*. 2013; 13: 764. DOI: 10.1186/1471-2458-13-764.
- Tang S.P., Liu Y.L., Wang S.B. et al. Trends in prevalence and risk factors of childhood asthma in Fuzhou, a city in Southeastern China. *J. Asthma*. 2015; 52 (1): 10–15. DOI: 10.3109/02770903.2014.952434.
- Dhakar A.S., Kamath R., Pattanshetty S., Mayya S. Prevalence of childhood asthma among 3 – 6 years old children, Udipi Taluk, Karnataka, India. *Global J. Med. Pub. Health*. 2015; 4 (6): 1–7.
- Henriksen L., Simonsen J., Haerskjold A. et al. Incidence rates of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinoconjunctivitis in Danish and Swedish children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (2): 360–366.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.02.003.
- Seneviratne R., Gunawardena N.S. Prevalence and associated factors of wheezing illnesses of children aged three to

- five years living in under-served settlements of the Colombo Municipal Council in Sri Lanka: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2018; 18: 127. DOI: 10.1186/s12889-018-5043-3.
21. Hederes C.A., Hasselgren M., Hedlin G., Bornehag C.G. Comparison of clinically diagnosed asthma with parental assessment of children's asthma in a questionnaire. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2007; 18 (2): 135–141. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2006.00474.x.
 22. Önell A., Whiteman A., Nordlund B. et al. Allergy testing in children with persistent asthma: comparison of four diagnostic methods. *Allergy*. 2017; 72 (4): 590–597. DOI: 10.1111/all.13047.
 23. Ozkaya E., Sogut A., Küçükkoç M. et al. Sensitization pattern of inhalant allergens in children with asthma who are living different altitudes in Turkey. *Int. J. Biometeorol.* 2015; 59 (11): 1685–1689. DOI: 10.1007/s00484-015-0975-0.
 24. Duenas-Meza E., Torres-Duque C.A., Correa-Vera E. et al. High prevalence of house dust mite sensitization in children with severe asthma living at high altitude in a tropical country. *Pediatr. Pulmonol.* 2018; 53 (10): 1356–1361. DOI: 10.1002/ppul.24079.
 25. Bao Y., Chen Z., Liu E. et al. Risk factors in preschool children for predicting asthma during the preschool age and the early school age: a systematic review and meta-analysis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2017; 17 (12): 85. DOI: 10.1007/s11882-017-0753-7.
 26. Kutzora S., Weber A., Heinze S. et al. Asthmatic/wheezing phenotypes in preschool children: Influential factors, health care and urban-rural differences. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2018; 221 (2): 293–299. DOI: 10.1016/j.ijheh.2017.12.001.
 27. Liu S.J., Wang T.T., Cao S.Y. et al. [A metaanalysis of risk factors for asthma in Chinese children]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2018; 20 (3): 218–223 (in Chinese).
 28. den Dekker H.T., Sonnenschein-van der Voort A.M.M., de Jongste J.C. et al. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: a meta-analysis of 25,000 children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137 (4): 1026–1035. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.050.
 29. Sonnenschein-van der Voort A.M.M., Arends L.R., de Jongste J.C. et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (5): 1317–1329. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1082.
 30. Leung J.Y., Lam H.S., Leung G.M., Schooling C.M. Gestational age, birthweight for gestational age, and childhood hospitalisations for asthma and other wheezing disorders. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2016; 30 (2): 149–159. DOI: 10.1111/ppe.12273.
- Поступила 06.09.18
- ## References
1. Pearce N., Ait-Khaled N., Beasley R. et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007; 62 (9): 758–766. DOI: 10.1136/thx.2006.070169.
 2. van den Akker-van Marle M.E., Bruil J., Detmar S.B. Evaluation of cost of disease: Assessing the burden of society of asthma in children in the European Union. *Allergy*. 2005; 60 (2): 140–149. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00692.x.
 3. Patelarou E., Tzanakis N., Kelly F.J. Exposure to indoor pollutants and wheeze and asthma development during early childhood. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2015; 12 (4): 3993–4017. DOI: 10.3390/ijerph120403993.
 4. Huang C., Liu W., Hu Y. et al. Updated prevalences of asthma, allergy, and airway symptoms, and a systematic review of trends over time for childhood asthma in Shanghai, China. *PLoS One.* 2015; 10 (4): e0121577. DOI: 10.1371/journal.pone.0121577.
 5. Indinnimeo L., Porta D., Forastiere F. et al. Prevalence and risk factors for atopic disease in a population of preschool children in Rome: Challenges to early intervention. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2016; 29 (2): 308–319. DOI: 10.1177/0394632016635656.
 6. Okada Y., Kumagai H., Morikawa Y., Akasawa A. Epidemiology of pediatric allergic diseases in the Ogasawara Islands. *Allergol. Int.* 2016; 65 (1): 37–43. DOI: 10.1016/j.alit.2015.06.010.
 7. Branco P.T.B.S., Nunes R.A.O., Alvim-Ferraz M.C.M. et al. Asthma prevalence and risk factors in early childhood at Northern Portugal. *Rev. Port. Pneumol.* 2016; 22 (3): 146–150. DOI: 10.1016/j.rppnen.2015.11.001.
 8. Gavrillov S.M. [Standardized epidemiological studies of allergic diseases in children (Adopted International Study of Asthma and Allergy (ISAAC) in Russia). A Handbook]. Moscow; 1998 (in Russian).
 9. Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Lobanov Yu.F. et al. [Prevalence and risk factors of asthma-like syndromes and allergic rhinitis in pre-school children]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (5): 636–642. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-636-642 (in Russian).
 10. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>
 11. Heinzerling L., Mari A., Bergmann K.C. et al. The skin prick test – European standards. *Clin. Transl. Allergy.* 2013; 3 (1): 3. DOI: 10.1186/2045-7022-3-3.
 12. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
 13. Khaitov R.M., Il'ina N.I., eds. [Allergology. Federal Clinical Guidelines]. Moscow: Pharmarus Print Media; 2014 (in Russian).
 14. Kim H.Y., Kwon E.B., Baek J.H. et al. Prevalence and comorbidity of allergic diseases in preschool children. *Korean J. Pediatr.* 2013; 56 (8): 338–342. DOI: 10.3345/kjp.2013.56.8.338.
 15. Cho Y.M., Ryu S.H., Choi M.S. et al. Asthma and allergic diseases in preschool children in Korea: findings from the pilot study of the Korean Surveillance System for Childhood Asthma. *J. Asthma.* 2014; 51 (4): 373–379. DOI: 10.3109/02770903.2013.876648.
 16. Bröms K., Norbäck D., Eriksson M. et al. Prevalence and co-occurrence of parentally reported possible asthma and allergic manifestations in pre-school children. *BMC Public Health.* 2013; 13: 764. DOI: 10.1186/1471-2458-13-764.
 17. Tang S.P., Liu Y.L., Wang S.B. et al. Trends in prevalence and risk factors of childhood asthma in Fuzhou, a city in Southeastern China. *J. Asthma.* 2015; 52 (1): 10–15. DOI: 10.3109/02770903.2014.952434.
 18. Dhakar A.S., Kamath R., Pattanshetty S., Mayya S. Prevalence of childhood asthma among 3 – 6 years old children, Udupi Taluk, Karnataka, India. *Global J. Med. Pub. Health.* 2015; 4 (6): 1–7.

19. Henriksen L., Simonsen J., Haerskjold A. et al. Incidence rates of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinoconjunctivitis in Danish and Swedish children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (2): 360–366.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.02.003.
20. Seneviratne R., Gunawardena N.S. Prevalence and associated factors of wheezing illnesses of children aged three to five years living in under-served settlements of the Colombo Municipal Council in Sri Lanka: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2018; 18: 127. DOI: 10.1186/s12889-018-5043-3.
21. Hederos C.A., Hasselgren M., Hedlin G., Bornehag C.G. Comparison of clinically diagnosed asthma with parental assessment of children's asthma in a questionnaire. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2007; 18 (2): 135–141. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2006.00474.x.
22. Önell A., Whiteman A., Nordlund B. et al. Allergy testing in children with persistent asthma: comparison of four diagnostic methods. *Allergy.* 2017; 72 (4): 590–597. DOI: 10.1111/all.13047.
23. Ozkaya E., Sogut A., Küçükkoç M. et al. Sensitization pattern of inhalant allergens in children with asthma who are living different altitudes in Turkey. *Int. J. Biometeorol.* 2015; 59 (11): 1685–1689. DOI: 10.1007/s00484-015-0975-0.
24. Duenas-Meza E., Torres-Duque C.A., Correa-Vera E. et al. High prevalence of house dust mite sensitization in children with severe asthma living at high altitude in a tropical country. *Pediatr. Pulmonol.* 2018; 53 (10): 1356–1361. DOI: 10.1002/ppul.24079.
25. Bao Y., Chen Z., Liu E. et al. Risk factors in preschool children for predicting asthma during the preschool age and the early school age: a systematic review and meta-analysis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2017; 17 (12): 85. DOI: 10.1007/s11882-017-0753-7.
26. Kutzora S., Weber A., Heinze S. et al. Asthmatic/wheezing phenotypes in preschool children: Influential factors, health care and urban-rural differences. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2018; 221 (2): 293–299. DOI: 10.1016/j.ijheh.2017.12.001.
27. Liu S.J., Wang T.T., Cao S.Y. et al. [A metaanalysis of risk factors for asthma in Chinese children]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2018; 20 (3): 218–223 (in Chinese).
28. den Dekker H.T., Sonnenschein-van der Voort A.M.M., de Jongste J.C. et al. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: a meta-analysis of 25,000 children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137 (4): 1026–1035. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.050.
29. Sonnenschein-van der Voort A.M., Arends L.R., de Jongste J.C. et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (5): 1317–1329. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1082.
30. Leung J.Y., Lam H.S., Leung G.M., Schooling C.M. Gestational age, birthweight for gestational age, and childhood hospitalisations for asthma and other wheezing disorders. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2016; 30 (2): 149–159. DOI: 10.1111/ppe.12273.

Received September 09, 2018

Будесонид / формотерол Турбухалер® в режиме «по потребности» при легкой бронхиальной астме: результаты исследований SYGMA-1, -2 (SYmbicort® Given as needed in Mild Asthma)

С.Н.Авдеев¹, З.Р.Айсанов², А.С.Белевский², А.В.Емельянов³, Н.П.Княжеская², О.М.Курбачева⁴, И.В.Лещенко⁵, Н.М.Ненашева⁶

- 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 «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, корп. 2;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;
- 6 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1

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

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Белевский Андрей Станиславович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Емельянов Александр Викторович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (901) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru

Княжеская Надежда Павловна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

Курбачева Оксана Михайловна – д. м. н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 618-24-60; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Лещенко Игорь Викторович – д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Ненашева Наталья Михайловна – д. м. н., профессор кафедры клинической аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 196-17-86; e-mail: 1444031@gmail.com

Резюме

Согласно современным представлениям, бронхиальная астма (БА) – это гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием различных по времени и интенсивности респираторных симптомов, которые проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей. В целом БА является причиной ухудшения статуса здоровья и качества жизни примерно у 339 млн взрослых и детей. Несмотря на то, что БА является хроническим заболеванием, в основе которого лежит воспаление, в реальной клинической практике пациенты с БА получают противовоспалительную базисную терапию в недостаточном объеме, чрезмерно полагаясь на короткодействующие β₂-агонисты (КДБА), применение которых может маскировать ухудшение симптомов заболевания. Монотерапия КДБА в режиме «по потребности» не оказывает влияния на хроническое воспаление дыхательных путей, лежащее в основе развития и прогрессирования БА. В результате у этих пациентов сохраняется риск обострений БА и прогрессирования заболевания. Принимая во внимание низкую приверженность пациентов базисной терапии и высокую зависимость от применения КДБА, очевидным становится факт необходимости появления новой стратегии ведения пациентов с более легким течением БА (ступени терапии I–II), при использовании которой будет учтена необходимость противовоспалительной терапии БА. Появление нового подхода стало возможным после получения результатов клинической программы SYGMA (SYmbicort® Given as needed in Mild Asthma – Симбикорт® по потребности у пациентов с легкой БА). Эффективность применения комбинации будесонид / формотерол 160 / 4,5 мкг / доза в режиме «по потребности» превосходила таковую при использовании КДБА по потребности в отношении контроля над симптомами БА и снижения частоты тяжелых обострений на 64 % ($p < 0,001$). По результатам исследований SYGMA-1 и -2 также подтверждено, что использование комбинации будесонид / формотерол 160 / 4,5 мкг / доза по потребности не менее эффективно предупреждает обострения БА по сравнению с регулярным приемом будесонида при снижении кумулятивной дозы будесонида не менее чем на 75 %.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды, короткодействующие β₂-агонисты, фиксированная комбинация будесонид / формотерол по потребности, клиническая программа SYGMA (SYmbicort® Given as needed in Mild Asthma).

Для цитирования: Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Емельянов А.В., Княжеская Н.П., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М. Будесонид / формотерол Турбухалер® в режиме «по потребности» при легкой бронхиальной астме: результаты исследований SYGMA-1, -2 (SYmbicort® Given as needed in Mild Asthma). Пульмонология. 2019; 29 (4): 419–427. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-419-427

Budesonide/formoterol Turbuhaler® as needed in mild asthma: results of SYGMA-1 and -2 trials (SYmbicort® Given as needed in Mild Asthma)

Sergey N. Avdeev¹, Zaurbek R. Aisanov², Andrey S. Belevskiy², Alexandr V. Emelyanov³,
Nadezhda P. Knyazhetskaya², Oksana M. Kurbacheva⁴, Igor' V. Leshchenko⁵, Natal'ya M. Nenasheva⁶

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

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

3 – I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russia;

4 – Federal Research Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, build. 2, Moscow, 115478, Russia;

5 – Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia;

6 – Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, 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); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Alexandr V. Emelyanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (901) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru

Nadezhda P. Knyazhetskaya, Candidate of Medicine, Associate Professor at Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

Oksana M. Kurbacheva, Doctor of Medicine, Professor, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 618-24-60; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Natal'ya M. Nenasheva, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Allergy, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 196-17-86; e-mail: 1444031@gmail.com

Abstract

According to the modern concepts, asthma is a heterogeneous disease characterized by chronic airway inflammation and respiratory symptoms, which vary in time and intensity and manifest together with variable obstruction of the airways. Asthma is responsible for the deterioration of health status and quality of life in approximately 339 million of adult patients and children worldwide. Despite the fact that asthma is a chronic inflammatory disease, patients with asthma generally inadequately receive anti-inflammatory therapy in real clinical practice and rely on short-acting β_2 -agonists (SABA) too much; this can "mimic" worsening of asthma symptoms. SABA monotherapy "on demand" does not affect chronic airway inflammation, underlying asthma occurrence and progression. As a result, such patients still have the risk of asthma exacerbation and disease progression. Therefore, the need of a new therapeutic strategy for patients with milder asthma (steps 1 and 2), which would provide anti-inflammatory treatment considering the low adherence to the regular maintenance therapy and high dependency on SABA, is obvious. Such approach has become available after the SYGMA (SYmbicort® Given as needed in Mild Asthma) trial was completed. According to the results of this trial, budesonide/formoterol 160/4.5 $\mu\text{g}/\text{dose}$ as needed was superior to as needed SABA in better asthma control and decrease in severe asthma exacerbation rate by 64% ($p < 0.001$). Results of SYGMA 1 and 2 trials also demonstrated that budesonide/formoterol 160/4.5 $\mu\text{g}/\text{dose}$ as needed was noninferior compared to regular treatment with budesonide in preventing severe asthma exacerbations while the cumulative dose of budesonide was reduced by $\geq 75\%$.

Key words: asthma, inhaled corticosteroids, short-acting β_2 -agonists, budesonide/formoterol fixed combination as needed, SYGMA trial (SYmbicort® Given as needed in Mild Asthma).

For citation: Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Emelyanov A.V., Knyazhetskaya N.P., Kurbacheva O.M., Leshchenko I.V., Nenasheva N.M. Budesonide/formoterol Turbuhaler® as needed in mild asthma: results of SYGMA-1, -2 trials (SYmbicort® Given as needed in Mild Asthma). *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (4): 419–427 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-419-427

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей с переменным течением [1, 2]. Вне зависимости от степени тяжести БА, т. е. даже при легкой интермиттирующей БА, наблюдаются признаки субклинического воспаления [3]. По оценке экспертов, распространенность легкой БА в целом составляет 50–70 % [4]. По результатам анализа контроля над больными БА стабильного течения в Испании согласно опроснику Глобальной инициативы по профилактике и лечению бронхиальной астмы (*Global Initiative for Asthma – GINA*) показано, что среди пациентов с легкой БА, получающих лечение согласно ступени I и II, заболевание контролируется только в 52,4 и 43,4 %

случаев соответственно [5]. В известном исследовании REALISE уровень контроля над БА также был достаточно низким. При легкой БА у 25 % больных отмечались тяжелые обострения за предшествующие 12 мес. [6]. По данным недавнего исследования [7], проведенного среди больных легкой БА в Китае, Франции, Италии, Японии, Испании, Великобритании и США, показано, что у 19 % больных были обострения, требующие госпитализации в течение 1 года, что указывает на недостаточный контроль над заболеванием. Что касается российских пациентов, то в исследовании НИКА уровень контроля над легкой БА отмечался только в 39 % случаев [8]. Хотя данные получены в 2010–2011 гг., вряд ли ситуация

кардинально изменилась. По результатам анализа, проведенного в Великобритании, показано, что 9 % умерших от БА больных получали лечение по поводу БА легкого течения [9]. Таким образом, приходится констатировать, что при легкой БА существующие стратегии и подходы к терапии не позволяют установить контроль над заболеванием и пациенты все еще находятся в зоне риска развития тяжелых обострений.

Согласно рекомендациям Российского респираторного общества (РРО), степень тяжести впервые диагностированной БА определяется на основании клинической картины; таким образом, принято выделять легкую интермиттирующую и легкую персистирующую БА. У лиц с легкой интермиттирующей БА, как правило, дневные симптомы отмечаются реже 1 раза в неделю, ночные симптомы — не чаще 2 раз в месяц, обострения короткие, показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) или пиковой скорости выдоха (ПСВ) составляют ≥ 80 %_{долж.}, разброс ПСВ или ОФВ₁ — < 20 %. У пациентов с легкой персистирующей БА отмечаются дневные симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день; ночные симптомы могут быть чаще 2 раз в месяц; при обострениях физическая активность может снизиться, могут также отмечаться нарушения сна; показатели ОФВ₁ или ПСВ могут составлять ≥ 80 %_{долж.}, разброс ПСВ или ОФВ₁ — 20–30 % [1]. У пациентов с верифицированным диагнозом БА и уже получающих терапию степень тяжести определяется ретроспективно на основании того объема терапии, который позволяет достичь контроля над симптомами и обострениями БА. Следовательно, в соответствии с международными и отечественными рекомендациями больными БА легкой степени считаются лица, получающие лечение на ступени I и II по GINA [1, 2]. На основании Российских клинических рекомендаций, на ступени I предпочтительной поддерживающей терапией для пациентов с легкой БА являются комбинации низких доз иГКС и быстродействующих β_2 -агонистов (БДБА) в режиме «по потребности», к которым относятся фиксированная комбинация будесонид / формотерол Турбухалер с 12 лет и фиксированная комбинация сальбутамол / беклометазон — с 18 лет. Предпочтительный выбор на II ступени — регулярное применение низких доз иГКС или низких доз иГКС / БДБА по потребности. В качестве предпочтительного препарата для купирования приступов и симптомов БА у пациентов на ступени I и II также рекомендованы низкие дозы иГКС / БДБА по потребности; КДБА по потребности для купирования приступов БА относятся к категории «другая терапия» [1].

Несмотря на то, что в основе патогенеза БА лежит воспаление дыхательных путей, у пациентов с легкой БА клиническими рекомендациями предусматривалось применение только бронхолитической терапии для облегчения симптомов без патогенетического лечения. Эти рекомендации, существовавшие в течение почти 30 лет, привели

к устойчивой привычке пациентов и зачастую врачей полагаться в первую очередь на назначение и применение КДБА при постановке диагноза БА, что, в свою очередь, приводит к увеличению риска тяжелых обострений и смерти при БА [4, 10].

По данным исследования INSPIRE, в котором изучалось отношение и поведение взрослых пациентов с БА ($n = 3\,415$) в 11 странах, 39 % больных БА считают, что при хорошем самочувствии нет необходимости принимать лекарственные препараты каждый день, при этом 90 % хотят получать терапию, при которой обеспечивается немедленное облегчение симптомов [11]. Именно поэтому ухудшение и нарастание симптоматики БА обуславливает применение пациентами с БА в первую очередь КДБА в качестве терапии «скорой помощи» [12]. В исследовании AIRE, проведенном в 7 странах, в рамках которого проводился телефонный опрос пациентов с БА, продемонстрировано, что за 1 мес. ингаляторы «скорой помощи» использовали почти $\frac{2}{3}$ больных и лишь 23 % регулярно применяли иГКС [13].

Последствия чрезмерного использования КДБА при БА отражены в исследовании *R.Stanford* [14], по данным которого показано, что риск госпитализаций и назначений системных ГКС (сГКС) при применении ≥ 3 ингаляторов КДБА в год был в 2 раза выше по сравнению с использованием 0–2 ингаляторов КДБА в год.

Важно отметить, что у пациентов с БА до сих пор отмечаются **низкий уровень контроля над БА и высокий риск тяжелых обострений** вне зависимости от степени тяжести БА, а также тенденция к **низкой приверженности регулярной противовоспалительной терапии и чрезмерной зависимости от КДБА** [15, 16].

Для снижения частоты тяжелых обострений БА и риска смерти необходимо менять парадигму лечения пациентов с БА, особенно легкого течения. Одной из потенциальных стратегий терапии в данном случае является применение в режиме «по потребности» комбинации быстродействующего β_2 -агониста — для симптоматического лечения и быстрого купирования приступа, а также иГКС в качестве противовоспалительного компонента. Уже доказана эффективность в таком режиме комбинации беклометазона и КДБА при легкой БА [17]. Следующим препаратом, который изучался в этом аспекте, стала комбинация будесонид / формотерол в клинической программе SYGMA.

Цели и дизайн исследований SYGMA-1 и SYGMA-2

Целью исследовательской программы SYGMA (*Symbicort® Given as needed in Mild Asthma*) явилась оценка эффективности и безопасности комбинированного противовоспалительного препарата будесонид / формотерол в ответ на возникновение симптомов при легкой БА [18, 19]. Результаты многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых III фазы исследований SYGMA-1 и SYGMA-2 продолжительностью 52 нед., в которых принимали участие также пациенты российских

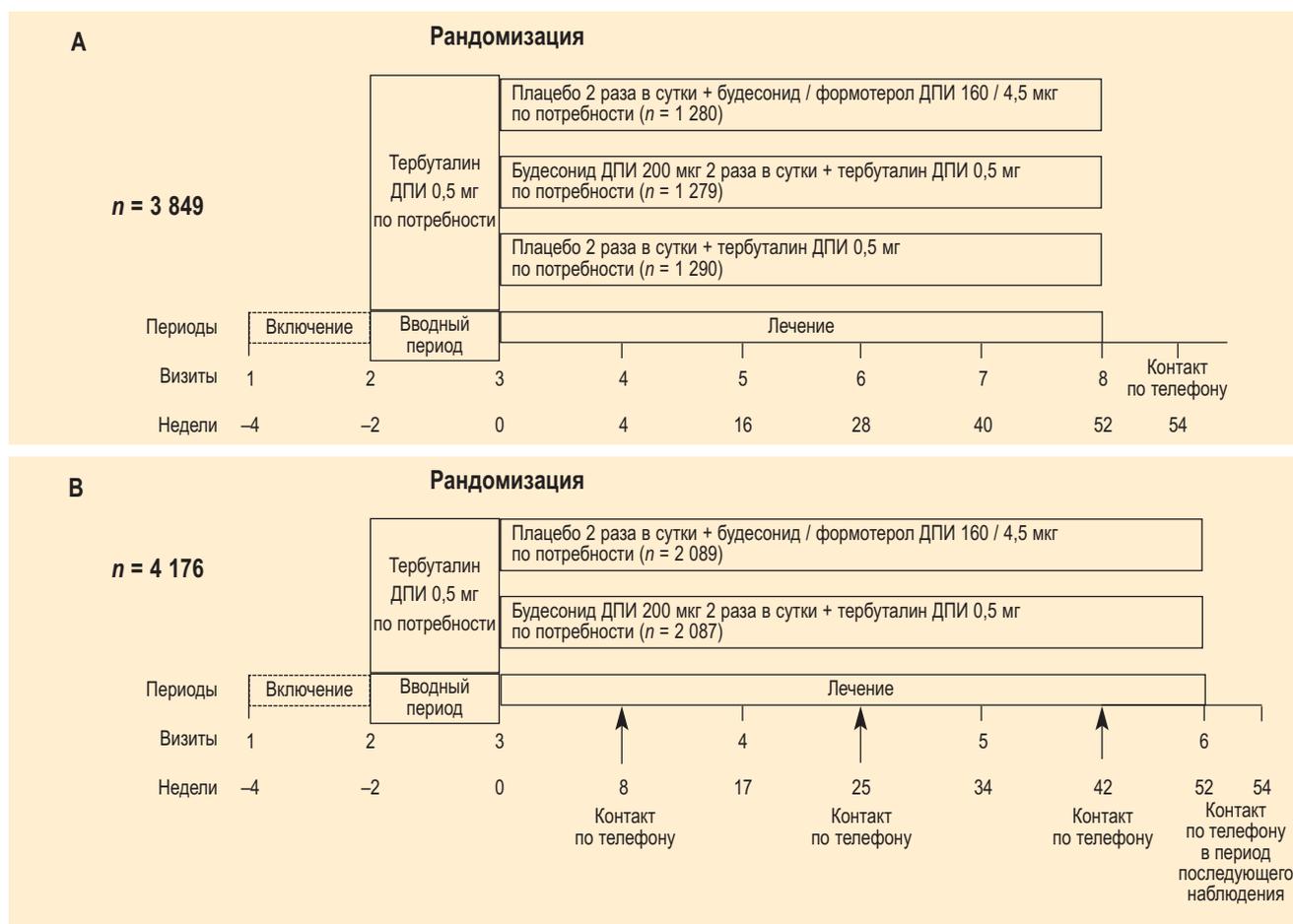


Рис. 1. Дизайн исследований: А – SYGMA-1; В – SYGMA-2 [20, 21]
 Примечание: ДПИ – дозированный порошковый ингалятор.
 Figure 1. Design of trials: A, SYGMA-1; B, SYGMA-2 [20, 21]

центров, опубликованы в мае 2018 г. в журнале «*The New England Journal of Medicine*» [20, 21].

В исследовании SYGMA-1 (n = 3 849) сравнивалась эффективность применения комбинации будесонид / формотерол в форме дозированного порошкового ингалятора (ДПИ) 160 / 4,5 мкг в режиме «по потребности», короткодействующего бронходилататора тербуталин 0,5 мг по потребности и регулярная терапия будесонидом (200 мкг 2 раза в сутки) + тербуталин 0,5 мг по потребности (рис. 1А).

Первичной целью исследования SYGMA-1 являлось доказательство преимуществ применения комбинации будесонид / формотерол 160 / 4,5 мкг в форме ДПИ в режиме «по потребности» в сравнении с использованием тербуталина по потребности по количеству недель с хорошим контролем над БА согласно электронным дневникам¹.

Вторичными конечными точками являлись сопоставимая эффективность применения комбинации будесонид / формотерол 160 / 4,5 мкг в форме ДПИ по потребности с регулярной терапией будесонидом (200 мкг 2 раза в сутки) + тербуталин по потребности по количеству недель с хорошим контролем над БА, частота тяжелых и среднетяжелых обострений БА и время до первого тяжелого и среднетяжелого обострения, изменения суммы баллов по опросникам по контролю над симптомами бронхиальной астмы (*Asthma Control Questionnaire – ACQ-5*), оценки качества жизни у больных БА (*Asthma Quality of Life Questionnaire – AQLQ*), изменения функции легких, применения ИГКС и приема препаратов неотложной помощи.

В исследовании SYGMA-2 проводилось сравнение применения комбинации будесонид / формоте-

¹ Неделя с хорошим контролем над БА, согласно электронным дневникам, считалась достигнутой в следующих случаях:

- достигнуты ≥ 2 критериев (≤ 2 дней с ежедневными симптомами БА по оценке выраженности симптомов > 1**, ≤ 2 дней применения препарата по потребности (максимум до 4 случаев в неделю); утренняя ПСВ ≥ 80 % от прогнозируемого значения ежедневно);
- должны быть достигнуты следующие критерии: отсутствие ночных пробуждений из-за БА; отсутствие необходимости в дополнительной ингаляционной терапии или приеме сГКС из-за БА.

** – Оценка выраженности симптомов:

0 – отсутствие симптомов БА;

1 – Вы осведомлены о наличии у Вас симптомов БА, однако можете легко их переносить;

2 – БА вызывает у Вас определенный дискомфорт, нарушающий повседневную активность (или нарушение сна);

3 – Вы не можете выполнять повседневную активность (или полностью нарушен сон) из-за наличия у Вас БА.

рол 160 / 4,5 мкг в форме ДПИ в режиме «по потребности» и регулярной терапии будесонидом (200 мкг 2 раза в сутки) + тербуталин 0,5 мг по потребности. В исследование были включены и рандомизированы 4 215 пациентов, в анализ — 4 176 больных (см. рис. 1B).

Первичной целью исследования SYGMA-2 являлось доказательство сопоставимой эффективности применения комбинации будесонид / формотерол 160 / 4,5 мкг в форме ДПИ в режиме «по потребности» с регулярной терапией будесонидом (200 мкг 2 раза в сутки) + тербуталин 0,5 мг по потребности по влиянию на частоту тяжелых обострений БА в течение 1 года. В соответствии с критериями рабочей группы Американского торакального и Европейского респираторного обществ тяжелым обострением БА считалось ухудшение течения БА, связанное с медицинским вмешательством и необходимостью применения сГКС в течение ≥ 3 дней (или инъекции депо-форм ГКС) или госпитализация по поводу БА с необходимостью применения сГКС, или обращение в отделение неотложной помощи (или другой срочный незапланированный визит в учреждение здравоохранения) по поводу БА с необходимостью применения сГКС.

Вторичными конечными точками являлись применение иГКС, прием препаратов по потребности, оценка контроля над БА и качества жизни по опросникам ACQ-5, AQLQ, а также показатели функции легких.

Критерии включения и рандомизации в исследованиях SYGMA-1 и SYGMA-2

В исследования были включены пациенты 12 лет и старше с подтвержденным диагнозом БА по меньшей мере в течение 6 мес. (GINA, 2012), нуждающиеся, по оценке исследователя, в объеме терапии, соответствующем II ступени по GINA и получающие терапию в течение 30 дней до 2-го визита; II ступень по GINA определялась как неконтролируемое течение при применении КДБА в режиме «по потребности» (1-я подгруппа) или БА с хорошим контролем на фоне поддерживающей терапии низкими дозами иГКС или антагонистами к лейкотриеновым рецепторам + КДБА по потребности (2-я подгруппа). Подтверждение диагноза требовалось либо по записи в медицинской карте, либо на основании теста обратимости обструкции после введения бронходилататора (тест проводился на 2-м или 3-м визите), по результатам которого прирост ОФВ₁ должен составлять 12 % и 200 мл от исходного показателя до введения бронходилататора.

Дизайн исследований. Все препараты в исследованиях SYGMA-1, SYGMA-2 применялись с помощью ДПИ Турбухалер®, при этом соответствующие данные регистрировались в электронном виде с помощью электронного устройства регистрации данных, разработанного специально для ДПИ. В обоих исследованиях пациентов предупреждали о необходимости обратиться к исследователю для

проведения дополнительной оценки в случае, если они выполнили > 12 ингаляций комбинации будесонид / формотерол или тербуталина по требованию в течение 1 суток.

Исследование SYGMA-1 должно было соответствовать регуляторным требованиям для исследований III фазы, поэтому был необходим высокий уровень комплаенса (≥ 80 %) приему препаратов. Пациенты применяли ингалятор для поддерживающей терапии в слепом режиме и при этом получали соответствующие напоминания 2 раза в сутки в соответствии со своим электронным дневником.

Таким образом, в исследовании SYGMA-1 использовался электронный мониторинг приема препаратов и электронный сбор данных по симптомам и показателям ПСВ. Пациент мог быть рандомизирован в одну из групп только при корректном заполнении (2 раза в день) электронного дневника ≥ 8 дней из 10 последних дней вводного периода и правильном применении ДПИ. В исследовании больные могли при необходимости принимать иГКС при ухудшении состояния, при этом проводился анализ дополнительной терапии иГКС.

В отличие от SYGMA-1, исследование SYGMA-2 было наиболее приближено к реальной практике — отсутствовали активное напоминание о приеме препаратов, ведении электронного дневника, ежедневный сбор данных о симптомах и использование пикфлоуметра, планировались также всего 2 промежуточных визита к врачу.

Ключевые результаты исследований SYGMA

Характеристика пациентов на момент включения в исследование. В исследовании SYGMA-1 принимали участие пациенты (61,1 % — женщины), средний возраст которых составил 39,6 года; среднее время установления диагноза БА — 6,4 года; среднее значение ОФВ₁ — 84,18 %_{долж.} До исследования 44,5 % больных получали короткодействующие бронхолитические препараты, 55,5 % — иГКС или антилейкотриеновые препараты; оценка по ACQ-5 в среднем составляла 1,57 балла; у 19,7 % больных за предыдущие 12 мес. отмечены тяжелые обострения. Характеристики пациентов, принимавших участие в исследовании SYGMA-2, были во многом схожи с таковыми у участников SYGMA-1, однако у 22 % больных, принимавших участие в исследовании SYGMA-2, за 12 мес. до включения в исследование наблюдались тяжелые обострения.

Основные результаты SYGMA-1

При терапии комбинацией будесонид / формотерол (ДПИ в режиме «по потребности») показаны следующие результаты:

- большая эффективность по сравнению с тербуталином по потребности по количеству недель с хорошим контролем над БА (34,4 и 31,1 % соответственно; отношение шансов (ОШ) — 1,14; $p = 0,046$). Шансы достичь контроля над БА при



Рис 2. Время до первого тяжелого обострения бронхиальной астмы в исследовании SYGMA-1 [20]
Примечание: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.
Figure 2. Time to first severe asthma exacerbation in SYGMA-1 trial [20]

приеме комбинации будесонид / формотерол по потребности были на 14 % выше, чем при использовании тербуталина по потребности. Таким образом, первичная цель исследования SYGMA-1 была достигнута;

- меньшая эффективность по сравнению с регулярной терапией будесонидом (200 мкг 2 раза в сутки) + КДБА по потребности по количеству недель с хорошим контролем над БА (34,4 и 44,4 % соответственно; ОШ – 0,64; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,57–0,73);
- снижение частоты тяжелых и среднетяжелых обострений на 60 % ($p < 0,001$) и достоверное снижение частоты тяжелых обострений БА на 64 % ($p < 0,001$) по сравнению с приемом тербуталина по потребности. Частота обострений БА достоверно не различалась между группами применения комбинации будесонид / формотерол по потребности и будесонида в качестве поддерживающей терапии;
- неменьшая эффективность по сравнению с будесонидом в качестве поддерживающей терапии 2 раза в сутки (отношение рисков (ОР) – 0,90; 95%-ный ДИ – 0,65; 1,24; $p = 0,52$) и превосходство над приемом тербуталина по потребности (ОР – 0,44; 95%-ный ДИ – 0,33–0,58; $p < 0,001$) в отношении увеличения времени до первого тяжелого обострения БА (рис. 2);
- по данным опросника АСQ-5 отмечена большая эффективность применения комбинации будесонид / формотерол в форме ДПИ по потребности по сравнению с тербуталином по потребности в отношении контроля над БА (средняя разница – (–0,15); 95%-ный ДИ – (–0,20 – (–0,11)), однако меньшая эффективность, чем при регулярной терапии будесонидом (средняя разница – 0,15; 95%-ный ДИ – 0,10–0,20). При этом ни в одной из групп не достигнуто клинически значимого снижения на 0,5 балла по опроснику АСQ-5;
- медианная суточная доза иГКС у получавших будесонид / формотерол (ДПИ по потребности) была на 83 % меньше, чем в группе регулярной терапии будесонидом (57 и 340 мкг соответственно);
- отмечена высокая приверженность регулярной терапии (примерно 79 % во всех группах) [20].

Основные результаты исследования SYGMA-2

По данным исследования SYGMA-2 установлено следующее:

- по частоте тяжелых обострений за 1 год (0,11 и 0,12 соответственно) терапия комбинацией будесонид / формотерол (ДПИ по потребности) не уступает регулярной терапии будесонидом (рис. 3);

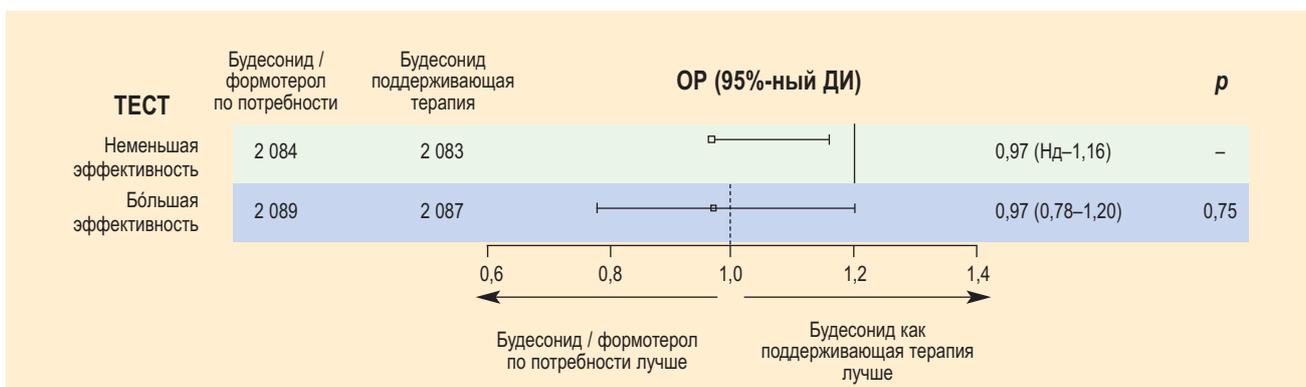


Рис 3. Ежегодная частота тяжелых обострений бронхиальной астмы в исследовании SYGMA-2 [21]
Примечание: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; Нд – нет данных.
Figure 3. Annual rate of severe asthma exacerbations in SYGMA-2 trial [21]

- между группами не отмечено разницы по времени до первого тяжелого обострения БА;
- снижение баллов по опросникам ACQ-5 и AQLQ было меньше в группе получавших будесонид / формотерол (ДПИ по потребности) по сравнению с регулярной терапией будесонидом. Ни в одной из групп не достигнуто клинически значимого снижения на 0,5 балла по опроснику ACQ-5;
- при терапии комбинацией будесонид / формотерол (ДПИ по потребности) больным требовалось в среднем 0,52 ингаляции в сутки, а при терапии тербуталином по потребности на фоне регулярного приема будесонида – 0,49;
- в группе терапии комбинацией будесонид / формотерол (ДПИ по потребности) медианная суточная доза иГКС была на 75 % меньше, чем в группе регулярной терапии будесонидом (66 и 267 мкг соответственно);
- отмечена высокая приверженность регулярной терапии (примерно 63 % во всех группах) [21].

Результаты оценки безопасности в рамках исследований SYGMA-1 и SYGMA-2:

- при проведении обоих исследований наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) (зарегистрированы как минимум у 2 % пациентов) были инфекция верхних дыхательных путей, БА, фарингит, бронхит, головная боль и аллергический ринит;
- существенных различий между группами лечения в отношении НЯ в целом не отмечено, за исключением более высокой частоты НЯ, которые стали причиной досрочной отмены исследуемой терапии (2,9 %) и большего числа пациентов как минимум с 1 тяжелым обострением, при котором потребовалась госпитализация (1,2 %) в группе применения тербуталина по требованию в исследовании SYGMA-1 [20, 21].

Результаты клинической программы SYGMA по изучению применения фиксированной комбинации будесонид / формотерол в системе доставки ДПИ являются безусловно ценными как для медицинского сообщества, так и для пациентов с БА.

В отношении предотвращения среднетяжелых и тяжелых обострений БА наиболее важным результатом явилось доказательство сопоставимой эффективности применения фиксированной комбинации иГКС / длительно действующий β_2 -агонист (в данном случае – формотерол и будесонид) по потребности при регулярной терапии иГКС + КДБА, однако при этом отмечена значительно меньшая нагрузка ГКС. При сравнении комбинированной терапии комбинацией будесонид / формотерол по потребности и применения КДБА по потребности получен еще один значимый результат для клинической практики – снижение тяжелых обострений БА на

64 % в пользу фиксированной комбинации и бóльшая эффективность при достижении контроля.

Таким образом, терапия комбинацией будесонид / формотерол с противовоспалительным действием, целью которой является купирование приступов и симптомов, направлена в первую очередь на снижение частоты обострений БА. «Золотым стандартом» достижения контроля над БА остается регулярная терапия иГКС.

Для пациентов наиболее значима эффективность в отношении снижения частоты тяжелых обострений БА и влияние на нагрузку ГКС. При сравнении комбинации будесонид / формотерол по потребности и поддерживающей терапии будесонидом отмечено, что в исследовании SYGMA-1 доза ГКС была ниже на 83 %, а в SYGMA-2 – на 75 %, несмотря на то, что пациентам давалась полная свобода в отношении частоты использования препаратов по потребности. Приблизительно 70 % дней пациенты не принимали никаких препаратов для купирования симптомов. Важно подчеркнуть преимущества фиксированной комбинации будесонид / формотерол по потребности с точки зрения психологии человека – «интуитивный» прием препарата по требованию для облегчения симптомов и приступов БА и при этом дополнительное «принудительное» получение патогенетической противовоспалительной терапии. Поэтому, отвечая на вопрос: «что важнее для пациента – достижение контроля над БА или снижение частоты обострений?», следует признать, что важны оба показателя. Контроль над БА, безусловно, связан с частотой тяжелых обострений – чем лучше контроль, тем ниже риск обострения. Однако приоритетной целью терапии БА остается все-таки снижение частоты тяжелых обострений, а значит – снижение риска смерти.

Несомненным становится факт, что при терапии фиксированной комбинацией будесонид / формотерол ДПИ по потребности обеспечивается преемственность терапии между I, II и III степенями лечения БА, т. е. при переходе от эпизодической терапии КДБА сразу к регулярной терапии. Регистрация показателя «легкая БА» для применения комбинации будесонид / формотерол 160 / 4,5 мкг (ДПИ Турбухалер® в режиме «по потребности») обеспечивает возможность лечения БА любой степени тяжести одной фиксированной комбинацией².

Заключение

Безусловно, результаты клинической программы SYGMA, полученные по данным лечения пациентов с легкой БА, внесли важный вклад в формирование новых стратегий лечения легкой БА, что нашло отражение в ключевых изменениях международных рекомендаций GINA (2019) за последние 30 лет. Высокий риск развития тяжелых обострений у пациентов с БА любой степени тяжести, в частности при легкой БА,

² Государственный реестр лекарственных средств. Доступно на: <http://grls.rosminzdrav.ru/>

позволил исключить монотерапию КДБА и рекомендовать низкие дозы противовоспалительной терапии у взрослых пациентов с БА и подростков по потребности (симптоматически) или на регулярной основе. Фиксированная комбинация будесонид / формотерол по потребности на сегодняшний день представлена в качестве предпочтительной терапии для купирования симптомов БА и предпочтительной базисной терапии у пациентов на I, II ступени терапии (GINA, 2019) [2].

Неоспоримым остается факт, что полученные доказательства для новой стратегии лечения легкой БА – концепции *Anti-inflammatory Reliever* или противовоспалительный бронхолитический препарат (терапии для купирования приступов и симптомов с противовоспалительным действием) позволят не только уменьшить бремя БА для пациентов, но и снизить риск смерти, связанной с БА, а также частоту тяжелых обострений.

Благодарности

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

Acknowledgements

This publication is supported by “AstraZeneca Pharmaceuticals” LLC (Russia). The author's opinion could differ from the official position of the company. “AstraZeneca Pharmaceuticals” LLC is not responsible for any possible piracy and other violations of stakeholders' rights and of other third parties resulted from this publication and the information spread.

Литература

1. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. 2019. Доступно на: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Дата обращения: 14.10.19].
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> [Accessed: May 20, 2015].
3. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Bateman E.D. et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma [article and supplementary appendix]. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 1865–1876. DOI: 10.1056/NEJMoa1715274.
4. Bateman E.D., Reddel H.K., O'Byrne P.M. et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma [article and supplementary appendix]. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 1877–1887. DOI: 10.1056/NEJMoa1715275.
5. Емельянов А.В., Сергеева Г.Р., Лешенкова Е.В., Партави М.С. Фармакотерапия бронхиальной астмы: современное состояние и перспективы развития. *Фарматека.* 2018; 8: 58–64. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.8.58-64.
6. Boulay M.E., Boulet L.P. Discordance between asthma control clinical, physiological and inflammatory parameters in mild asthma. *Respir. Med.* 2013; 107 (4): 511–518. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.12.015.
7. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Легкая бронхиальная астма: настоящее и будущее. *Пульмонология.* 2018; 28 (1): 84–95. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-84-95.
8. Olaguibel J.M., Quirce S., Juliá B. et al. Measurement of asthma control according to global initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. *Respir. Res.* 2012; 13: 50. DOI: 10.1186/1465-9921-13-50.
9. 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.
10. Bo D., Small M. Disease Burden of mild asthma: Findings from a Cross-Sectional Real-World Survey. *Adv. Ther.* 2017; 34 (5): 1109–1127. DOI: 10.1007/s12325-017-0520-0.
11. 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.
12. Levy M.L., Andrews R., Buckingham R. et al. Why asthma still kills: the National Review of Asthma Deaths (NRAD). Confidential Enquiry report, May 2014. London: Royal College of Physicians, 2014. Available at: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/why-asthma-still-kills>
13. O'Byrne P.M., Jenkins C., Bateman E.D. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): pii: 1701103. DOI: 10.1183/13993003.01103-2017.
14. Reddel H.K., Busse W.W., Pedersen S. et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet.* 2017; 389 (10065): 157–166. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31399-X.
15. Barnes C.B., Ulrik C.S. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir. Care.* 2015; 60 (3): 455–468. DOI: 10.4187/respcare.03200.
16. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Zhong N. et al. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given 'as needed' in mild asthma: study protocols for two randomised controlled trials. *Trials.* 2017; 18 (1): 12. DOI: 10.1186/s13063-016-1731-4.
17. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm. Med.* 2006; 6: 13. DOI: 10.1186/1471-2466-6-13.
18. Tattersfield A.E., Postma D.S., Barnes P.J. et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (2): 594–599. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.9811100.
19. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (5): 802–807. DOI: 11510801.
20. Schatz M., Zeiger R.S., Vollmer W.M. et al. Validation of β -agonist long-term asthma control scale derived from computerized pharmacy data. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (5): 995–1000. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.01.053.
21. Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P. et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (20): 2040–2052. DOI: 10.1056/NEJMoa063861.

Поступила 15.10.19

References

1. Russian Respiratory Society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. 2019. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskije-rekomendatsii/> [Accessed: October 14, 2019] (in Russian).
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> [Accessed: May 20, 2015].
3. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Bateman E.D. et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma [article and supplementary appendix]. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 1865–1876. DOI: 10.1056/NEJMoa1715274.
4. Bateman E.D., Reddel H.K., O'Byrne P.M. et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma [article and supplementary appendix]. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 1877–1887. DOI: 10.1056/NEJMoa1715275.
5. Emel'yanov A.V., Leshenkova E.V., Partavi M.S. [Pharmacological therapy of bronchial asthma: state-of-art and future perspectives]. *Farmateka* 2018; (8): 58–64. DOI: 10.18565/pharmateka.2018.8.58-64 (in Russian).
6. Boulay M.E., Boulet L.P. Discordance between asthma control clinical, physiological and inflammatory parameters in mild asthma. *Respir. Med.* 2013; 107 (4): 511–518. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.12.015.
7. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. [Mild bronchial asthma: the present and the future]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (1): 84–95. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-84-95 (in Russian).
8. Olaguibel J.M., Quirce S., Juliá B. et al. Measurement of asthma control according to global initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. *Respir. Res.* 2012; 13: 50. DOI: 10.1186/1465-9921-13-50.
9. 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.
10. Bo D., Small M. Disease Burden of mild asthma: Findings from a Cross-Sectional Real-World Survey. *Adv. Ther.* 2017; 34 (5): 1109–1127. DOI: 10.1007/s12325-017-0520-0.
11. Arkhipov V.V., Grigoryeva E.V., Gavrishina E.V. [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).
12. Levy M.L., Andrews R., Buckingham R. et al. Why asthma still kills: the National Review of Asthma Deaths (NRAD). Confidential Enquiry report, May 2014. London: Royal College of Physicians, 2014. Available at: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/why-asthma-still-kills>
13. O'Byrne P.M., Jenkins C., Bateman E.D. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): pii: 1701103. DOI: 10.1183/13993003.01103-2017.
14. Reddel H.K., Busse W.W., Pedersen S. et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet.* 2017; 389 (10065): 157–166. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31399-X.
15. Bärnes C.B., Ulrik C.S. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir. Care.* 2015; 60 (3): 455–468. DOI: 10.4187/respcare.03200.
16. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Zhong N. et al. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given 'as needed' in mild asthma: study protocols for two randomised controlled trials. *Trials.* 2017; 18 (1): 12. DOI: 10.1186/s13063-016-1731-4.
17. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm. Med.* 2006; 6: 13. DOI: 10.1186/1471-2466-6-13.
18. Tattersfield A.E., Postma D.S., Barnes P.J. et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (2): 594–599. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.9811100.
19. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (5): 802–807. DOI: 11510801.
20. Schatz M., Zeiger R.S., Vollmer W.M. et al. Validation of β -agonist long-term asthma control scale derived from computerized pharmacy data. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (5): 995–1000. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.01.053.
21. Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P. et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (20): 2040–2052. DOI: 10.1056/NEJMoa063861.

Received October 15, 2019

Влияние вакцинации пневмококковыми вакцинами на обострения у пациентов с профессиональными заболеваниями легких

Г.Л.Игнатова¹, О.В.Родионова¹, В.Н.Антонов¹, С.Г.Кандаков², Н.М.Бровман²

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

2 – Челябинский областной центр профессиональной патологии: 454021, Челябинск, ул. Островского, 81

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

Родионова Ольга Васильевна – к. м. н., доцент кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: Olgalim0505@mail.ru

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

Кандаков Сергей Геннадьевич – заведующий Челябинским областным центром профессиональной патологии; тел.: (351) 741-18-65; e-mail: s.kandakov@bk.ru

Бровман Нина Михайловна – врач по гигиене труда Челябинского областного центра профессиональной патологии; тел.: (351) 741-18-65; e-mail: n.brovman@mail.ru

Резюме

Пылевая патология, занимающая одно из ведущих мест в структуре профессиональных болезней, наносит существенный экономический ущерб. **Целью** исследования явилась оценка влияния пневмококковых вакцин на обострения у лиц с профессиональными заболеваниями легких (ПЗЛ). **Материалы и методы.** Проведен анализ длительного наблюдения за пациентами с ПЗЛ, привитых полисахаридной 23-валентной пневмококковой вакциной (ППВ-23) и пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ-13). Оценивались число обострений ПЗЛ до и после вакцинации ППВ-23 в течение 5 лет, состояние иммунной системы организма, проводился забор крови для определения уровня антител (иммуноглобулинов (Ig) класса G 4 подклассов) к смеси полисахаридов вакцины ППВ-23 и слюны для определения уровня лактоферрина, а также уровень IgA. Оценка обострений ПЗЛ до и после вакцинации ПКВ-13 проводилась ретроспективно. **Результаты.** После вакцинации ППВ-23 число обострений достоверно снизилось к концу 2-го года, однако к концу 3-го года – увеличилось, а к концу 4-го стало достоверно выше показателей, зарегистрированных до вакцинации ППВ-23. Число обострений после ревакцинации ППВ-23 имеет тенденцию к снижению и достигает минимума к концу 2-го года, этот результат держится на протяжении 3-го года наблюдения, число обострений возрастает на 4-м и сохраняется на 5-м годах наблюдения, что объясняется отсутствием формирования клеток памяти иммунного ответа на повторное введение по сравнению с первичной вакцинацией и риском истощения пула В-клеток. После вакцинации 2 вакцинами (ППВ-23 и через 1 год – ПКВ-13) отмечено достоверно резкое снижение числа обострений к концу 1-го года после ПКВ-13; полученный результат держался на протяжении последующих 3 лет и число обострений статистически значимо снизилось к концу 4-го года. Ретроспективно проанализированы данные пациентов с пневмокозиезом, которые были впервые привиты только ПКВ-13. Число обострений достоверно снизилось к концу 1-го года после вакцинации, снижение продолжалось и в последующие годы, к концу 5-го года после вакцинации достигнув аналогичного результата, полученного в группе лиц, вакцинированных ПКВ-13 и ППВ-23. **Заключение.** Увеличение продолжительности иммунитета обеспечивается конъюгацией, которая обеспечивает образование клеток памяти. В отличие от конъюгированных вакцин, вакцинация ППВ-23 не обеспечивает длительного иммунитета.

Ключевые слова: вакцинация, профессиональные заболевания легких, обострения, пневмококковая полисахаридная вакцина, пневмококковая конъюгированная вакцина.

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Родионова О.В., Антонов В.Н., Кандаков С.Г., Бровман Н.М. Влияние вакцинации пневмококковыми вакцинами на обострения у пациентов с профессиональными заболеваниями легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (4): 428–434. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-428-434

An impact of pneumococcal vaccination on exacerbations of occupational lung diseases

Galina L. Ignatova¹, Olga V. Rodionova¹, Vladimir N. Antonov¹, Sergey G. Kandakov², Nina M. Brovman²

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

2 – Chelyabinsk Regional Center for Occupational Diseases: ul. Ostrovskogo 81, Chelyabinsk, 454021, Russia

Author information

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Additional 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

Ol'ga V. Rodionova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Institute of Additional Physician Training, South Ural State Medical University; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: Olgalim0505@mail.ru

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

Sergey G. Kandakov, Head of Chelyabinsk Regional Center for Occupational Diseases; tel.: (351) 741-18-65; e-mail: s.kandakov@bk.ru
 Nina M. Brovman, Occupational Hygienist, Chelyabinsk Regional Center for Occupational Diseases; tel.: (351) 741-18-65; e-mail: n.brovman@mail.ru

Abstract

Dust-related diseases are the most common occupational diseases with significant economic burden. **The purpose** of this study was to assess an impact of pneumococcal vaccination on exacerbation rate of occupational lung diseases. **Methods.** Patients with occupational lung diseases were vaccinated with pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine (PPV23) or pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and then were followed-up for long time. We analyzed the rate of exacerbations of occupational lung diseases at baseline and during 5 years after the vaccination. The immune status, anti-IgG antibodies and antibodies against PPV23 polysaccharides were measured in blood; lactoferrin and IgA were measured in saliva. Exacerbations were determined retrospectively based on outpatient medical records. **Results.** A rate of exacerbations significantly decreased over two years after the vaccination with PPV-23 followed by an increase to the end of the third year and a significant increase to the end the fourth year; the latter exceeded the pre-vaccination exacerbation rate. After re-vaccination with PPV23, the exacerbation rate decreased and reached the lowest rate two years after the revaccination. This result was maintained over five years with a slight transient decrease during the fourth year. This could be explained by lack of immune memory cells after the re-vaccination compared to primary vaccination and to the risk of B-cell pool depletion. When PCV13 vaccine was used for re-vaccination a year after primary vaccination with PPV23, the exacerbation rate sharply decreased a year after the re-vaccination with maintenance of the effect during three subsequent years and a significant decrease to the end of the fourth year. In a subgroup of patients with pneumoconiosis who were primarily vaccinated with PCV13 without further re-vaccination, the exacerbation rate significantly reduced a year after the vaccination with further reduction during five years. The exacerbation rates were similar in this subgroup and in patients vaccinated sequentially with PCV13 and PPV23. **Conclusion.** The long-term immune response could be provided by conjugation caused the memory cell formation compared to PPV23 vaccine.

Key words: vaccination, occupational lung diseases, exacerbations, pneumococcal polysaccharide vaccine, pneumococcal conjugate vaccine.

For citation: Ignatova G.L., Rodionova O.V., Antonov V.N., Kandakov S.G., Brovman N.M. An impact of pneumococcal vaccination on exacerbations of occupational lung diseases. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (4): 428–434 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-428-434

Современное промышленное производство связано с влиянием на организм неблагоприятных факторов. Среди них большое значение имеет пылевое воздействие на органы дыхания. Пылевая патология наносит существенный экономический ущерб, сохраняя одно из ведущих мест в структуре профессиональных болезней¹.

По мнению специалистов Всемирной организации здравоохранения (2015), борьба с загрязнением воздуха является одним из приоритетных направлений их деятельности. В первую очередь это касается загрязнения воздуха твердыми частицами². Промышленная пыль является сложной аэродисперсионной системой, характеристики которой зависят прежде всего от физического состояния частиц [1], занимая 1-е место по широте диапазона размеров дисперсной фазы всех аэрозольных систем [2].

Высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха, как и в предыдущие годы, отмечается в городах Сибирского, Уральского (УФО) и Дальневосточного федеральных округов. Челябинская область является крупным промышленным центром Урала. Наибольшая доля проб атмосферного воздуха городских территорий с превышением предельно допустимой концентрации загрязняющих веществ в течение года зарегистрирована в Челябинской области (УФО) и др. Ведущими стационарными источниками загрязнения атмосферного воздуха в Челябинской области являются такие предприятия, как ОАО «ММК» (Магнитогорск), ПАО «ЧМК», ООО «Мечел-Кокс», АО «ЧЭМК» (Челябинск), «ОГК-2» «Троицкая ГРЭС» (Троицк), АО «Катавский цемент» (Катав-Ивановск), ЗАО «Карабашмедь» (Карабаш)².

В 2017 г. на учете в Челябинском областном центре профессиональной патологии (ЧОЦПП) состоя-

ли 6 939 человек, из них с заболеваниями органов дыхания — 4 495. Структура выборки пациентов представлена на рис. 1.

При анализе данных, представленных на рис. 1, показано, что большинство пациентов (53 %), состоящих на учете в ЧОЦПП, страдают пневмоко-ниозом (ПК), а 14 % — такими заболеваниями дыхательной системы, как профессиональный бронхит (ПБ),



Рис. 1. Структура заболеваемости в выборке пациентов ($n = 6\,939$), состоящих на учете в Челябинском областном центре профессиональной патологии (2017)

Примечание: ПБ — профессиональный бронхит; ПХОБЛ — профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких; ПБА — профессиональная бронхиальная астма.

Figure 1. Morbidity in patients ($n = 6\,939$) followed-up at Chelyabinsk Regional Center for Occupational Diseases, 2017

¹ Логвиненко И.И., Потеряева Е.Л., Кирьянова Н.В., Перминова И.Ю. Профессиональные бронхиты: Учебно-методическое пособие. Новосибирск: ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»; 2007.

² Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году». Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. Доступно на: https://rosпотребнадzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145

Таблица 1
Структура впервые выявленных профессиональных заболеваний
Table 1
Newly diagnosed occupational diseases

Патология	Год				
	2013	2014	2015	2016	2017
ПК	168	134	133	131	133
ПБ, ПХОБЛ, ПБА	39	41	26	48	33
Онкологические заболевания, связанные с воздействием производственных химических факторов	7	2	2	2	0
Вибрационная болезнь	41	22	31	21	18
Заболевания, связанные с воздействием акустических факторов	36	23	22	14	39
Инфекционные и паразитарные заболевания	4	6	4	6	3
Заболевания с преимущественным поражением периферической нервной системы, связанные с перегрузками и перенапряжением	7	3	1	2	5
Всего	302	234	219	215	242

Примечание: ПК – пневмококиоз; ПБ – профессиональный бронхит; ПХОБЛ – профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких; ПБА – профессиональная бронхиальная астма.

профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких (ПХОБЛ) и профессиональная бронхиальная астма (ПБА).

Структура впервые выявленных профессиональных заболеваний за 5 лет представлена в табл. 1.

В табл. 1 продемонстрировано, что в структуре бронхолегочной патологии ежегодно выявляются > 130 случаев ПК и > 30 – ПБ, ПХОБЛ и ПБА.

Терапия профессиональных заболеваний легких (ПЗЛ) аналогична таковой при болезнях, не связанных с воздействием профессиональных факторов, и направлена на достижение следующих целей:

- замедление скорости прогрессирования заболевания;
- уменьшение симптомов;
- улучшение переносимости физических нагрузок и качества жизни;
- предотвращение ранней инвалидности;
- предотвращение и лечение осложнений.

Длительное воздействие промышленных аэрозолей может вызывать развитие ПК, хронического бронхита, аллергических и опухолевых заболеваний бронхолегочной системы [3].

Клинико-функциональная характеристика неосложненного ПК выражена слабо, но при присоединении ХОБЛ, хронического бронхита, эмфиземы легких, хронического легочного сердца, хронической сердечной недостаточности меняется течение и исход пневмококкового процесса [4, 5].

Ведущей причиной обострения ХОБЛ традиционно рассматриваются бактериальные и вирусные инфекции бронхиального дерева [6]. Проблема профилактики пневмококковой инфекции наиболее актуальна для пациентов, страдающих ХОБЛ и БА, поскольку *Streptococcus pneumoniae* является доминирующим микроорганизмом в мокроте больных ХОБЛ и наиболее вероятной причиной обострений (26–47 %). Инфекции, вызываемые пневмококком, остаются одной из главных причин заболеваемости и смертности людей любого возраста. Пневмококковая бактериемия сопровождает 60–85 % случаев пневмонии у взрослых, а в 15–20 % становится

причиной летальных исходов [7]. В литературе [8] отмечена неоспоримая роль пневмококка в этиологии рецидивирующих форм бронхитов, ХОБЛ. Примерно в 50 % случаев причинами обострения заболевания могут быть неинфекционные факторы – атмосферные поллютанты, профессиональные вредности [9], с которыми продолжался контакт у пациентов наблюдаемых групп. В свою очередь, обострение ведет к нарастанию бронхиальной обструкции за счет отека слизистой и подслизистой слоев бронхов и бронхиол, накоплению бронхиального секрета и развития бронхоспазма, ухудшению газообмена [10]. Данные иммунологических исследований свидетельствуют о том, что при ХОБЛ имеют место иммуносупрессивные состояния, которые являются неблагоприятным фоном для течения хронического воспалительного процесса и могут способствовать частым обострениям заболевания [11].

Целью данной работы явилась оценка влияния пневмококковых вакцин на обострения у лиц с ПЗЛ.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с ПЗЛ ($n = 139$: 15 (10,79 %) женщин и 124 (89,21 %) мужчины; средний возраст – $54,11 \pm 2,23$ года); из них 16 (11,51 %) – лица из группы риска (ГР), 96 (69,06 %) – страдающие ПК (у 69 (71,87 %) из которых отмечен диагноз антракосиликоз, у 27 (28,13 %) – силикоз); у 27 (19,42 %) выявлен ПБ. У всех пациентов, включенных в базу данных, отмечено поражение респираторной системы различной этиологии. Основным показанием для применения пневмококковых вакцин явилось возможность предотвращения инфекционных обострений и осложнений. Средний профессиональный стаж во вредных условиях труда составил 27,62 года. Структура заболеваемости включенных в исследование пациентов представлена на рис. 2.

У всех пациентов проведена вакцинация пневмококковыми вакцинами, осуществленная в 2 этапа. В 2007 г. использовалась полисахаридная пневмококковая 23-валентная вакцина (ППВ-23) Пневмо-23.

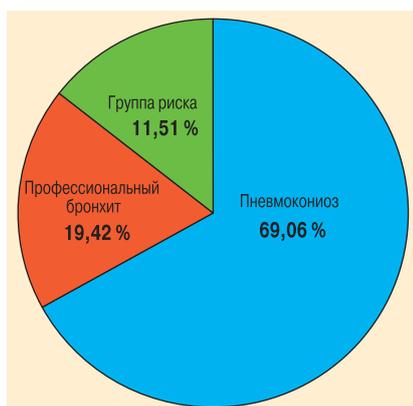


Рис. 2. Структура заболеваемости включенных в исследование пациентов Челябинского областного центра профессиональной патологии (2007)
Figure 2. Morbidity in patients involved in the present study at Chelyabinsk Regional Center for Occupational Diseases, 2007

Период наблюдения составил 5 лет. В 2012 г. группа исследования составила 118 пациентов, из которых 87 (73,73 %) были ревакцинированы ППВ-23, а 31 (26,27 %) пациент был привит вакциной Превенар-13. Далее период наблюдения также составил 5 лет. Группы наблюдения с различными схемами вакцинации были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующей патологии.

Ежегодно проводилась оценка числа обострений ПЗЛ до и после вакцинации ППВ-23, состояния иммунной системы организма, забор крови для определения уровня антител (иммуноглобулинов (Ig) класса G 4 подклассов) к смеси полисахаридов вакцины ППВ-23 и слюны для определения лактоферрина, уровня IgA. Оценка обострений ПЗЛ до и после вакцинации пневмококковой 13-валентной конъюгированной вакциной (ПКВ-13) проводилась ретроспективно.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа *Statistica* для *Windows 13*. Использовался *t-test* с неравными дисперсиями 3-хвостовой. При анализе связей внутри групп применялся линейный парный коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

Как следует данных, представленных на рис. 2, наибольшее число пациентов (69 %), вакцинированных Пневмо-23, – больные ПК. Диагноз ПБ отмечен у 19 и 11,5 % лиц группы риска, т. е. работающих во вредных условиях, состоящих на учете в ЧОЦПП, но еще без профпатологического диагноза.

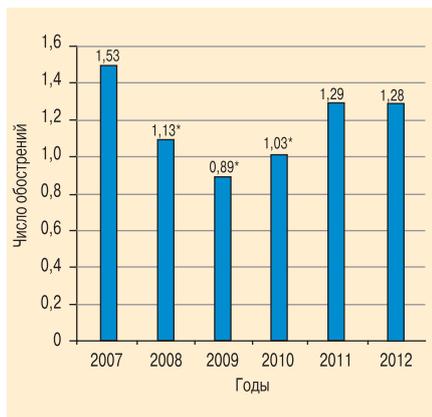


Рис. 3. Обострения бронхолегочных патологий; число случаев в год
Примечание: * – $p < 0,005$.
Figure 3. Annual rate of respiratory disease exacerbations
Note. *, $p < 0,005$.

Сопутствующими диагнозами у 30,22 % вакцинированных являлась ХОБЛ, у 12,23 % – ПБА. В качестве базисной терапии пациенты с ПК получали бронхолитические препараты. При сопутствующих ПХОБЛ и ПБА назначались ингаляционные глюкокортикостероиды и длительно действующие антихолинергические препараты.

До вакцинации Пневмо-23 у пациентов наблюдались обострения бронхолегочных заболеваний – в среднем $1,53 \pm 1,13$ случая в год. На рис. 3 представлена структура обострений бронхолегочной патологии.

На рис. 3 обращает на себя внимание, что за 1-й год после вакцинации число обострений достоверно снизилось до $1,13 \pm 0,81$ случая в год по сравнению с исходным показателем ($1,53$ случая – в декабре 2007 г.). Наибольшее снижение обострений статистически значимо произошло к концу 2-го года – $0,89 \pm 0,72$ случая. К концу 3-го года после вакцинации число обострений увеличилось и составило $1,02 \pm 0,76$ случая, хотя и не достигло уровня 2008 г.; к концу 5-го года после вакцинации число обострений составило $1,28 \pm 0,78$ случая, что достоверно выше показателей 2008 г.

Основным критерием эффективности вакцины является состояние иммунной системы организма. У группы больных ПК ($n = 30$) до вакцинации и на 2-й, 3-й и 5-й годы после вакцинации Пневмо-23 проводился забор крови для определения уровня антител IgG (4 подклассов) к смеси полисахаридов вакцины Пневмо-23. У этих пациентов для определения уровня лактоферрина и IgA также собиралась слюна. Известно, что IgG обеспечивает вторичный иммунный ответ, направленный на нейтрализацию вредных токсических веществ микроорганизмов. Секреторный IgA – основной вид иммуноглобулина, участвующий в местном иммунитете, – предотвращает связывание микробов с эпителием респираторного тракта. Лактоферрин – белок-трансферрин – относится к системе врожденного иммунитета, содержится в т. ч. в слюне и обладает антибактериальной, антивирусной активностью и иммуномодулирующим действием. Данные иммунологического исследования представлены в табл. 2.

Таблица 2
Данные иммунологического исследования*
Table 2
Immunological examination of patients*

Показатель	До вакцинации (n = 30)	Через 24 мес. после вакцинации (n = 30)
Антитела IgG, единицы оптической плотности:		
• G1	$0,59 \pm 0,48$	$0,73 \pm 0,27$
• G2	$0,36 \pm 0,34$	$0,40 \pm 0,32$
• G3	$0,11 \pm 0,09$	$0,14 \pm 0,09$
• G4	$0,03 \pm 0,04$	$0,06 \pm 0,06$
Секреторный IgA, мкг / мл	$3,19 \pm 2,62$	$3,47 \pm 2,58$
Лактоферрин, мкг / мл	$588,03 \pm 275,93$	$614,93 \pm 234,18$

Примечание: Ig – иммуноглобулин; * – $p < 0,005$.

Получены достоверно значимые различия до и после вакцинации и через 2 года наблюдения в уровнях IgG 1–4. Повышение уровня субклассов IgG, имеющих свои специфические биологические функции в иммунной защите, может свидетельствовать как о появлении, так и сохранении в 2-летний срок наблюдения полноценного иммунного ответа на полисахаридные антигены вакцины. Однако уже к 3-му году наблюдения отмечена тенденция к снижению исследуемых показателей. Через 5 лет уровни антител IgG относительно исходных показателей понизились. Данный факт говорит об отсутствии формирования долгосрочного иммунного ответа и невозможности использования полисахаридных вакцин для создания популяционного иммунитета. Дифференциации повышения уровней различных подклассов IgG у данной когорты обследованных не получено, что можно объяснить влиянием профессиональных факторов риска, однако при этом требуются дальнейшие исследования. При сопоставлении динамики уровней IgG и клинических проявлений прослеживается четкая закономерность — уже к 3-му году наблюдения выявлены нарастание числа обострений заболеваний и рост числа случаев развития пневмоний. Динамика изменения уровня секреторного IgA и лактоферрина, усиливающих местную защиту респираторного тракта, носит аналогичный характер.

В 2012 г. в России зарегистрирована ПКВ-13. По результатам исследований, проведенных в США и Швеции, показан достоверно более высокий уровень среднегеометрических величин титров опсонизирующих серотип-специфических антител после вакцинации ПКВ-13 по сравнению с ППВ-23 у лиц старше 50 лет [12].

Среди привитых в 2006 г. летальный исход наступил в 7 (5,04 %) случаях. Причина смерти — сердечно-легочная недостаточность (у 4 пациентов с ПК) и онкологические заболевания различной локализации (рак предстательной железы, легкого, яичника) ($n = 3$). С 14 (10,07 %) пациентами потеряна связь. С 2012 г. пациентам ЧОЦПП, страдающим хроническими заболеваниями органов дыхания профессионального генеза, стала назначаться вакцинация ПКВ-13 (Превенар-13).

Число обострений после ревакцинации Пневмо-23 (2012) имеет тенденцию к снижению и достигает минимума к концу 2-го года (2013), этот результат держится на протяжении 3-го года (2014);

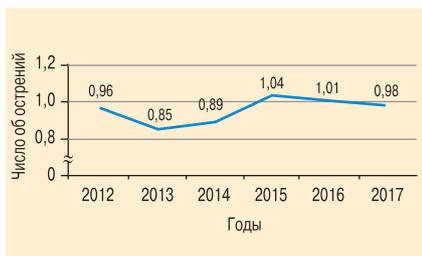


Рис. 4. Число обострений через 5 лет после вакцинации полисахаридной 23-валентной пневмококковой вакциной



Figure 5. Exacerbation rate after re-vaccination with pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine (PPV23) and vaccination with pneumococcal conjugate vaccine (PCV13)
Note: *, $p < 0.05$.

Рис. 5. Число обострений после введения бустерной дозы полисахаридной 23-валентной пневмококковой вакцины через 1 год после пневмококковой конъюгированной вакцины ($n = 31$)
Примечание: * — $p < 0,05$.

число обострений повышается на 4-м году (2015) и сохраняет эту позицию на 5-м (2016) и 6-м (2017) годах наблюдения (рис. 4). Полученные данные коррелируют с данными литературы, согласно которым объясняется феномен увеличения обострений на 2–4-м годах после вакцинации Пневмо-23 отсутствием формирования клеток памяти иммунного ответа, что сводит на нет все положительные эффекты и требует ревакцинации [13]. Однако возможность ревакцинации пневмококковой полисахаридной вакциной ограничена в связи с феноменом гипореспонсивности — более низкого иммунного ответа на повторное введение по сравнению с первичной вакцинацией и риском истощения пула В-клеток [14, 15]. В силу указанного обстоятельства ППВ-23 применяется после ПКВ-13 с целью расширения защиты от спектра серотипов, не входящих в состав ПКВ-13, у пациентов с хроническими и иммунодефицитными состояниями [16].

После вакцинации пациентов двумя вакцинами (в 2012 г. ПКВ-13 были привиты лица с тяжелой дыхательной недостаточностью, легочной гипертензией, низкими показателями вентиляционной функции легких, тяжелой сопутствующей патологией — ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, пиелонефритом, желчнокаменной болезнью, гепатитами). Через 1 год (2013) у пациентов этой группы проведена ревакцинация Пневмо-23. За 1 год до ревакцинации ППВ-23 происходит резкое достоверное снижение числа обострений к концу 1-го года (2013), этот результат держится на протяжении последующих 3 лет (2014–2016), число обострений статистически значимо снижается к концу 2017 г., что можно объяснить механизмом действия вакцины ПКВ-13 (рис. 5).

Ретроспективно проанализированы данные амбулаторных карт группы пациентов ($n = 36$) с ПК, которые были впервые привиты в 2012 г. только вакциной Превенар-13.

При анализе числа обострений у лиц, привитых только вакциной Превенар-13 (рис. 6), обращает на себя внимание факт, что это число достоверно снизилось уже к концу 1-го года после вакцинации, при этом снижение продолжилось и в последующие годы, достигнув к концу 6-го года (2017) результата,

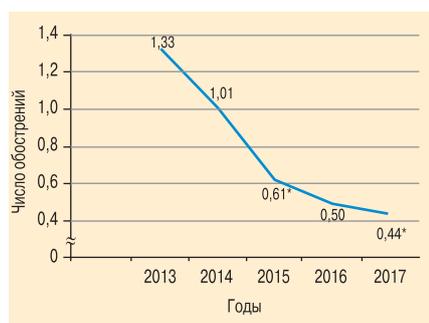


Figure 6. Exacerbation rates in 2013 to 2017 after vaccination with pneumococcal conjugate vaccine PCV13
Note. *, $p < 0.05$.

Рис. 6. Анализ числа обострений (2013–2017) при вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной Превенар-13 ($n = 36$)
Примечание: * – $p < 0,05$.

аналогичного таковому в группе больных с двойной вакцинацией, — Превенар-13 и Пневмо-23.

Увеличение длительности иммунитета обеспечивается конъюгацией — соединением со специальным белком-носителем, при помощи которого образуются клетки памяти. В отличие от конъюгированных вакцин, полисахаридная пневмококковая вакцина не обеспечивает длительного иммунитета [16].

Заключение

Пылевая патология сохраняет ведущее место в структуре профессиональных болезней. Большинство пациентов, состоящих на учете в ЧОЦПП, страдают ПК, клиническая картина которого выражена слабо, но при присоединении ХОБЛ, ХБ и эмфиземы легких течение и исход этой патологии меняются. Ведущей причиной ухудшения являются обострения ХОБЛ. Проблема профилактики пневмококковой инфекции наиболее актуальна для ХОБЛ. Наиболее вероятной причиной обострений является *S. pneumoniae*. При вакцинации Пневмо-23 лиц с профессиональной патологией выявлено статистически значимое снижение обострений к концу 2-го и 3-го года после вакцинации, но уже к 4-му году после вакцинации число обострений увеличилось даже по сравнению с таковым до вакцинации. Возможность ревакцинации пневмококковой полисахаридной вакциной ограничена в связи с феноменом гипореспонсивности, что обуславливает применение этой вакцины в случаях, когда человека необходимо защитить от более широкого ряда серотипов пневмококка, т. е. у лиц с профессиональными и сопутствующими хроническими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями. При вакцинации пациентов ЧОЦПП конъюгированной вакциной происходит снижение обострений сопутствующей патологии — ХОБЛ, ХБ уже к концу 1-го после вакцинации года и продолжается в течение последующих лет наблюдения. Разработаны следующие рекомендации по вакцинации пациентов этой группы:

- вакцинация ПКВ-13 показана однократно всем пациентам с ПЗЛ;
- при включении в план ведения пациентов с ПЗЛ вакцинопрофилактики достоверно уменьшается число обострений.

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

1. Pfauf G.C., Sentissi J.J., Li S. et al. Asbestos-induced autoimmunity in C57Bl/6 mice. *J. Immunotoxicol.* 2008; 5 (2): 129–137. DOI: 10.1080/15476910802085756.
2. Parks C.G., Conrad K., Cooper G.S. Occupational exposure to crystalline silica and autoimmune disease. *Environ. Health Perspect.* 1999; 107 (Suppl. 5): 793–802. DOI: 10.1289/ehp.99107s5793.
3. Айрапетова Н.С. Восстановительное лечение при хронических неспецифических заболеваниях дыхательной системы. *Лечащий врач.* 2004; 8 (4): 16–19.
4. Горбянский Ю.Ю. Актуальные вопросы профессиональной заболеваемости. *Медицина труда и промышленная экология.* 2003; (1): 8–12.
5. Милюшников В.В., Кузьмина Л.П., Мельникова О.В. Проблема индивидуальной предрасположенности к профессиональному хроническому бронхиту. *Медицина труда и промышленная экология.* 2002; (1): 21–26.
6. Дворецкий Л.И. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких: от своевременной диагностики к адекватной антибактериальной терапии. *Справочник поликлинического врача.* 2008; (9): 28–32.
7. Костинов М.П., ред. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией: Руководство для врачей. М.: Созвездие; 2013.
8. Костинов М.П., Чучалин А.Г., ред. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. М.: МДВ; 2018.
9. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Respir.* 1995; 8 (8): 1398–1420. DOI: 10.1183/09031936.95.08081398.
10. Peinado V.I., Ramírez J., Roca J. et al. Identification of vascular progenitor cells in pulmonary arteries of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2006; 34 (3): 257–263. DOI: 10.1165/rcmb.2005-0255OC.
11. Чучалин А.Г., Оспельшкова Т.П., Осипова Г.Л. и др. Роль респираторных инфекций в обострении бронхиальной астмы. *Пульмонология.* 2007; (5): 14–19.
12. Paradiso P.R. Advances in pneumococcal disease prevention: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for infants and children. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52 (10): 1241–1247. DOI: 10.1093/cid/cir142.
13. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. Эффективность вакцинопрофилактики конъюгированной пневмококковой вакциной у больных хронической обструктивной болезнью легких за 3 года. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (3): 42–46.
14. Törling J., Hedlung J., Konradsen H.B., Ortqvist A. Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine.* 2003; 22 (1): 96–103. DOI: 10.1016/s0264-410x(03)00521-8.

15. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с ХОБЛ с различными индексами коморбидности. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017; 16 (5): 22–27. DOI: 0.31631/2073-3046-2017-16-5-22-27.
16. Ильина С.В., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Вакцинация для всех: простые ответы на непростые вопросы. Руководство для врачей. М.: Педиатр; 2016.
9. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (8): 1398–1420. DOI: 10.1183/09031936.95.08081398.
10. Peinado V.I., Ramírez J., Roca J. et al. Identification of vascular progenitor cells in pulmonary arteries of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2006; 34 (3): 257–263. DOI: 10.1165/rcmb.2005-0255OC.

Поступила 04.07.19

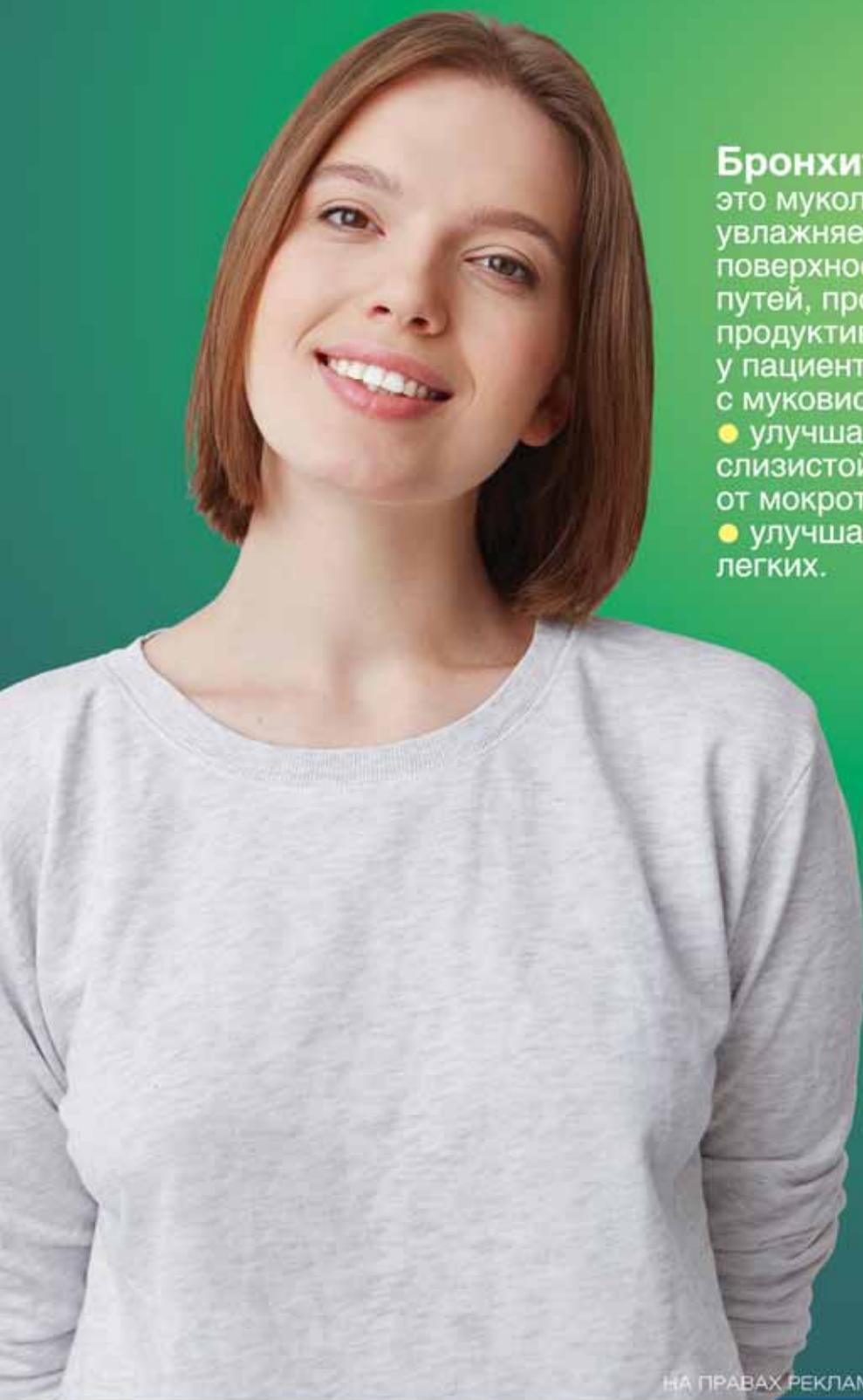
References

1. Pfau G.C., Sentissi J.J., Li S. et al. Asbestos-induced autoimmunity in C57Bl/6 mice. *J. Immunotoxicol.* 2008; 5 (2): 129–137. DOI: 10.1080/15476910802085756.
2. Parks C.G., Conrad K., Cooper G.S. Occupational exposure to crystalline silica and autoimmune disease. *Environ. Health Perspect.* 1999; 107 (Suppl. 5): 793–802. DOI: 10.1289/ehp.99107s5793.
3. Аyrаpетова N.S. [Rehabilitation in patients with chronic non-specific respiratory diseases]. *Lechashchiy vrach.* 2004; 8 (4): 16–19 (in Russian).
4. Gorblyanskiy Yu.Yu. [Actual issues of occupational diseases.]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2003; (1): 8–12 (in Russian).
5. Milishnikova V.V., Kuz'mina L.P., Mel'nikova O.V. [An individual susceptibility to occupational chronic bronchitis]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2002; (1): 21–26 (in Russian).
6. Dvoretzkiy L.I. [Infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: from current diagnostic approach to adequate antibacterial treatment]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2008; (9): 28–32 (in Russian).
7. Kostinov M.P., ed. [Vaccination of adult patients with respiratory diseases]. Moscow: Sozvezdie; 2013 (in Russian).
8. Kostinov M.P., Chuchalin A.G., eds. [A Handbook on Clinical Immunology and Respiratory Medicine]. Moscow: MDV; 2018 (in Russian).
11. Chuchalin A.G., Ospelyshkova T.P., Osipova G.L. et al. [A role of respiratory infection for asthma exacerbation]. *Pul'monologiya.* 2007; (5): 14–19 (in Russian).
12. Paradiso P.R. Advances in pneumococcal disease prevention: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for infants and children. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52 (10): 1241–1247. DOI: 10.1093/cid/cir142.
13. Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V. [Three-year effectiveness of preventive vaccination with conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (3): 42–46 (in Russian).
14. Törling J., Hedlung J., Konradsen H.B., Ortqvist A. Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine.* 2003; 22 (1): 96–103. DOI: 10.1016/s0264-410x(03)00521-8.
15. Ignatova G.L., Antonov V.N. [Efficacy of preventive vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity]. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2017; 16 (5): 22–27. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-5-22-27 (in Russian).
16. Il'ina S.V., Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. Vaccination for Everybody: Simple Answers to Difficult Questions. A Practical Handbook. Moscow: Peditr; 2016 (in Russian).

Received July 04, 2019

Бронхитол-Фармаксис™

маннитол



Бронхитол-Фармаксис

это муколитик, который увлажняет (регидратирует) поверхность дыхательных путей, провоцируя продуктивный кашель у пациентов с муковисцидозом:

- улучшает очищение слизистой бронхов от мокроты,
- улучшает функцию легких.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ



Тел.: +7 985 864 32 43
www.bronchitol.info

pharmaxis

Опыт применения препарата маннитол (Бронхитол-Фармаксис) у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Московском регионе

В.Д.Шерман^{1,2}, А.Ю.Воронкова^{1,2}, Е.И.Кондратьева^{1,2}, Е.К.Жекайте^{1,2}, А.В.Черняк³

1 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115522, Москва, ул. Москворечье, 1;

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

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

Информация об авторах

Шерман Виктория Давидовна – к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова», врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»; тел.: (499) 612-86-07; e-mail: tovika@yandex.ru (<https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>)

Воронкова Анна Юрьевна – к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова», врач отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»; тел.: (499) 612-86-07; e-mail: voronkova111@yandex.ru (<https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова», заведующая отделением муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»; тел.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Жекайте Елена Кястутисовна – научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова», врач отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»; тел.: (499) 612-86-07; e-mail: elena_zhekaite@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; SPIN-код: 9328-6440; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

Резюме

Целью наблюдательного одноцентрового исследования клинической эффективности и переносимости маннитола явилась оценка опыта применения указанного препарата у пациентов детского возраста с муковисцидозом (МВ) в дозе 400 мг 2 раза в день в течение 8 нед. в Московском регионе. **Материалы и методы.** В 2018 г. на базе отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей» проведено 2-месячное исследование эффективности и переносимости ингаляционного маннитола у детей. Критериями включения в исследование явились успешное выполнение пациентом старше 9 лет с подтвержденным диагнозом МВ теста на переносимость ингаляционного маннитола (препарат Бронхитол-Фармаксис) – *Bronchitol Inhaled Dose Assessment (BIDA)*. **Результаты.** При оценке динамики основных показателей функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, форсированная жизненная емкость легких) отмечены достоверные изменения в течение 1-го и 2-го месяцев наблюдения, несмотря на достаточно высокие исходные показатели функции легких и непродолжительность исследования. На фоне применения маннитола значительно сократилось время ингаляции по сравнению с проводимыми ранее ингаляциями растворов муколитических препаратов. Полученные данные свидетельствуют о хорошей переносимости указанного препарата детьми с МВ в течение периода наблюдения, преимуществах ингаляции сухой порошковой формы и его клинической эффективности. **Заключение.** Получен очередной положительный опыт применения маннитола у пациентов с МВ в Российской Федерации.

Ключевые слова: муковисцидоз, ингаляционная терапия, муколитический препарат, функция легких.

Для цитирования: Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Черняк А.В. Опыт применения препарата маннитол (Бронхитол-Фармаксис) у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Московском регионе. *Пульмонология*. 2019; 29 (4): 436–442. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-436-442

An experience of treatment with inhaled mannitol in pediatric cystic fibrosis patients at Moscow region

Viktoriya D. Sherman^{1,2}, Anna Yu. Voronkova^{1,2}, Elena I. Kondrat'yeva^{1,2}, Elena K. Zhekaite^{1,2}, Aleksandr V. Chernyak³

1 – Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center: ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1155478, Russia;

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

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

Author information

Viktoriya D. Sherman, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center; pediatrician at Department of Cystic Fibrosis, Moscow Regional State Referral Center for Children; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: tovika@yandex.ru (<https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>)

Anna Yu. Voronkova, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center; physician at Department of Cystic Fibrosis, Moscow Regional State Referral Center for Children; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: voronkova111@yandex.ru (<https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Elena I. Kondrat'eva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center, Head of Department of Cystic Fibrosis, Moscow Regional State Referral Center for Children; tel.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena K. Zhekayte, Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center; physician at Department of Cystic Fibrosis, Moscow Regional State Referral Center for Children; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: elena_zhekayte@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Aleksandr V. Chernyak, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; SPIN: 9328-6440; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

Abstract

The objective of this study was to assess clinical efficacy and safety of inhaled mannitol (Bronchitol-Pharmaxis) in cystic fibrosis (CF) children at Moscow region. **Methods.** The study was designed as a single centre, observational study. Inclusion criteria were age > 9 years, confirmed diagnosis of CF and tolerability of mannitol in the BIDA test (Bronchitol Inhaled Dose Assessment). Mannitol was administered in the dose of 400 mg (10 capsules, 40 mg each) b.i.d. after inhalation of a short-acting bronchodilator. The patients also received basic therapy excluding inhaled hypertonic saline. The treatment duration was 8 weeks. Patients visited a physician at the study beginning and over 8 weeks of treatment; lung function (FEV₁, FVC) and blood oxygen saturation (SatO₂) were measured at each visit. **Results.** Lung function was stable or tended to improvement during the study. Time spent to inhalations of mannitol shortened compared to previous treatment with inhaled mucolytics and hypertonic saline. Inhaled mannitol was well-tolerated. **Conclusion.** The study demonstrated good tolerability and clinical efficacy of inhaled mannitol in CF children. Dry-powder formulation is also beneficial due to shorter time required for inhalation.

Key words: cystic fibrosis, inhalation therapy, mucolytic drug, lung function.

For citation: Sherman V.D., Voronkova A.Yu., Kondrat'yeva E.I., Zhekayte E.K., Chernyak A.V. An experience of treatment with inhaled mannitol in pediatric cystic fibrosis patients at Moscow region. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (4): 436–442 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-436-442

Муковисцидоз (МВ) — генетически обусловленное прогрессирующее заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов с нарушением функции ионных каналов и формированием обезвоженного вязкого секрета. Тяжесть течения заболевания и прогноз для пациентов с МВ более чем на 90 % определяется поражением легких [1]. Основу хронического бронхолегочного патологического процесса составляет порочный круг, сформированный хронической инфекцией дыхательных путей, нейтрофильным воспалением и прогрессирующей бронхиальной обструкцией, поэтому терапия МВ носит комплексный характер и направлена на коррекцию всех патологических процессов. Особое место занимают мукоактивные препараты, которые в настоящее время условно разделены на 2 группы. К группе истинных муколитических препаратов, основной целью действия которых является нормализация вязкоэластических свойств бронхиального секрета, относятся генно-инженерный муколитический препарат Дорназа альфа, N-ацетилцистеин и амброксола гидрохлорид. При использовании рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы Дорназа альфа достоверно улучшается функция легких и уменьшается число обострений [2]. К группе регидратантов относятся гипертонический раствор (ГР) хлорида натрия (NaCl) и ингаляционный маннитол. Основным свойством указанных препаратов является увеличение водной составляющей бронхиального секрета, при этом компенсируется дефект хлорных каналов, обусловленный мутациями в гене *CFTR* (*Cystic fibro-*

sis transmembrane conductance regulator). Наиболее хорошо изученным препаратом этой группы является ГР NaCl, широко применяемый для лечения больных МВ [3–6]. В попытке улучшить переносимость ГР NaCl у пациентов с МВ в последние годы применяется раствор ГР NaCl с добавлением гиалуроновой кислоты [7–11].

Частота применения ГР NaCl и препарата Дорназа альфа в разных странах по данным Европейского регистра по муковисцидозу (2016)¹ и Регистра американского фонда помощи больным муковисцидозом (2017)² представлена в табл. 1.

С возрастом применение ГР NaCl снижается из-за непереносимости (рис. 1). Опыт назначения показывает, что снижение комплаентности к терапии ГР обычно связано с чувством першения в горле и неприятным соленым вкусом, усилением кашля, бронхоспазмом, раздражением дыхательных путей, что приводит к отказу от ингаляций [12–14].

В связи с непереносимостью частью пациентов ингаляций ГР NaCl [15] возник интерес к применению ингаляционного маннитола. Кроме того, клинический эффект при применении препарата Дорназа альфа достигается далеко не в 100 % случаев. Маннитол применяется в качестве дополнительной терапии при прогрессировании заболевания на фоне ингаляций Дорназа альфа. Ингаляционный маннитол зарегистрирован в Российской Федерации под торговым наименованием Бронхитол-Фармаксис.

D-маннитол является изомером D-сорбитола, он не гигроскопичен, стабилен и обладает приятным сладковатым вкусом. Препарат плохо всасывается

¹ ECFS Patient Registry Annual Data Report. 2016 data. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2016_06062018.pdf [Accessed: August 15, 2018].

² 2017 Patient Registry Annual Data Report. Available at: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> [Accessed: August 15, 2018].

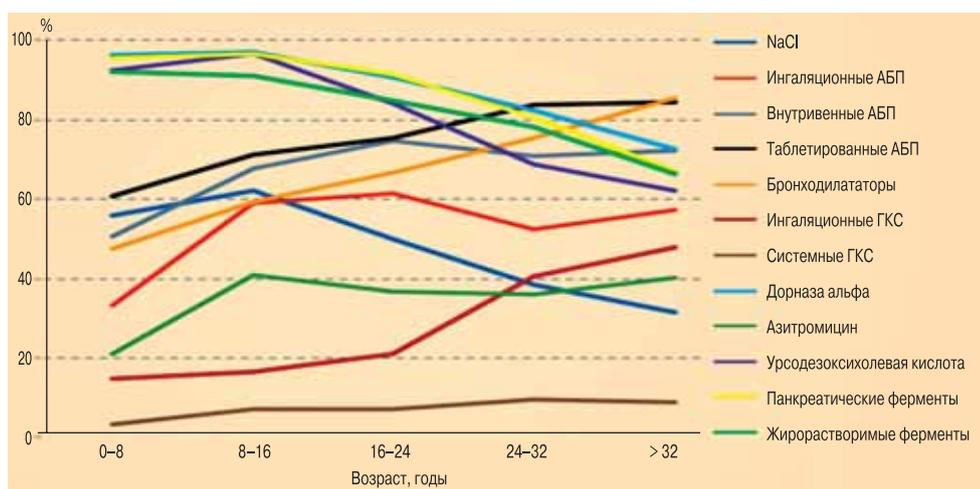


Рис. 1. Объем медикаментозной терапии в зависимости от возраста больных согласно данным Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации (2016) [15]
Примечание: АБП – антибактериальные препараты; ГКС – глюкокортикостероиды.
Figure 1. Pharmacological therapy according to the patient's age. Data were obtained from the Russian CF Registry, 2016 [15]

при употреблении внутрь. Безопасен при использовании в качестве вспомогательного компонента при производстве пероральных, парентеральных лекарственных препаратов (соответствует требованиям Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration – FDA*)). Размер частиц D-маннитола – 3 мкр – оптимален для распределения в дыхательных путях.

В вопросах повышения комплаентности терапии, особенно у подростков, важную роль играет порошковая форма маннитола с быстрой доставкой через компактный порошковый ингалятор.

Действие маннитола основано на регидратации обедненного слоя поверхностной жидкости в дыхательных путях; снижении вязкости слизи, изменении поверхностных свойств слизи (что улучшает транспорт ионов), повышении частоты биения ресничек и эффективности кашля [16–18]. При совокупном воздействии указанных факторов улучшается мукоцилиарный клиренс. Механизм действия представлен на рис. 2.

Маннитол уже одобрен для использования больными МВ в Австралии, Австрии, Германии, Дании,

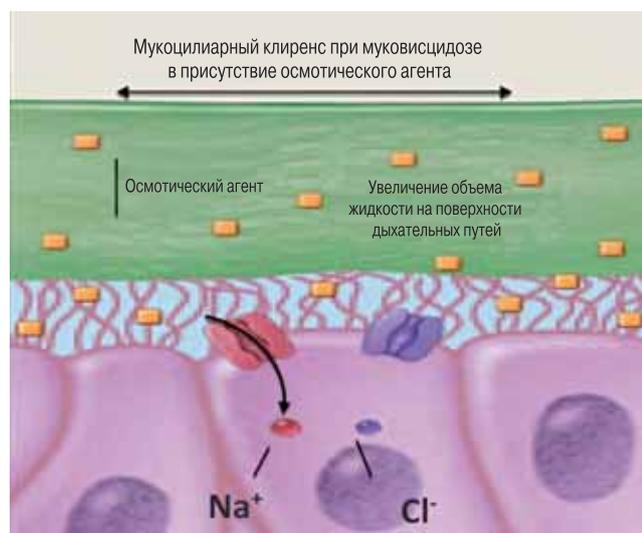


Рис. 2. Механизм мукоцилиарного клиренса при муковисцидозе в присутствии осмотического агента
Figure 2. Mechanism of mucociliary clearance in CF under a treatment with a hyperosmolar agent

Таблица 1
Частота применения ингаляционной терапии гипертоническим раствором хлорида натрия и препаратом рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы Дорназа альфа по данным Европейского регистра по муковисцидозу (2016)¹ и Регистра американского фонда помощи больным муковисцидозом (2017)²; %
Table 1
Patients treated with inhaled hypertonic saline and dornase alpha according to data of European Cystic Fibrosis Registry, 2016¹, and the Registry of American Foundation for Cystic Fibrosis, 2017 (%)²

Страна	Ингаляции ГР NaCl	Ингаляции Дорназа альфа
Австрия	58,24	47,43
Бельгия	54,41	71,83
Болгария	56,43	82,15
Чехия	50,94	60,68
Дания	Данных нет	84,44
Франция	8,95	47,95
Германия	75,72	50,95
Греция	35,02	65,32
Венгрия	66,46	56,81
Ирландия	52,19	51,67
Израиль	70,08	69,52
Италия	44,47	31,51
Латвия	91,67	63,89
Литва	0	83,33
Люксембург	62,50	65,62
Молдова	91,31	2,17
Македония	48,62	74,31
Нидерланды	27,12	63,52
Норвегия	69,13	60,00
Португалия	22,57	72,10
Румыния	96,00	84,00
РФ	52,84	91,66
Сербия	94,12	51,18
Словакия	5,67	60,32
Словения	87,25	30,39
Испания	58,75	28,98
Швеция	68,72	26,19
Швейцария	67,44	43,38
Турция	8,63	89,46
Украина	99,33	56,00
Великобритания	29,59	60,16
США	72,1	91,6

Примечание: ГР – гипертонический раствор.

Швеции, Ирландии, Великобритании, Италии, Чехии, Греции; список стран постоянно расширяется. Эффективность и безопасность ингаляционного маннитола изучалась в ряде рандомизированных краткосрочных и долгосрочных исследований с участием от 30 до 400 пациентов, в т. ч. детей [19, 20]. По результатам большинства исследований продемонстрированы безопасность маннитола для ингаляций и его положительный эффект в отношении показателей функции внешнего дыхания (ФВД) в виде прироста объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) на 10 %, а также хорошей переносимости препарата у ≥ 90 % пациентов [21, 22].

В Российской Федерации опыт применения препарата практически отсутствует, особенно у детей до 18 лет.

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности и безопасности применения ингаляционного маннитола у детей, больных МВ.

Материалы и методы

В 2018 г. в Российском центре муковисцидоза на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей» проведено 2-месячное исследование эффективности и переносимости ингаляционного маннитола у детей.

Критериями включения в исследование являлись наличие МВ, подписание информированного согласия, успешное выполнение пациентом теста на переносимость препарата Бронхитол-Фармаксис (*Bronchitol Inhaled Dose Assessment – BIDA*).

В рамках наблюдательного исследования пациенты ($n = 12$; возраст – 9,8–17,5 года) после успешного выполнения BIDA-теста получали маннитол в течение 2 мес.

Маннитол назначался по 400 мг (10 капсул по 40 мг) 2 раза в день согласно инструкции с предварительной ингаляцией бронхолитического препарата короткого действия. При этом пациенты получали базисную терапию, включая ингаляции Дорназа альфа и исключая ингаляции ГР NaCl. Курс лечения составил 8 нед.

Очные визиты к врачу, в ходе которых оценивались показатели ФВД (ОФВ₁, форсированная жизненная емкость легких – ФЖЕЛ, сатурация гемоглобина кислородом – SatO₂), назначались в начале исследования и через 8 нед. терапии. В числе клинических параметров оценивались возраст, пол, масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ) и микробная флора. Спирометрия проводилась при помощи аппарата *Easy on-PC (nidd Medical Technologies, Цюрих, Швейцария)*. ФВД считался нормальным при ФЖЕЛ > 80 %, ОФВ₁ > 80 % [23]. ИМТ оценивался с помощью программного продукта Всемирной организации здравоохранения *Anthro*³.

³ World Health Organization WHO Anthro (version 3.2.2, January 2011) and macros. Available at: <http://www.who.int/childgrowth/software/en/> [Accessed: August 15, 2018].

Таблица 2
Общая характеристика пациентов ($n = 12$),
получавших маннитол

Table 2
Common characteristics of patients treated with inhaled
mannitol ($n = 12$)

Показатель	Маннитол
Возраст, годы (\pm SD)	13,2 \pm 2,8
Пол:	
• мужчины	6
• женщины	6
Рост, см	155,8 \pm 14,7
Масса, кг	43,7 \pm 10,5
ИМТ, кг / м ²	17,7 \pm 1,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	7 (58,0)
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	10 (83,0)
MRSA, n (%)	1 (8,3)
<i>Achromobacter spp.</i> , n (%)	1 (8,3)
Генотип*, n (%):	
• «тяжелый»	11 (91,7)
• «мягкий»	1 (8,3)
Дорназа альфа, n (%)	11 (91,7)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; MRSA – метициллин-резистентный стафилококк; * – сведения о генотипе получены из карт пациентов, наблюдаемых в Российском центре муковисцидоза.

Note. *, genotype data were obtained from medical records of patients followed-up in the Russian Center for Cystic Fibrosis.

Характеристика группы наблюдения представлена в табл. 2.

Для обработки данных использовались методы описательной статистики. Проверка выборок на нормальность распределения осуществлялась при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Сравнение производилось с применением t-критериев Стьюдента, U-критерия Манна–Уитни, критериев Уилкоксона и *Single test*. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке динамики основных показателей ФВД (ФЖЕЛ, ОФВ₁) отмечены достоверные изменения в течение 1-го и 2-го месяцев наблюдения, несмотря на достаточно высокие исходные показатели функции легких и непродолжительность исследования. Тенденция к росту средних показателей ФВД к концу 2-го месяца терапии очевидна (рис. 3–4).

Отсутствие значительного прироста показателей функции легких за короткий период также показано в предыдущих исследованиях *E. Daviskas et al.* и *M. D. Goldman et al.* [24–26]. При этом у пациентов, применявших маннитол в течение 6 нед., отмечалось существенное улучшение функции легких [22].

Наряду с показателями спирометрии оценивались переносимость препарата, частота обострений на фоне его применения, легкость отхождения мокроты, удобство применения, вкус, микробиологиче-

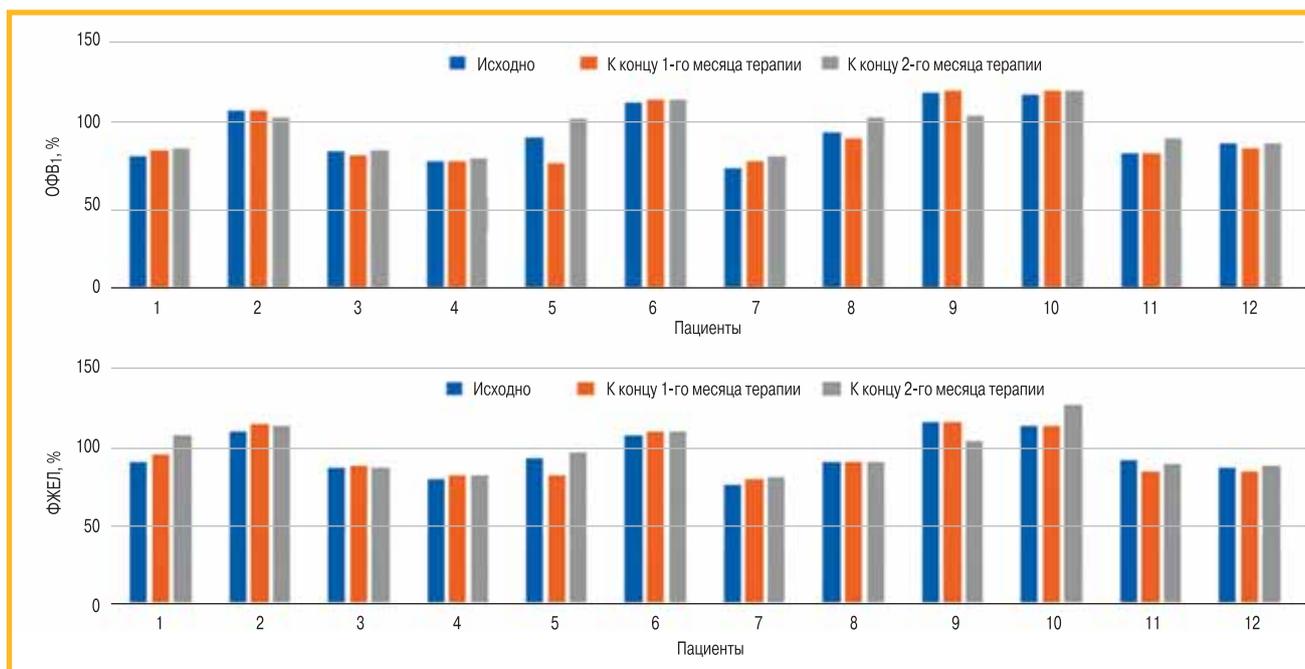


Рис. 3. Динамика показателей функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, форсированная жизненная емкость легких) на фоне приема маннитола в течение 2 мес.
Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.
Figure 3. Change in lung function parameters (forced expiratory volume for 1 sec, forced vital capacity) during 2-month treatment with inhaled mannitol

ский статус. На рис. 5 показано, что отхождение мокроты улучшилось у 9 детей, один из пациентов не смог продолжить терапию из-за излишне сладкого вкуса, в 1 случае ингалятор вышел из строя, при этом страдало удобство применения. За время наблюдения у 5 из 12 пациентов развилось обострение хронического бронхита на фоне острой респираторной инфекции, т. е. заболевание не было связано с исследуемым препаратом.

Изменения микробиологического статуса у пациентов на фоне применения препарата не отмечено.

По результатам исследования показано, что на фоне применения маннитола значительно сократилось время ингаляции по сравнению с проводимыми ранее ингаляциями растворов муколитических препаратов. Так, ингаляции ГР NaCl и ГР NaCl + гиалуроновая кислота, как правило, занимают ≥ 10 –15 мин. Минимальное время ингаляции маннитола составило 5 мин, максимальное – 12 мин; среднее время ингаляции – $8,8 \pm 2,03$ мин.

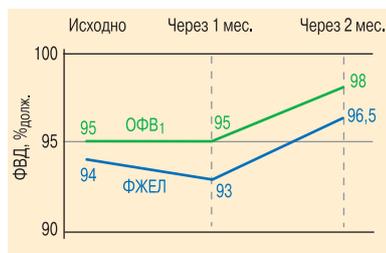


Figure 4. Change in mean lung function parameters during treatment with inhaled mannitol

Рис. 4. Динамика средних показателей функции внешнего дыхания на фоне ингаляций маннитола
Примечание: ФВД – функция внешнего дыхания; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

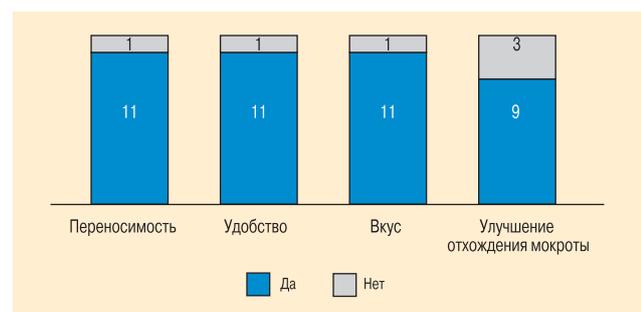


Рис. 5. Оценка переносимости и эффективности применения маннитола
Figure 5. Evaluation of tolerability and efficacy of inhaled mannitol

Заключение

Таким образом, отмечена хорошая переносимость ингаляционного маннитола в течение 2 мес. в группе больных МВ детей старше 9 лет. Пациентами отмечены удобство и простота использования препарата, приятный вкус, улучшение отхождения мокроты. За время исследования у пациентов функция легких была стабильной с тенденцией к улучшению, при этом можно было бы ожидать более заметного эффекта препарата в случае более длительного его применения и исходно более низких показателях функции легких у обследуемых больных.

Получен очередной положительный опыт применения данного лекарственного препарата у пациентов с МВ в Российской Федерации.

Литература

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2014.
- Fuchs H.J.H., Borowitz D.S., Christiansen D.H. et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial.

- bations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozime Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331 (10): 637–642. DOI: 10.1056/NEJM199409083311003.
3. Robinson M., Hemming A.L., Regnis J.A. et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 1997; 52 (10): 900–903. DOI: 10.1136/thx.52.10.900.
 4. Eng P.A., Morton J., Douglass J.A. et al. Short-term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1996; 21 (2): 77–83. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0496(199602)21:2<77::AID-PPUL3>3.0.CO;2-M.
 5. Ballmann M., von der Hardt H. Hypertonic saline and recombinant human DNase: a randomised cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2002; 1 (1): 35–37.
 6. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R. et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (3): 229–240. DOI: 10.1056/NEJMoa043900.
 7. Cantor J.O., Shteyngart B., Cerreta J.M. et al. The effect of hyaluronan on elastic fiber injury in vitro and elastase-induced airspace enlargement in vivo. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 2000; 225 (1): 65–71.
 8. Cantor J.O., Turino G.M. Can exogenously administered hyaluronan improve respiratory function in patients with pulmonary emphysema? *Chest.* 2004; 125 (1): 288–292. DOI: 10.1378/chest.125.1.288.
 9. Scuri M., Abraham W.M. Hyaluronan blocks human neutrophil elastase (HNE)-induced airway responses in sheep. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16 (6): 335–340. DOI: 10.1016/S1094-5539(03)00089-0.
 10. Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A. et al. Hyaluronic acid improves “pleasantness” and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv. Ther.* 2010; 27 (11): 870–878. DOI: 10.1007/s12325-010-0076-8.
 11. Ros M., Casciaro R., Lucca F. et al. Hyaluronic acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2014; 27 (2): 133–137. DOI: 10.1089/jamp.2012.1034.
 12. Симонова О.И., Горинова Ю.В. Новая форма гипертонического раствора для небулайзерной терапии. *Вопросы современной педиатрии.* 2016; 15 (6): 631–634. DOI: 10.15690/vsp.v15i6.1662.
 13. Патрушева Ю.С., Бакрадзе М.Д. Этиология и факторы риска острого бронхолитита у детей. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2012; 4 (3): 45–52.
 14. Симонова О.И., Горинова Ю.В., Бакрадзе М.Д. Эффективность ингаляций гипертонического раствора у детей с бронхитами и бронхолититами. *Вопросы современной педиатрии.* 2014; 13 (4): 33–39. DOI: 10.15690/vsp.v13i4.1082.
 15. Красовский С.А., Черняк А.В., Воронкова А.Ю. и др. (ред.). Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016 год. М.: Медпрактика-М; 2018.
 16. Robinson M., Daviskas E., Eberl S. et al. The effect of inhaled mannitol on bronchial mucus clearance in cystic fibrosis patients: a pilot study. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (3): 678–685. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14c30.x.
 17. Yaghi A., Zaman A., Dolovich M.B. The direct effect of hyperosmolar agents on ciliary beating of human bronchial epithelial cells. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2012; 25 (2): 88–95. DOI: 10.1089/jamp.2011.0914.
 18. Bennett W.D., Henderson A.G., Donaldson S.H. Hydrator therapies for chronic bronchitis. lessons from cystic fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (Suppl. 2): S186–190.
 19. Aitken M.L., Bellon G., De Boeck K. et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (6): 645–652. DOI: 10.1164/rccm.201109-1666OC.
 20. Nolan S.J., Thornton J., Murray C.S., Dwyer T. Inhaled mannitol (bronchitol) for cystic fibrosis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2016; 18: 52–54. DOI: 10.1016/j.prrv.2015.12.001.
 21. Middleton A., Robinson P.D., McKay K. et al. A pilot study of inhaled dry-powder mannitol during cystic fibrosis-related pulmonary exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2015 45 (2): 541–544. DOI: 10.1183/09031936.00137814.
 22. Amelina E., Flume P., Krasko V. et al. WS14.2. Phase 3 study of the efficacy and safety of inhaled mannitol in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (Suppl. 3): S25. DOI: 10.1016/s1569-1993(18)30197-8.
 23. Чучалин А.Г., Айсанов З.П., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
 24. Daviskas E., Anderson S.D., Brannan J.D. et al. Inhalation of dry-powder mannitol increases mucociliary clearance. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (11): 2449–2454. DOI: 0.1183/09031936.97.10112449.
 25. Daviskas E., Anderson S.D., Gomes K. et al. Inhaled mannitol for the treatment of mucociliary dysfunction in patients with bronchiectasis: effect on lung function, health status and sputum. *Respirology.* 2005; 10 (1): 46–56. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2005.00659.x.
 26. Goldman M.D., Daviskas E., Turton J.A. et al. Inhaled mannitol improves lung function assessed by forced oscillation in a placebo controlled trial in patients with bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 470–471.

Поступила 06.09.19

References

1. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. Cystic fibrosis. Moscow: Medpraktica-M; 2014 (in Russian).
2. Fuchs H.J.H., Borowitz D.S., Christiansen D.H. et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozime Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331 (10): 637–642. DOI: 10.1056/NEJM199409083311003.
3. Robinson M., Hemming A.L., Regnis J.A. et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 1997; 52 (10): 900–903. DOI: 10.1136/thx.52.10.900.
4. Eng P.A., Morton J., Douglass J.A. et al. Short-term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1996; 21 (2): 77–83. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0496(199602)21:2<77::AID-PPUL3>3.0.CO;2-M.
5. Ballmann M., von der Hardt H. Hypertonic saline and recombinant human DNase: a randomised cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2002; 1 (1): 35–37.
6. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R. et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (3): 229–240. DOI: 10.1056/NEJMoa043900.

7. Cantor J.O., Shteyngart B., Cerreta J.M. et al. The effect of hyaluronan on elastic fiber injury in vitro and elastase-induced airspace enlargement in vivo. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 2000; 225 (1): 65–71.
8. Cantor J.O., Turino G.M. Can exogenously administered hyaluronan improve respiratory function in patients with pulmonary emphysema? *Chest.* 2004; 125 (1): 288–292. DOI: 10.1378/chest.125.1.288.
9. Scuri M., Abraham W.M. Hyaluronan blocks human neutrophil elastase (HNE)-induced airway responses in sheep. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16 (6): 335–340. DOI: 10.1016/S1094-5539(03)00089-0.
10. Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A. et al. Hyaluronic acid improves “pleasantness” and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv. Ther.* 2010; 27 (11): 870–878. DOI: 10.1007/s12325-010-0076-8.
11. Ros M., Casciaro R., Lucca F. et al. Hyaluronic acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2014; 27 (2): 133–137. DOI: 10.1089/jamp.2012.1034.
12. Simonova O.I., Gorinova Yu.V. [A new formulation of hypertonic saline for nebulized therapy]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2016; 15 (6): 631–634. DOI: 10.15690/vsp.v15i6.1662 (in Russian).
13. Patrusheva Yu.S., Bakradze M.D. [Etiology and risk factors of acute bronchiolitis in children]. *Voprosy diagnostiki v pediatrii.* 2012; 4 (3): 45–52 (in Russian).
14. Simonova O.I., Gorinova Yu.V., Bakradze M.D. [Efficiency of inhaled hypertonic saline in children with bronchitis and bronchiolitis]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2014; 13 (4): 33–39. DOI: 10.15690/vsp.v13i4.1082 (in Russian).
15. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Voronkova A.Yu. et al. (eds.). [A registry of patients with cystic fibrosis in Russian Federation, 2016]. Moscow: Medpraktika-M; 2018 (in Russian).
16. Robinson M., Daviskas E., Eberl S. et al. The effect of inhaled mannitol on bronchial mucus clearance in cystic fibrosis patients: a pilot study. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (3): 678–685. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14c30.x.
17. Yaghi A., Zaman A., Dolovich M.B. The direct effect of hyperosmolar agents on ciliary beating of human bronchial epithelial cells. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2012; 25 (2): 88–95. DOI: 10.1089/jamp.2011.0914.
18. Bennett W.D., Henderson A.G., Donaldson S.H. Hydrator therapies for chronic bronchitis. lessons from cystic fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (Suppl. 2): S186–190.
19. Aitken M.L., Bellon G., De Boeck K. et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (6): 645–652. DOI: 10.1164/rccm.201109-1666OC.
20. Nolan S.J., Thornton J., Murray C.S., Dwyer T. Inhaled mannitol (bronchitol) for cystic fibrosis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2016; 18: 52–54. DOI: 10.1016/j.prrv.2015.12.001.
21. Middleton A., Robinson P.D., McKay K. et al. A pilot study of inhaled dry-powder mannitol during cystic fibrosis-related pulmonary exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2015 45 (2): 541–544. DOI: 10.1183/09031936.00137814.
22. Amelina E., Flume P., Krasko V. et al. WS14.2. Phase 3 study of the efficacy and safety of inhaled mannitol in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (Suppl. 3): S25. DOI: 10.1016/s1569-1993(18)30197-8.
23. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Y. et al. [Federal Clinical Guidelines of Russian Respiratory Society on Spirometry]. *Pul'monologiya.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24 (in Russian).
24. Daviskas E., Anderson S.D., Brannan J.D. et al. Inhalation of dry-powder mannitol increases mucociliary clearance. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (11): 2449–2454. DOI: 10.1183/09031936.97.10112449.
25. Daviskas E., Anderson S.D., Gomes K. et al. Inhaled mannitol for the treatment of mucociliary dysfunction in patients with bronchiectasis: effect on lung function, health status and sputum. *Respirology.* 2005; 10 (1): 46–56. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2005.00659.x.
26. Goldman M.D., Daviskas E., Turton J.A. et al. Inhaled mannitol improves lung function assessed by forced oscillation in a placebo controlled trial in patients with bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 470–471.

Received September 06, 2019

Лечение больных туберкулезом легких с устойчивостью к изониазиду с использованием адъювантной терапии

Ж.К.Ракишева¹, Г.С.Баласанянц², Н.С.Соловьева³

- 1 – Городское коммунальное казенное предприятие «Противотуберкулезный диспансер»: 010000, Республика Казахстан, Астана, Железнодорожный массив, ул. А1, стр. 5;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;
- 3 – Федеральное бюджетное государственное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4

Информация об авторах

Ракишева Жанна Калижановна – заведующая легочно-терапевтическим отделением №1 Городского коммунального казенного предприятия «Противотуберкулезный диспансер»; тел.: (778) 778-89-78; e-mail: zhannarakisheva@mail.ru

Баласанянц Гоар Сисаковна – д. м. н., профессор, доцент кафедры фтизиатрии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (911) 294-05-79; e-mail: balasanjanz@mail.ru

Соловьева Наталия Сергеевна – к. м. н., заведующая бактериологической лабораторией Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 297-86-31; e-mail: baclab@spbniif.ru

Резюме

Целью исследования явилась оценка эффективности использования глутамил-цистеинил-глицин динатрия (ГЦГД) как адъюванта при комплексном лечении пациентов с устойчивостью к изониазиду. **Материалы и методы.** При проведении рандомизированного слепого плацебо-контролируемого исследования больные ($n = 67$) были распределены на 3 группы: 1-я ($n = 23$) – получавшие ГЦГД и химиотерапию (ХТ); 2-я ($n = 10$) – плацебо; 3-я ($n = 34$) – только противотуберкулезные препараты. Все пациенты являлись бактериовыделителями (БВ). Тактика лечения туберкулеза в стационаре состояла из интенсивной фазы стандартного режима ХТ по II категории *Directly Observed Treatment Short (DOTS)* – изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол в течение 5 мес. (2S 3–5HRZE / 5RSE). ГЦГД вводился внутримышечно по 60 мг 1 раз в сутки в первые 10 дней – ежедневно, в последующие 20 дней – через день по 60 мг (1 инъекция) в сутки, всего 20 инъекций. **Результаты.** Монорезистентные микобактерии туберкулеза (МБТ) у пациентов 1–3-й групп определялись в 26,1, 20,0 и 8,8 %, а полирезистентные – в 73,9, 77,8 и 91,2 % случаев соответственно. Прекращение БВ у пациентов 1-й группы наступило в первые 3 мес.: в конце 1-го месяца – у 26,1 %, в конце 2-го – у 52,2 % и 3-го – у 21,7 % больных. Во 2-й группе определение МБТ в мокроте прекратилось, начиная с 3-го месяца лечения ($n = 3$); на 4-м месяце – у 3, на 5-м – у 2 пациентов. К концу интенсивной фазы БВ сохранялось в 2 случаях. В 3-й группе к концу 3-го месяца выделение МБТ прекратилось у 18 (53,0 %), к концу 4-го месяца – у 6 (18 %), 5-го месяца – у 5 (14,7 %) пациентов; в 5 случаях БВ сохранялось. Медиана сроков негитивации мокроты в 1–3-й группах составила 62, 114 и 100 дней соответственно. **Заключение.** Показано, что при включении ГЦГД в комплексное лечение пациентов с туберкулезом, резистентным к изониазиду, абацилирование происходит в первые 3 мес., что подтверждает адъювантные свойства препарата и позволяет сократить сроки интенсивной фазы.

Ключевые слова: изониазид-устойчивый туберкулез, адъювантная терапия, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза.

Для цитирования: Ракишева Ж.К., Баласанянц Г.С., Соловьева Н.С. Лечение больных туберкулезом легких с устойчивостью к изониазиду с использованием адъювантной терапии. *Пульмонология*. 2019; 29 (4): 443–447. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-443-447

Treatment of patients with isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis using an adjuvant therapy

Zhanna K. Rakisheva¹, Goar S. Balasanyants², Nataliya S. Solov'yeva³

- 1 – Astana City Tuberculosis Dispensary; Zheleznodorozhnyy massiv A1, build. 5, Astana, 010000, Kazakhstan Republic;
- 2 – S.M.Kirov Federal Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia: ul. Akademika Lebedeva 6, Saint-Petersburg, 194044, Russia;
- 3 – Saint-Petersburg Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology, Healthcare Ministry of Russia: Ligovskiy pr. 2–4, Saint-Petersburg, 191036, Russia

Author information

Zhanna K. Rakisheva, Head of Pulmonology and Therapeutic Department No.1, Astana City Tuberculosis Dispensary; tel.: (778) 778-89-78; e-mail: zhannarakisheva@mail.ru

Goar S. Balasanyants, Doctor of Medicine, Professor, Associate Professor, Department of Phthysiology, S.M.Kirov Federal Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russian Federation; tel.: (911) 294-05-79; e-mail: balasanjanz@mail.ru

Nataliya S. Solov'yeva, Doctor of Medicine, Head of the Bacteriological Laboratory, Saint-Petersburg Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 297-86-31; e-mail: baclab@spbniif.ru

Abstract

The purpose of the study was to assess the efficacy of glutamyl-cysteinyglycine disodium (Glu) as adjuvant therapy in patients with isoniazid resistant pulmonary tuberculosis. **Methods.** This was a randomized placebo-controlled blind study. The study involved 67 patients who was randomly assigned to the treatment with Glu and antituberculosis chemotherapy (group 1; $n = 23$), or placebo (group 2; $n = 10$), or antituberculosis chemotherapy (group 3; $n = 34$). All patients were positive for M. tuberculosis (MBT). The treatment included a standard intensive chemotherapy

in a hospital (DOTS strategy) during 5 months (2S 3–5HRZE/5RSE). Glu was administered intramuscularly in the dose of 60 mg once daily during 10 days followed by 60 mg once daily every other day during 20 days; the total course included 20 doses. **Results.** Single-drug resistant MBT was detected in 26.1%, 20.0%, and 8.8% of patients in groups 1, 2, and 3, respectively. Multiple drug resistance was detected in 73.9%, 77.8%, and 91.2%, respectively. Sputum conversion was achieved in 26.1%, 52.2%, and 21.7% of group 1 patients in one, two and three months of the treatment, respectively. Sputum conversion in group 2 was achieved over 3 months of the treatment only ($n = 3$ at 3 months, $n = 4$ at 4 months, and $n = 2$ at 5 months); two patients were still MBT-positive to the end of the treatment. In group 3, sputum conversion was achieved in 18 patients (53.0%) at 3 months, in 6 patients (18%) at 4 months, and in 5 patients (14.7%) at 5 months; 5 patients remained MBT-positive to the end of the treatment. Median time to sputum conversion was 62, 114, and 100 days in groups 1, 2, and 3, respectively. **Conclusion.** The adjuvant treatment with Glu in patients with isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis was associated with earlier sputum conversion. This strategy can shorten the duration of the intensive treatment.

Key words: isoniazid-resistant tuberculosis, adjuvant therapy, drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*.

For citation: Rakisheva Zh.K., Balasanyants G.S., Solov'yeva N.S. Treatment of patients with isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis using an adjuvant therapy. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (4): 443–447 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-443-447

При прогрессирующем распространении резистентности микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) наблюдается снижение эффективности этиотропных лекарственных средств, что диктует необходимость усовершенствования терапии [1]. По клиническим и эпидемиологическим параметрам полирезистентность МБТ не отличается от таковой при множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) к МБТ, при этом требуются аналогичные лечебные и противоэпидемические мероприятия.

Тем не менее в Казахстане у пациентов, у которых определяется устойчивость возбудителя к изониазиду, препарат входит в схему терапии, т. к. изониазид все еще остается самым эффективным ПТП¹.

По данным только что изданных рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по лечению изониазид-устойчивого туберкулеза² в предлагаемый режим терапии вместо изониазида включен левофлоксацин, однако рекомендация кодируется как умеренная с очень низким уровнем доказательности. Поэтому альтернативное направление, а именно – поиск адьювантов, способных преодолеть лекарственную устойчивость МБТ к изониазиду, продолжает играть важную роль при лечении туберкулеза.

По данным литературы, глутамил-цистеинил-глицин натрия (ГЦГД) позволяет преодолеть лекарственную устойчивость к ПТП, в т. ч. изониазиду³ [2–6]. Кроме того, доказано, что ГЦГД может оказывать влияние на величину минимальной ингибирующей концентрации изониазида в отношении стандартного чувствительного штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv и клинических изолятов с различными мутациями, ассоциированными с устойчивостью к изониазиду [7]. Это свойство дало основание для включения ГЦГД в режим лечения пациентов с МЛУ МБТ [1] и стало «отправной точкой» для проведения данного исследования.

Целью исследования явилась оценка эффективности использования ГЦГД как адьюванта в ком-

плексном лечении больных с устойчивостью к изониазиду.

Материалы и методы

Пациенты ($n = 67$), принимавшие участие в рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании, были распределены на 3 группы: 1-я ($n = 23$) – получавшие ГЦГД и химиотерапию (ХТ); 2-я ($n = 10$) – плацебо; 3-я ($n = 34$) – только противотуберкулезные препараты.

Больные 3 групп были сопоставимы по полу, возрасту и социальному статусу, эпидемической отягощенности, частоте вредных привычек, наличию контакта с больными туберкулезом (рис. 1).

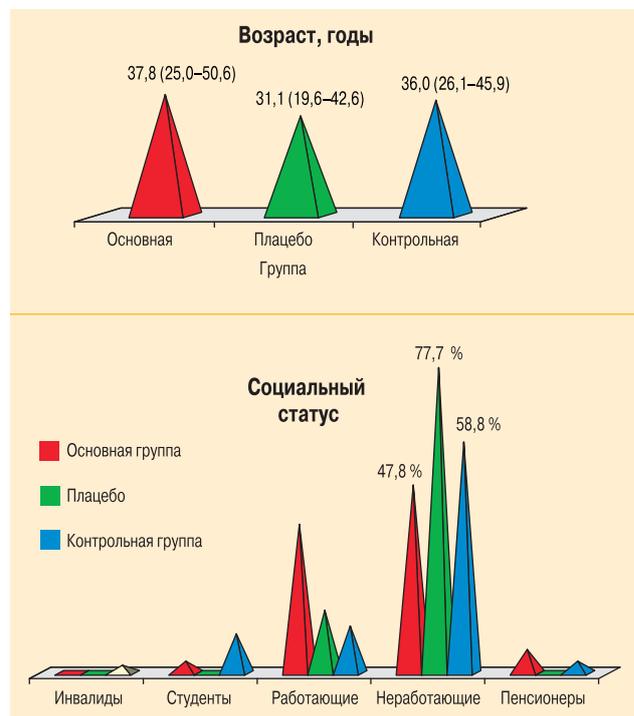


Рис. 1. Возрастная и социальная характеристика пациентов
Figure 1. Age and social distribution of patients

¹ Приказ и.о. министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан № 19 от 22.08.14 «Об утверждении Инструкции по организации и осуществлению профилактических мероприятий по туберкулезу». Приложение № 5.

² WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018.

³ Антушевич А.Е., Антонов В.Г., Василенко К.П., Бурова Е.Б. Возможный механизм устранения антибиотикорезистентности микобактерий туберкулеза препаратом Глутоксим. В сб.: Инновационные технологии медицины XXI века: материалы Всероссийского научного форума, Москва, 12–15 апреля 2005 г. М.; 2005: 405–407.

Из 67 пациентов постоянного места проживания не установлено у 5 (7,5 %) (прибыли из центра адаптации), в 6 (9,0 %) случаях отмечен туберкулезный, в т. ч. семейный ($n = 4$) контакт, 4 пациента прибыли из мест лишения свободы.

Сопутствующие заболевания в 1-й группе диагностированы у 10 (52,6 %) пациентов, чаще всего регистрировался алкоголизм ($n = 3$). Во 2-й группе наблюдались 6 (60,0 %) лиц с дополнительными соматическими заболеваниями. В 3-й группе у 21 (61,8 %) больного отмечены различные заболевания, наиболее частой сопутствующей патологией (10 (29,4 %) случаев) был алкоголизм.

До начала лечения симптомы интоксикации в 1-й группе зафиксированы у большинства пациентов (21—91,3 % случаев) в виде разнообразных симптомов — слабость, потеря массы тела, пониженный аппетит, повышение температуры тела (чаще до субфебрильных отметки), потливость. Респираторные жалобы в этой группе отмечены в 18 (78,3 %) случаях.

В группе плацебо все 10 (100 %) больных предъявляли разнообразные интоксикационные жалобы, выявлены также респираторные симптомы ($n = 7$). В 3-й группе в 30 (88 %) и 31 (91,2 %) случае отмечены интоксикационные и респираторные жалобы соответственно.

Наличие бактериовыделения (БВ) и лекарственной чувствительности МБТ к ПТП определялись при помощи посева на жидкие питательные среды (*Bactec*) и / или молекулярно-генетическим методом *Hain-test*. До начала лечения устойчивость к изониазиду определялась молекулярно-генетическим методом, затем резистентность подтверждалась культурально. Динамическое микробиологическое исследование выполнялось с использованием стандартных микробиологических методов (прямая и люминесцентная микроскопия и посева на жидкие питательные среды).

У всех пациентов отмечено БВ. Монорезистентность выделяемых МБТ у больных 1–3-й групп определялась с небольшой частотой — в 6 (26,1 %), 2 (20,0 %) и 3 (8,8 %) случаях соответственно. У большинства больных 1–3-й групп отмечен полирезистентный туберкулез — в 73,9; 77,8 и 91,2 % случаев зарегистрирована устойчивость к стрептомицину (S) и изониазиду (H) или комбинации S + H + этамбутол (E) (SHE), однако доминировала устойчивость к HS (50–89,6 %). Это позволило в дальнейшем не разделять монорезистентные и полирезистентные случаи.

Во всех группах отмечено преобладание инфильтративного туберкулеза легких (95,2 %). У пациентов 1-й группы (получавшие ГЦГД) двусторонний характер поражения легких отмечен в 14 (60,8 %) случаях, у 73,9 % больных определялись деструкции легочной ткани и очаги обсеменения. Во 2-й группе у 8 из 10 пациентов выявлены двусторонние изменения и документированы распад легких и бронхогенное обсеменение. В 3-й группе в 18 (60 %) случаях установлено двустороннее распространение патологического процесса, в 24 (80,0 %) — полости распада и очаги обсеменения.

Больным назначен стандартный режим ХТ по II категории (2S 3–5HRZE / 5RSE)¹ стратегии *Directly Observed Treatment Short-course* (DOTS). Все пациенты получали лечение в стационаре, интенсивная фаза которого включала 5 мес. лечения изониазидом, рифампицином, пиразинамидом и этамбутолом.

В составе комплексной терапии ГЦГД вводился внутримышечно по 60 мг 1 раз в сутки в первые 10 дней — ежедневно, в последующие 20 дней — через день по 60 мг (1 инъекция) в сутки, всего 20 инъекций. В эти же сроки пациентам 2-й группы назначалось плацебо.

В ходе исследования оценивалась эффективность интенсивной фазы как основного этапа лечения по показателям исчезновения клинических признаков заболевания и прекращения БВ. Кроме того, пациентам выполнялось ежемесячное рентгенологическое исследование органов грудной клетки для определения темпов инволюции воспалительного процесса.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием непараметрических методов.

Результаты и обсуждение

В основной группе, в которой интоксикационные жалобы на момент начала лечения отмечались у 21 пациента, к концу 1-го месяца лечения указанные признаки исчезли в 19 (70,4 %) случаях (рис. 2). У 3 пациентов интоксикационные проявления заболевания перестали определяться в течение следующих 2 мес. лечения, причем во всех случаях отмечались распространенные процессы в легких.

У 10 пациентов 2-й группы с интоксикационными симптомами, отмеченными до начала лечения, положительная динамика началась на 1 мес. позже — к концу 2-го месяца лечения и продолжалась на протяжении всей интенсивной фазы. В 3-й группе у большинства пациентов (18—60,0 %) исчезновение клинических проявлений интоксикации зафиксировано в течение 2–4-го месяцев лечения.

В основной группе лиц с исходно отмечаемыми респираторными жалобами у всех пациентов (18—100 %) к концу 1-го месяца терапии установлено отсутствие указанных жалоб. Во 2-й и 3-й группах

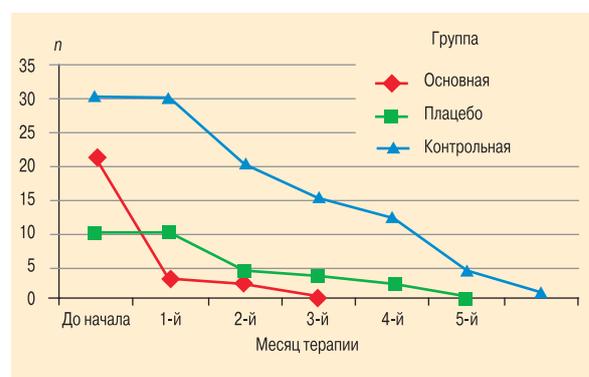


Рис. 2. Динамика исчезновения интоксикационных симптомов у больных 3 групп
Figure 1. Age and social distribution of patients

признаки сохранялись дольше, однако наблюдалось их постепенное исчезновение.

В группе плацебо респираторные жалобы (на момент начала лечения – в 7 случаях) купировались в конце 3–4-го месяца терапии.

У 13 (41,9 %) пациентов 3-й группы респираторные жалобы были купированы на 2-м, у 9 (29,0 %) – на 3-м, у 5 (22,6 %) – на 4-м, у 2 (6 %) – на 5-м месяцах лечения. У 2 (6 %) больных этой группы до конца интенсивной фазы лечения сохранялись кашель с мокротой слизистого характера, а также одышка при физической нагрузке.

Прекращение БВ в 1-й группе наступило в первые 3 мес.: в конце 1-го месяца – в 26,1 %, в конце 2-го – 52,2 % и 3-го – в 21,7 % случаев, т. е. за 3 мес. все пациенты, получавшие изониазид и адьювантную терапию, были абациллированы (рис. 3).

Во 2-й и 3-й группах в первые 2 мес. прекращение БВ не отмечено ни у одного пациента. В группе получавших плацебо выделение МБТ прекратилось на 3-м ($n = 3$), 4-м ($n = 3$) и 5-м ($n = 2$) месяцах. К концу интенсивной фазы у 2 пациентов сохранялось БВ. При контрольном обследовании после окончания интенсивной фазы при использовании *Hain-test* выявлена амплификация лекарственной устойчивости.

К концу 3-го месяца лечения прекращение выделения МБТ отмечено у 18 (53,0 %) больных 3-й группы, к концу 4-го месяца – у 6 (18 %), 5-го месяца – у 5 (14,7 %); при этом БВ продолжало сохраняться в 5 случаях.

Медиана сроков негативации мокроты в 1–3-й группах составила 54, 114 и 100 дней соответственно, т. е. при добавлении ГЦГД к стандартному режиму ХТ изониазид-устойчивого туберкулеза в 2 раза сокращались сроки абациллирования. Такая существенная разница является подтверждением факта, что применение комбинации изониазид + ГЦГД оказывало бактерицидное воздействие, аналогичное его влиянию на лекарственно-чувствительные МБТ, что соответствовало полученным *in vitro* данным [7]. При этом появляется возможность в дальнейшем предложить уменьшение длительности интенсивной фазы у пациентов данной категории, что отличается от предлагаемой ВОЗ 6-месячной схемы лечения².

Рентгенологическая динамика (частичное рассасывание очагов и инфильтрации, уменьшение разме-

ров деструкции) в интенсивную фазу лечения учитывается во 2-ю очередь. Однако следует отметить, что в 1-й группе к концу 1-го месяца инволюция туберкулезного воспаления зафиксирована у 7 (30,4 %), к концу 2-го месяца – у 16 (69,6 %) пациентов, т. е. в первые 2 мес. у всех больных отмечены положительные рентгенологические изменения.

В контрольных группах в 1-й месяц лечения изменений рентгенологической картины туберкулеза не наблюдалось. В группе плацебо первые признаки обратного развития заболевания (77,8 %) документированы к концу 3-го месяца лечения. В 3-й группе положительная рентгенологическая динамика также была замедленной и зафиксирована только к 4–5-му месяцу лечения в 64,7 % случаев.

Заключение

При включении ГЦГД в комплексное лечение пациентов с туберкулезом, резистентным к изониазиду, выделение МБТ в мокроте прекращается в первые 3 мес. от начала терапии. Одновременно в таких случаях наблюдается более быстрая положительная клиническая и рентгенологическая динамика процесса по сравнению со стандартным лечением ПТП, что подтверждает адьювантные свойства ГЦГД и дает основание предложить его для лечения изониазид-устойчивых форм туберкулеза. При продолжении исследования ожидается появление более подробных данных, что позволит уменьшить сроки интенсивной фазы лечения изониазид-резистентного туберкулеза.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

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

Литература

1. Васильева И.А., Аксенова В.А., Эргешов А.Э. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. М. – Тверь: Триада; 2014. Доступно на: http://roftb.ru/netcat_files/doks/protokol1.pdf
2. Богущ Т.А., Дудко Е.А., Богущ Е.А. и др. Глутоксим как ингибитор фенотипа множественной лекарственной резистентности, ассоциированной с экспрессией Pgp. *Антибиотики и химиотерапия*. 2010; 55 (5–6): 18–23. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/glutoksim-kak-ingibitor-fenotipa-mnozhestvennoy-lekarstvennoy-rezistentnosti-assotsirovannoy-s-ekspressiey-pgp>
3. Куничан А.Д., Соколова Г.Б., Сеницын М.В. и др. Влияние глутоксима на рост лекарственно-резистентных микобактерий туберкулеза и на активность основных противотуберкулезных препаратов в культуре легочной ткани. *Большой целевой журнал о туберкулезе*. 2002; 15: 22–24.
4. Сеницын М.В., Богдельникова И.В., Перельман М.И. Глутоксим – 10 лет во фтизиатрии (опыт применения при лечении туберкулеза). *Туберкулез и болезни легких*. 2010; 87 (10): 3–9.

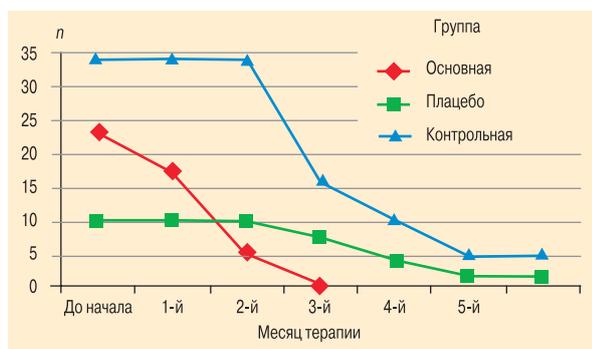


Рис. 3. Сроки прекращения бактериовыделения в группах
Figure 3. Time to sputum conversion in the groups

5. Фещенко Ю.И., Ишук С.Г., Матвиенко Ю.А. Терапевтические возможности инновационного иммуномодулятора в пульмонологии и фтизиатрии. *Український пульмонологічний журнал*. 2012; (3): 50–54.
 6. Шальмин А.С., Ясинский Р.Н., Растворов А.А. и др. Эффективность лечения ВИЧ/СПИД-ассоциированного впервые диагностированного туберкулеза легких с использованием апротинина, глутоксима и лазеротерапии. *Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция*. 2014; 2 (17): 25–30.
 7. Маничева О.А., Соловьева Н.С., Антонов В.Г. и др. Влияние глутоксима на антимикробную активность изониазида в отношении лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; 91 (9): 89–96.
- Поступила 15.05.18
- ## References
1. Vasil'eva I.A., Aksenova V.A., Ergeshov A.E. et al. [Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Tuberculosis]. Moscow – Tver': Triada; 2014. Available at: http://roftb.ru/netcat_files/doks/protokol1.pdf (in Russian).
 2. Bogush T.A., Dudko E.A., Bogush E.A. et al. [Glutoxim s an inhibitor of multiple drug resistance phenotype associated with Pgp expression]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2010; 55 (5-6): 18–23. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/glutoksim-kak-ingibitor-fenotipa-mnozhestvennoy-lekarstvennoy-rezistentnosti-assotsirovannoy-s-ekspressiey-ppg> (in Russian).
 3. Kunichan A.D., Sokolova G.B., Sinitsyn M.V. et al. [An impact of Glutoxim on the growth of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and activity of main anti-tuberculosis agents in lung tissue culture]. *Bol'shoy tselevoy zhurnal o tuberkuleze*. 2002; 15: 22–24 (in Russian).
 4. Sinitsyn M.V., Bogadel'nikova I.V., Perel'man M.I. [Glutoxim: 10 years in phthisiology (experience in treatment of tuberculosis)]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2010; 87 (10): 3–9 (in Russian).
 5. Feshchenko Yu.I., Ishchuk S.G., Matvienko Yu.A. [Therapeutic effects of a novel immunomodulator in pulmonology and phthisiology]. *Ukrai'ns'kyj pul'monologichnyy zhurnal*. 2012; (3): 50–54 (in Russian).
 6. Shal'min A.S., Yasinskiy R.N., Rastvorov A.A. et al. [Efficacy of aprotinin, Glutoxim and laser in newly diagnosed HIV/AIDS-associated pulmonary tuberculosis]. *Tuberkulez, legochnye bolezni, VICH-infektsiya*. 2014; 2 (17): 25–30 (in Russian).
 7. Manicheva O.A., Solov'eva N.S., Antonov V.G. et al. [An impact of Glutoxim on antimicrobial activity of isoniazid against drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; 91 (9): 89–96 (in Russian).

Received May 15, 2018

Клиническое, инструментальное и фармакологическое сопоставление больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики

И.Ю.Визель^{1,4}, И.Н.Салахова¹, А.Р.Вафина¹, А.А.Визель¹, Н.М.Рахматуллина², Э.З.Кудрявцева³, Г.Р.Шакирова¹

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49;
- 2 – Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36;
- 3 – Государственное автономное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 16 г. Казани»: 4200039, Казань, ул. Гагарина, 121;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Федерального агентства научных организаций: 107564, Москва, Язская аллея, 2

Информация об авторах

Визель Ирина Юрьевна – д. м. н., доцент кафедры физиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Федерального агентства научных организаций; тел.: (917) 903-91-13; e-mail: tatpulmo@mail.ru

Салахова Ирина Николаевна – аспирант кафедры физиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (937) 283-32-25; e-mail: iboroznova@gmail.com

Вафина Аделя Рустемовна – аспирант кафедры физиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (960) 054-03-64; e-mail: adelyavafina@gmail.com

Визель Александр Андреевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru orcid.org/0000-0001-5028-5276; SPIN-kod: 5918-5465; Author ID: 195447

Рахматуллина Наиля Марсовна – к. м. н., доцент, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии Казанской государственной медицинской академии – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 342-99-12; e-mail: nailia.rakhmatullina@gmail.com

Кудрявцева Эльвира Зуферовна – заведующая пульмонологическим отделением Государственного автономного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 16 г. Казани»; тел.: (917) 269-68-88; e-mail: elk-a@mail.ru

Шакирова Гульназ Ринатовна – к. м. н., ассистент кафедры физиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (917) 884-30-39; e-mail: adeleashakirova@mail.ru

Резюме

Целью данного исследования явилась сравнительная оценка демографических, клинических, функциональных и лабораторных данных, характера терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА), обратившихся за медицинской помощью в лечебные учреждения Казани. **Материал и методы.** Обследованы пациенты ($n = 383$) с ХОБЛ ($n = 153$; возраст – 33 года – 89 лет) и БА ($n = 229$; возраст – 18–87 лет). Предметом оценки явилось состояние больных, частота обострений, данные спирометрии, лечение и комплаентность в течение последнего года. **Результаты.** Различия пациентов с ХОБЛ и БА заключались в преобладании мужчин (98,7 % vs 1,3 %; $p < 0,001$), более старшем возрасте ($64,1 \pm 0,7$ года vs $55,4 \pm 0,9$ года; $p < 0,01$) и высоком индексе курения соответственно. У больных ХОБЛ чаще встречались ишемическая болезнь сердца (39,0 % vs 25,3 %; $p < 0,010$) и хроническая сердечная недостаточность (35,7 % vs 17,5 %; $p < 0,001$); при БА чаще отмечались риниты (42,4 % vs 3,9 %; $p < 0,001$), хроническая болезнь почек (13,1 % vs 4,5 %; $p < 0,001$) и в 5 раз чаще – отягощенный аллергологический анамнез. У 77,3 % больных ХОБЛ утренние нарушения состояния здоровья оказывали влияние на дневную активность (при БА – в 66,8 % случаев; $p < 0,05$). В целом сниженная активность в течение дня наблюдалась у 55,2 % пациентов с ХОБЛ и 12,7 % больных БА ($p < 0,05$). Избыточное применение короткодействующих бронхолитических препаратов (КДБП) отмечалось ночью: в 89,6 % случаев – при ХОБЛ и в 70,7 % – при БА ($p < 0,001$), тогда как по остальным признакам лечение соответствовало клиническим рекомендациям по каждой из нозологий. Установлено, что наиболее удобным устройством доставки препаратов для больных ХОБЛ являлись дозированные аэрозольные, при БА – дозированные порошковые ингаляторы. Комплаентность при БА была достоверно выше, чем при ХОБЛ (57,2 % vs 27,8 % соответственно; $p < 0,001$). При применении фиксированных комбинаций и монотерапии ингаляционными глюкокортикостероидами / длительно действующими β_2 -адреномиметиками либо различных средств доставки у больных ХОБЛ и БА уровень комплаентности не различался. **Заключение.** По результатам исследования показано, что при ХОБЛ и БА наблюдается достаточно признаков, позволяющих различать их на уровне врача первичного звена здравоохранения. Среди выявленных проблем, требующих коррекции, установлены избыточное потребление КДБП и низкая комплаентность пациентов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, диагностика, лечения, реальная клиническая практика.

Для цитирования: Визель И.Ю., Салахова И.Н., Вафина А.Р., Визель А.А., Рахматуллина Н.М., Кудрявцева Э.З., Шакирова Г.Р. Клиническое, инструментальное и фармакологическое сопоставление больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики. *Пульмонология*. 2019; 29 (4): 448–455. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-448-455

Clinical, instrumental and pharmacological comparisons of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma in real clinical practice

Irina Yu. Vigel'^{1,4}, Irina N. Salakhova¹, Adelya R. Vafina¹, Aleksandr A. Vigel'¹, Nailiya M. Rakhmatullina², El'vira Z. Kudryavtseva³, Gul'naz R. Shakirova¹

1 – Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Butlerova 49, Kazan', 420012, Tatarstan Republic, Russia;

2 – Kazan' State Medical Academy, a Branch Campus of Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Butlerova 36, Kazan', 420012, Tatarstan Republic, Russia;

3 – Kazan' City Outpatient Clinic No.16: ul. Gagarina 121, Kazan', 4200039, Tatarstan Republic, Russia;

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

Author information

Irina Yu. Vigel', Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Researcher, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (917) 903-91-13; e-mail: tatpulmo@mail.ru

Irina N. Salakhova, Postgraduate Student, Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (937) 283-32-25; e-mail: iboroznova@gmail.com

Adelya R. Vafina, Postgraduate Student, Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (960) 054-03-64; e-mail: adelyavafina@gmail.com

Aleksandr A. Vigel', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; 987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru orcid.org/0000-0001-5028-5276; SPIN-kod: 5918-5465; Author ID: 195447

Nailiya M. Rakhmatullina, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Head of Department of Allergology and Immunology, Kazan' State Medical Academy, a Branch Campus of Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 342-99-12; e-mail: nailia.rakhmatullina@gmail.com

El'vira Z. Kudryavtseva, Head of Department of Pulmonology, Kazan' City Outpatient Clinic No.16; tel.: (917) 269-68-88; e-mail: elk-a@mail.ru
Gul'naz R. Shakirova, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (917) 884-30-39; e-mail: adeleashakirova@mail.ru

Gul'naz R. Shakirova, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (917) 884-30-39; e-mail: adeleashakirova@mail.ru

Abstract

The objective of this study was to compare demographic, clinical, functional, laboratory data, and therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma who seek for medical aid at medical institutions of Kazan'. **Methods.** The study involved 153 patients with COPD aged 33 to 89 years and 229 patients with asthma aged 18 to 87 years. Clinical status, rate of exacerbations, spirometric data, treatment and compliance during the previous year were analyzed. Statistical analysis was performed using the SPSS-18 software. **Results.** COPD patients were older (64.1 ± 0.7 vs 55.4 ± 0.9 years in asthma patients; $p < 0.01$), more often were males (98.7% vs 1.3%, $p < 0.001$) and smokers. Coronary heart disease (39.0% vs 25.3%; $p < 0.010$) and chronic heart failure (35.7% vs 17.5%; $p < 0.001$) were more common in patients with COPD, while rhinitis (42.4% vs 3.9%; $p < 0.001$) and chronic kidney disease (13.1% vs 4.5%; $p < 0.001$) were more common in asthma patients. Allergic disease was 5-fold more often in asthma patients. Morning symptoms affected daily activity in 77.3% of COPD patients compared to 66.8% of asthma patients ($p < 0.05$). Generally, daytime activity was impaired in 55.2% of patients with COPD and in 12.7% of patients with asthma ($p < 0.05$). Excessive use of short-acting bronchodilators was noted at nighttime in 89.6% with COPD and 70.7% with asthma ($p < 0.001$). Other treatment was in line with guidelines for each the disease. The most convenient inhalational drug delivery device for COPD patients was a metered dosed inhaler, while patients with asthma preferred dry powder inhalers. Compliance of asthma patients was significantly higher than that of COPD patients (57.2% vs 27.8%; $p < 0.001$). The level of compliance did not change while fixed and free combinations of ICS and LABA or different inhalational devices were used in patients with COPD or asthma. **Conclusion.** There is a number of clinical signs to distinguish COPD and asthma quite easily in primary care facilities. Excessive use of short-acting bronchodilators and a low compliance of patients are issues requiring to be improved.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, asthma, diagnosis, treatment, real clinical practice.

For citation: Vigel' I.Yu., Salakhova I.N., Vafina A.R., Vigel' A.A., Rakhmatullina N.M., Kudryavtseva E.Z., Shakirova G.R. Clinical, instrumental and pharmacological comparisons of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma in real clinical practice. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (4): 448–455 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-448-455

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) являются распространенными хроническими заболеваниями органов дыхания, при которых ведущим синдромом является нарушение бронхиальной проходимости. Распространенность этих заболеваний растет, однако несмотря на существенный прогресс в диагностике и лечении, вследствие снижения трудоспособности и инвалидизации при ХОБЛ и БА требуются значительные расходы системы здравоохранения [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ХОБЛ в мире страдают 328 млн человек, или 1 % населения [3]. Среди лиц старше 40 лет доля ХОБЛ возрастает до 8–10 % [4]. По данным одно-

выборки жителей Санкт-Петербурга в возрасте от 35 до 70 лет RESPECT с проведением спирометрии, в Российской Федерации распространенность ХОБЛ составила 7,6 % (15,7 % мужчин; 4,1 % женщин) [5]. Особое место стали занимать многоцентровые исследования в условиях реальной клинической практики, такие как [6] (недавно проведенное исследование с участием больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения).

Распространенность БА в странах Северной Европы за последние 20 лет увеличилась с 4,5 до 8,3 % [7]. По данным Республиканского информационно-аналитического центра Министерства здравоохранения Республики Татарстан, в 2017 г. в республике заболеваемость ХОБЛ и БА

составляла 456,5 и 80,0, а болезненность – 1 665,4 и 958,8 на 100 тыс. населения соответственно. По мнению одного из ведущих международных экспертов *Martin Partridge*, проведение сравнительных исследований этих заболеваний способствует не только совершенствованию дифференциальной диагностики, но и лучшему пониманию этих больных, приоритетов в лечении, укреплению сотрудничества с медицинскими работниками [8], делает актуальным активное изучение популяций больных ХОБЛ и БА для оценки реальной ситуации, выявления существующих проблем и путей их устранения.

Целью данного исследования явилась сравнительная оценка демографических, клинических, функциональных и лабораторных данных, характера терапии у больных ХОБЛ и БА, обратившихся за медицинской помощью в лечебные учреждения Казани.

Материалы и методы

Проведено неинтервенционное наблюдательное проспективное исследование.

Опрос, физикальные и функциональные исследования проводились соавторами статьи, а лабораторные данные почерпнуты из медицинской документации. Использовались окончательные клинические диагнозы, установленные после консультаций пульмонолога или аллерголога, работающих в специализированных отделениях или центрах Казани. Больные включались в исследование по мере их обращения или госпитализации в медицинские учреждения без отбора по тяжести или обострениям. Критерием включения являлось наличие диагнозов ХОБЛ или БА, критерием исключения – сочетание ХОБЛ и БА, а также другие заболевания органов дыхания. По каждой нозологии сопоставлялись данные исследований. Спирометрия проводилась при помощи спирометра *Spirobank* с обработкой и хранением данных в программе *WinSpiro Pro* (MIR, Италия). Комплаентность больных оценивалась с помощью специального вопросника [9].

База данных создавалась и заполнялась в таблицах программы SPSS-18, при помощи которой проводилась статистическая обработка. Рассчитывались средние величины, ошибка средней и стандартное отклонение. Достоверность оценивалась для 2 несвязанных вариантов и сравнения частот 2 явлений.

Результаты и обсуждение

Обследованы больные ($n = 382$) ХОБЛ ($n = 153$) в возрасте от 40 до 89 лет и БА ($n = 229$) в возрасте от 18 до 87 лет. Сравнительная характеристика больных представлена в табл. 1.

Предметом оценки явилось состояние больных, частота обострений, терапия в течение последнего года.

Данные анамнеза. Никогда не курили только 2,5 % больных ХОБЛ, тогда как среди больных БА таковых было 85,6 % ($p < 0,001$). Доля употребляющих алко-

Таблица 1
Сравнительная характеристика больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой
Table 1
Comparison of patients with chronic obstructive pulmonary disease and with bronchial asthma

Параметр	ХОБЛ ($n = 153$)	БА ($n = 229$)	p
Пол, %:			
• мужчины	98,7	1,3	$< 0,001$
• женщины	33,6	66,4	
Возраст, годы	$64,1 \pm 0,7$	$55,4 \pm 0,9$	
Среднее значение возраста	8,6	14,3	
Масса тела, кг	$74,7 \pm 1,29$	$75,2 \pm 1,1$	$> 0,1$
Среднее значение массы тела	16,1	16,0	
ИМТ, кг / м²	$26,0 \pm 0,4$	$27,9 \pm 0,4$	$> 0,1$
Среднее значение ИМТ	5,3	6,0	
Показатель ИМТ, %			
• низкий	6,5	4,4	$> 0,1$
• нормальный	43,5	29,3	$< 0,05$
• высокий	50,0	66,4	$< 0,01$
Число обострений в год	$2,09 \pm 0,17$	$3,07 \pm 0,26$	$> 0,1$
Среднее значение числа обострений	2,15	3,86	
Доля больных с числом обострений в год, %:			
• ≥ 2	40,3	53,3	$< 0,05$
• 1	42,3	19,6	$< 0,001$
• без обострений	8,4	27,1	$< 0,001$
Число госпитализаций в течение года	$1,48 \pm 0,11$	$1,01 \pm 0,08$	$> 0,1$
Среднее значение числа госпитализаций	1,39	1,21	
Доля больных без госпитализаций, %	26,0	40,2	$< 0,05$
Место обследования и наблюдения, %:			
• пульмонологическое отделение стационара	94,8	86,5	$< 0,05$
• многопрофильное учреждение	5,2	0,4	
• аллергологический центр	0	13,1	–
• стационар	64,3	43,7	$< 0,001$
• амбулаторно	35,7	56,3	

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; ИМТ – индекс массы тела.

голь составила 79,6 % vs 35,4 % соответственно ($p < 0,01$), при этом регулярно употребляющих алкоголь – 29,1 % vs 3,1 % ($p < 0,001$). В случае БА в 5 раз чаще выявлялся отягощенный аллергологический анамнез (52,8 % vs 8,5 %; $p < 0,001$).

По средним значениям числа обострений в течение 1 года больные не различались, однако при ХОБЛ хотя бы 1 обострение наблюдалось в 91,7 % случаев, а при БА – в 72,9 % ($p < 0,001$). Если по частоте вакцинации против пневмококковой инфекции пациенты не различались (11,8 % vs 9,6 %), то в группе ХОБЛ число вакцинированных от гриппа преобладало (32,6 % vs 17,9 %; $p < 0,001$).

Достоверно чаще у больных ХОБЛ отмечались такие патологии, как ишемическая болезнь сердца

(39,1 % vs 25,3 %; $p < 0,010$) и хроническая сердечная недостаточность (35,8 % vs 17,5 %; $p < 0,001$). При БА чаще отмечались риниты (42,4 % vs 3,8 %; $p < 0,001$) и хроническая болезнь почек (13,1 % vs 4,4 %; $p < 0,001$). В то же время по таким заболеваниям, как гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, сахарный диабет, аденома предстательной железы и в целом по частоте всех сопутствующих заболеваний различий не установлено.

Сопоставление жалоб представлено на рис. 1. У больных ХОБЛ чаще отмечались жалобы на кашель с мокротой, хуже всего они чувствовали себя утром, в 77,3 % случаев утренние нарушения состояния здоровья оказывали влияние на дневную активность (при БА – 66,8 %; $p < 0,05$). В целом активность в течение дня была снижена у 55,2 % больных ХОБЛ и 12,7 % лиц с БА ($p < 0,05$).

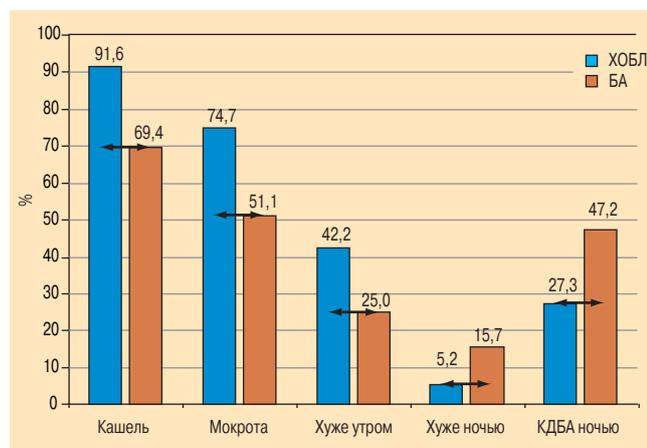


Рис. 1. Частота жалоб у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой (все различия достоверны) Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма.

Figure 1. Frequencies of symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma (all differences are statistically significant)

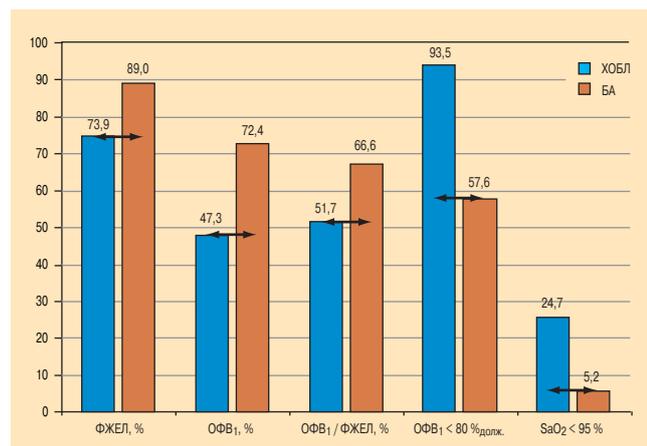


Рис. 2. Параметры спирометрии форсированного выдоха и насыщения крови кислородом у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой (все различия достоверны) Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного в выдоха за 1-ю секунду; SaO₂ – насыщение артериальной крови кислородом.

Figure 2. Findings of forced spirometry and oxygen blood saturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma (all differences are statistically significant)

В случае БА выявлено больше пациентов, у которых состояние ухудшалось в ночное время, они чаще использовали ночью короткодействующие бронхолитические препараты (КДБП).

Лабораторные и функциональные исследования. По доле лимфоцитов и моноцитов в лейкоцитарной формуле больные ХОБЛ и БА не различались (24,3 ± 0,7 % vs 26,3 ± 0,7 %; 6,9 ± 0,3 % vs 6,7 ± 0,3 % соответственно). Эозинофилия периферической крови чаще отмечалась в случае БА – 19,7 % vs 5,7 % ($p < 0,001$). Достоверной была разница в абсолютном количестве эозинофилов – 222 ± 22 в 1 мл vs 116 ± 14 в 1 мкл ($p < 0,001$), хотя в лейкоцитарной формуле эти различия расценивались в качестве тенденции – 2,9 ± 0,3 % vs 1,5 ± 0,1 % ($p > 0,05$).

Параметры спирометрии представлены на рис. 2.

Установлено, что показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁, % долж.) и их соотношение при ХОБЛ были достоверно ниже. Доля больных со сниженными показателями ОФВ₁ и насыщения артериальной крови кислородом (SaO₂) также была выше при ХОБЛ, чем при БА. Положительная проба с бронхолитическим препаратом выявлена в 46,9 % случаев БА и только в 19,4 % – ХОБЛ ($p < 0,01$).

Характеристика проводимой терапии. КДБП назначались в 89,6 % случаев ХОБЛ и 70,7 % – БА ($p < 0,001$) (рис. 3).

В большинстве случаев все больные получали комбинацию фенотерол / ипратропий, но чаще (76,7 %) при ХОБЛ, чем при БА (55,5 %; $p < 0,001$).

Частота применения препаратов длительного действия отражена на рис. 4.

Частота назначения базисной терапии у больных ХОБЛ и БА различалась по всем позициям, кроме длительно действующих β₂-адреномиметиков (ДДБА), которые наиболее часто назначались в комплексной терапии или в виде монотерапии. Столь же часто (66,8 %) при БА применялись комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) / ДДБА, но реже – при ХОБЛ (53,7 %). Длительно действующие антихолинергические препараты больные ХОБЛ получали в 6 раз чаще, чем в случае БА. Двойная бронходилатация проводилась только при ХОБЛ (14,9 %).

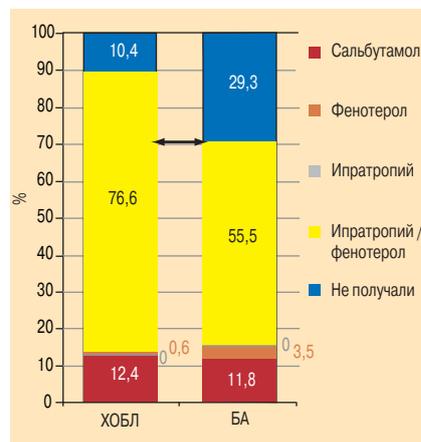


Рис. 3. Частота назначения короткодействующих бронхолитических препаратов больным хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой Figure 3. Frequency of administration of short-acting bronchodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma

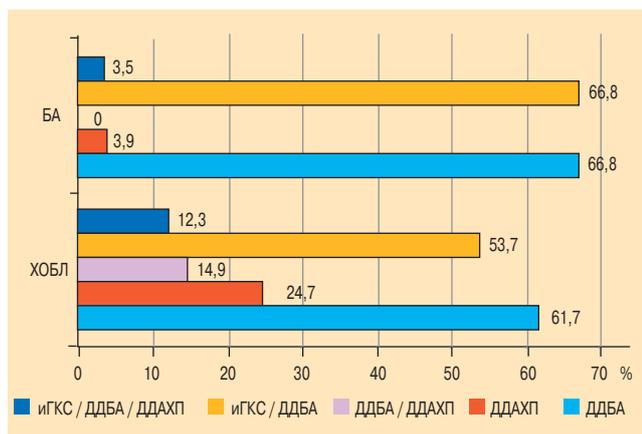


Рис. 4. Частота применения препаратов длительного действия у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой
Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДДБА – длительно действующие β₂-адреномиметики; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.
Figure 4. Frequency of administration of long-acting bronchodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma

Среди комбинаций иГКС / ДДБА чаще всего применялось сочетание будесонида с формотеролом (41,6 % – при ХОБЛ и 47,2 % – при БА; $p > 0,1$), а комбинация флутиказон / салметерол достоверно чаще наблюдалась при лечении БА – 19,2 % vs 11,0 % ($p < 0,05$).

Доля получавших иГКС (при любых их сочетаниях с другими препаратами), составляла 53,8 % при ХОБЛ и 76,4 % при БА ($p < 0,001$). Больным ХОБЛ, не получавшим иГКС, назначались КДБП, длительно действующие бронхолитические препараты и их сочетания. Пациентам с БА, не получавшим иГКС, назначались только КДБП по потребности.

Применявшиеся сочетания препаратов разных групп приведены в табл. 2, из которой следует, что пациенты с ХОБЛ получали 18 вариантов сочетаний препаратов, а больные БА – 14.

Среди больных ХОБЛ и БА < 1/2 не умели пользоваться своими ингаляторами, в дальнейшем у > 50 % этих пациентов техника ингаляций контролировалась медицинскими работниками (рис. 5). Однократный контроль техники ингаляций после обучения в 2 раза чаще отмечался у больных БА. Последующий регулярный контроль чаще отмечался при ХОБЛ, но значения эти были очень низкими.

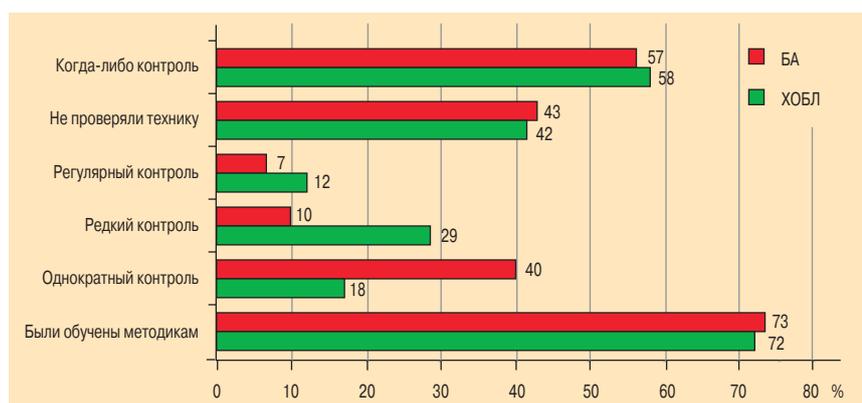


Рис. 5. Частота случаев обучения больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой технике ингаляций и последующего контроля
Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.
Figure 5. Frequency of inhaler technique education with subsequent reassessment in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma

Таблица 2
Частота применения комбинаций препаратов у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой; %
Table 2
Frequency of combined therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma; %

Параметр	ХОБЛ (n = 153)	БА (n = 229)	p
Ничего не получали	0	14	–
Получали только:			
• КДБП	28,8	9,6	< 0,001
• ДДБА	0,6	0	–
• ДДАХП	1,9	0	–
• иГКС	0	2,6	–
КДБП + муколитический препарат	1,9	1,7	> 0,1
КДБП + иГКС	0,6	4,4	< 0,05
КДБП + ДДАХП	5,3	0	–
КДБП + ДДБА + ДДАХП	3,2	0	–
КДБП + ДДАХП + муколитический препарат	1,3	0,4	> 0,1
КДБП + ДДБА + муколитический препарат	0,6	0,4	–
КДБП + ДДБА + иГКС	31,6	23,6	> 0,1
КДБП + ДДБА + иГКС + муколитический препарат	5,2	10,9	> 0,05
КДБП + ДДБА + иГКС + ДДАХП	9,7	0	–
КДБП + ДДБА + иГКС + сГКС	0	3,5	–
КДБП + ДДАХП + иГКС	0,6	0	–
КДБП + ДДБА + ДДАХП + иГКС + муколитический препарат	1,3	2,2	> 0,1
КДБП + ДДБА + иГКС + сГКС + муколитический препарат	0,6	2,2	–
ДДБА + иГКС	1,3	22,3	< 0,001
ДДБА + ДДАХП	1,3	0	0
ДДБА + ДДАХП + иГКС	3	0,4	> 0,05
ДДБА + иГКС + сГКС	0	1,7	–

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; КДБП – короткодействующие бронхолитические препараты; ДДБА – длительно действующие β₂-адреномиметики, ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; иГКС – ингаляционные, сГКС – системные глюкокортикостероиды.

Отношение пациентов к назначенной терапии. На вопрос: «Какой тип лекарственных средств дает наибольшее облегчение Вашего состояния?» больные ХОБЛ чаще всего называли КДБП (39,6 % vs 13,5 % при БА; $p < 0,001$). Бронхолитические препараты длительного действия выбрали 13 % пациентов с ХОБЛ и 0,4 % лиц с БА ($p < 0,001$). В случае БА чаще всего предпочтение отдавалось сочета-

нию иГКС / ДДБА (53,7 % vs 22,7 % – при ХОБЛ; $p < 0,001$).

Наиболее удобным устройством доставки препаратов больные ХОБЛ чаще всего называли дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ) (39 % vs 20,1 % – при БА; $p < 0,001$). В случае БА предпочтение отдавалось дозированным порошковым ингаляторам (ДПИ) (39,7 % vs 18,8 % – при ХОБЛ; $p < 0,001$).

При ответе на вопрос о том, как часто пациент предпочел бы пользоваться ингаляторами, 39,6 % больных ХОБЛ и 32,8 % больных БА предпочли 1 ингаляцию в сутки, а 2 раза в сутки – 30,5 и 31,9 % респондентов соответственно. В то же время 52,6 % пациентов с ХОБЛ хотели бы применять только препараты по мере необходимости, ситуационно, а среди лиц с БА так же ответили только 28 % ($p < 0,001$).

В случае БА установлена достоверно более высокая комплаентность, чем при ХОБЛ (57,2 % vs 27,8 %; $p < 0,001$) соответственно. Наиболее часто назначенный препарат забывали ингалировать пациенты с ХОБЛ (63 % vs 34,5 % при БА; $p < 0,001$).

В рамках исследования предпринята также попытка оценить факторы, оказавшие влияние на уровень терапевтического сотрудничества. Так, при применении фиксированных и раздельной комбинации иГКС / ДДБА у больных ХОБЛ уровень комплаентности не различался – 31,6 и 32,6 % соответственно; у больных БА эти значения составили 53,0 и 47,2 %. При использовании многодозных ДПИ, капсульных ДПИ и ДАИ у больных ХОБЛ уровни комплаентности не различались и составляли 33,3, 31,1 и 33,3 %, а у больных БА были 53,8, 47,4 и 33,3 % соответственно, т. е. терапевтическое сотрудничество было в большей степени характеристикой нозологии, а не средства доставки.

При сравнении больных с разной частотой обострений получен парадоксальный результат. В случае БА степень сотрудничества с врачами была выше у больных с редкими (0–1 в год) обострениями по сравнению с частыми (≥ 2 в год; $p < 0,001$) обострениями – 72,9 % vs 43,4 % соответственно; при ХОБЛ, наоборот, в случае частых обострений пациенты были более привержены лечению (35,1 %) по сравнению с таковым при редких (20,8 %) обострениях. Это объясняется тем, что пациенты с ХОБЛ, которым необходима регулярная терапия, отдают предпочтение лечению по требованию.

По данным исследования показаны существенные различия обоих указанных хронических бронхообструктивных заболеваний как по клиническим проявлениям, прежде всего по социально-демографическому статусу, так и по лечению. Больные ХОБЛ были старше, среди них преобладали мужчины, в 6 раз больше курильщики и 2 раза больше употреблявших алкоголь. Результаты работы согласуются с большим международным исследованием с участием больных БА ($n = 1\,022$, большинство из них – женского пола) и ХОБЛ ($n = 719$), в котором пациенты с БА были достоверно моложе, более обра-

зованными, в 2 раза реже курили по сравнению с таковыми характеристиками при ХОБЛ [8].

По времени суток наихудшего самочувствия пациенты различались следующим образом: при БА – в ночное время, а при ХОБЛ – после пробуждения. Важнейшей проблемой у больных ХОБЛ являлся кашель (на 18,9 % чаще) тогда как одышка наблюдалась в 4 из 5 случаев при каждом из заболеваний. При ХОБЛ достоверно чаще отмечалось ограничение активности в дневное время, преимущественно вследствие плохого состояния в утренние часы.

Атопический фенотип у больных БА установлен только у каждого 2-го пациента (при ХОБЛ у каждого 12-го), а эозинофилия – у каждого 5-го пациента (при ХОБЛ у каждого 20-го), что говорит о гетерогенности обследованной группы больных БА.

Отмечены также различия, касающиеся коморбидности: при ХОБЛ чаще наблюдалась сердечно-сосудистая патология, а при БА – патология почек.

Полученные данные о более выраженных нарушениях параметров спирографии у больных ХОБЛ согласуются с результатами работы [10], проведенной в Японии. При использовании метода форсированных осцилляций показано, что в случае ХОБЛ резистентность дыхательных путей выше, чем при БА. При сравнении больных ХОБЛ и БА с наличием ограничения воздушного потока показано, что среди пациентов с ХОБЛ было больше мужчин, отмечены также более высокие показатели остаточного объема легких и сниженный ответ на бронхолитический препарат, чем в случае БА. По данным рентгеновской компьютерной томографии высокого разрешения при ХОБЛ показано в 2 раза более частое утолщение стенок бронхов, что при БА. В то же время достоверной разницы по частоте эозинофилии крови не отмечено [11]. Результаты указанного исследования японских ученых были не полностью сопоставимы с полученными в настоящей работе, поскольку отбирались только больные с наличием бронхообструктивного синдрома.

Отношение врачей к пациентам с этими двумя заболеваниями не различалось, о чем можно судить и по отсутствию различий в частоте случаев обучения технике ингаляций (достаточно высокой), и по одинаково низкому уровню регулярного контроля над использованием ингаляторов.

Различия схем терапии соответствовали рекомендациям по каждой из нозологий. Так, больными БА достоверно чаще использовались иГКС. Однако иГКС / ДДБА при БА применялись только на 13,1 % чаще, чем при ХОБЛ. В то же время применение этой комбинации без сочетания с другими видами фармакотерапии отмечены при БА в 17 раз чаще, чем при ХОБЛ. Монотерапия КДБП проводилась в 3 раза чаще при ХОБЛ, чем при БА. К негативным фактам можно отнести высокую частоту применения КДБП одновременно с другими видами терапии при обоих заболеваниях, но на 18,9 % чаще – при ХОБЛ. Проблема избыточного применения КДБП ранее отмечена в зарубежном многоцент-

ровом исследовании, в котором среди больных БА ($n = 3\ 415$), получавших ИГКС / ДДБА, 74 % продолжали получать КДБП [12]. Результаты данной работы также согласованы с таковыми ранее упомянутого международного исследования [8]: регулярное лечение чаще получали лица с ХОБЛ, тогда как в некоторых случаях больные БА не получали никакой фармакотерапии. Представляет также интерес ранее не описанный факт различий предпочтений больных при выборе устройств доставки препаратов: ДАИ – при ХОБЛ и ДПИ – при БА.

В силу более высокого уровня терапевтического сотрудничества больные БА лучше понимали свою болезнь и предпочитали базисную терапию ситуационной. Более высокая комплаентность при БА сопровождалась более редкими обострениями, что подтверждается данными европейских исследований, согласно которым, привержены назначенной терапии оказались только 55,4 % больных БА и 35 % пациентов с ХОБЛ [8].

Заключение

Таким образом, по данным исследования показано, что 2 бронхообструктивных заболевания имеют достаточно признаков, позволяющих различать их на уровне первичного звена практического здравоохранения. Объем исследований и проводимая терапия в большинстве случаев соответствовала принятым в России клиническим рекомендациям, а основным выявленным недостатком являлось избыточное применение КДБП и низкая комплаентность пациентов. При этом медицинским работникам рекомендуется не только проводить обучение всех больных ХОБЛ и БА, но и обеспечивать регулярный контроль техники использования ими ингаляционных устройств.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Спонсорское финансирование отсутствует.

Благодарности

Авторы выражают благодарность администрации Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Государственного автономного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 16» и Государственного автономного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 7» Казани за поддержку в проведении исследования.

Conflict of interest

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

Acknowledgements

The authors thank the authorities of Tatarstan Republic Teaching Hospital, Kazan' City Outpatient Clinic No.16 and Kazan' City Teaching Hospital No.7 for the assistance in conducting this study.

Литература

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. <http://www.ginasthma.org/gina-reports/>
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease:

- 2019 Report. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
3. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., Lozano R. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2163–2196. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
4. Barrecheguren M., González C., Miravittles M. What have we learned from observational studies and clinical trials of mild to moderate COPD? *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 177. DOI: 10.1186/s12931-018-0882-0.
5. Похазникова М.А., Лебедев А.К., Андреева Е.А. и др. Распространенность хронической обструктивной болезни легких по данным спирометрического исследования среди жителей Санкт-Петербурга. *Вестник современной клинической медицины*. 2016; 9 (5): 35–40.
6. 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 CLOUD. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 411–423. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-411-423.
7. Janson C., Johannessen A., Franklin K. et al. Change in the prevalence asthma, rhinitis and respiratory symptom over a 20 year period: associations to year of birth, life style and sleep related symptoms. *BMC Pulm. Med.* 2018; 18 (1): 152. DOI: 10.1186/s12890-018-0690-9.
8. Partridge M.R., Dal Negro R.W., Olivieri D. Understanding patients with asthma and COPD: insights from a European study. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20 (3): 315–323. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00056.
9. Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д. и др. Отечественный опросник приверженности терапии: апробация и применение в амбулаторной практике. *Системные гипертензии*. 2014; 11 (2): 13–16.
10. Kamada T., Kaneko M., Tomioka H. Comparison of respiratory system impedance in asthma and COPD: A prospective observational study. *Respirology*. 2018; 23 (5): 478–484. DOI: 10.1111/resp.13240.
11. Kitaguchi Y., Yasuo M., Hanaoka M. Comparison of pulmonary function in patients with COPD, asthma-COPD overlap syndrome, and asthma with airflow limitation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 991–997. DOI: 10.2147/COPD.S105988.
12. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm. Med.* 2006; 6: 13. DOI: 10.1186/1471-2466-6-13.

Поступила 08.11.18

References

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. <http://www.ginasthma.org/gina-reports/>
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2019 Report. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
3. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., Lozano R. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global

- Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2163–2196. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
4. Barrecheuren M., González C., Miravittles M. What have we learned from observational studies and clinical trials of mild to moderate COPD? *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 177. DOI: 10.1186/s12931-018-0882-0.
 5. Pokhaznikova M.A., Lebedev A.K., Andreeva E.A. et al. [Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease according to spirometry in citizens of Saint Petersburg]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2016; 9 (5): 35–40 (in Russian).
 6. Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Ezhov A.V. et al. [Therapeutic approaches to acute exacerbation of COPD in Russian Federation: results of NIS CLOUD multicenter non-interventional observational study]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (4): 411–423. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-411-423 (in Russian).
 7. Janson C., Johannessen A., Franklin K. et al. Change in the prevalence asthma, rhinitis and respiratory symptom over a 20 year period: associations to year of birth, life style and sleep related symptoms. *BMC Pulm. Med.* 2018; 18 (1): 152. DOI: 10.1186/s12890-018-0690-9.
 8. Partridge M.R., Dal Negro R.W., Olivieri D. Understanding patients with asthma and COPD: insights from a European study. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20 (3): 315–323. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00056.
 9. Fofanova T.V., Ageev F.T., Smirnova M.D. et al. [National questionnaire of adherence to treatment: validation and implementation to ambulatory clinical practice]. *Sistemnye gipertenzii*. 2014; 11 (2): 13–16 (in Russian).
 10. Kamada T., Kaneko M., Tomioka H. Comparison of respiratory system impedance in asthma and COPD: A prospective observational study. *Respirology*. 2018; 23 (5): 478–484. DOI: 10.1111/resp.13240.
 11. Kitaguchi Y., Yasuo M., Hanaoka M. Comparison of pulmonary function in patients with COPD, asthma-COPD overlap syndrome, and asthma with airflow limitation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 991–997. DOI: 10.2147/COPD.S105988.
 12. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm. Med.* 2006; 6: 13. DOI: 10.1186/1471-2466-6-13.

Received November 18, 2018

СИМБИКОРТ® противовоспалительный БРОНХОЛИТИК

ДЫШАТЬ ЛЕГКО В ПРИВЫЧНОМ РИТМЕ ЖИЗНИ**1-7



**СИМБИКОРТ® — ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ БРОНХОЛИТИК
с доказанной клинической эффективностью для ВСЕХ
степеней тяжести бронхиальной астмы (БА). Снижает риски
обострений, учитывая естественную потребность пациентов
быстро купировать симптомы/приступы БА**1-7**



*Только Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза для взрослых и подростков 12 лет и старше. **Снижение рисков обострений бронхиальной астмы в режиме противовоспалительного бронхолитика по потребности с поддерживающей терапией или без нее доказано в крупных международных многоцентровых клинических исследованиях для Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза с включением пациентов легкой, средней и тяжелой степени тяжести бронхиальной астмы. 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза (порошок для ингаляций дозированной) от 11.04.2019. Регистрационное удостоверение: П N013167/01 от 28.09.2011 (непереформовано 26.12.2018). 2. Seberova E, and Andersson A. Respir Med 2000;94(6):607-611; 3. Rabe KF, et al. Lancet 2006;368:744-753; 4. O'Byrne PM et al. N Engl J Med. 2018;378:1866-1876; 5. Bateman ED et al. N Engl J Med. 2018;378:1877-1887; 6. Kuna P et al. Int Clin Pract 2007; 61 (5): 725-736; 7. Bousquet J et al., Respiratory Medicine (2007) 101, 2437-2446.

СИМБИКОРТ® ТУРБУХАЛЕР® (Symbicort Turbuhaler) 160/4,5 мкг/доза СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. Регистрационный номер: П N013167/01 от 28.09.2011 (непереформовано 26.12.2018). Торговое название: Симбикорт® Турбухалер®. Международное непатентованное или группировочное название: будесонид+формотерол. Лекарственная форма: порошок для ингаляций дозированной. Состав: каждая доставленная доза (доза, выходящая из мундштука) содержит в качестве активных веществ будесонид микронизированный 160 мкг и формотерол fumarata дигидрата 4,5 мкг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 730 мкг. **Показания к применению: 160/4,5 мкг/доза.** 1) Бронхиальная астма, для достижения общего контроля заболевания, включая профилактику и облегчение симптомов, и снижение риска обострений. **Симбикорт® Турбухалер® подходит для терапии бронхиальной астмы любой степени тяжести, при целесообразности применения ингаляционных глюкокортикостероидов.** 2) Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), в качестве симптоматической терапии у пациентов с ХОБЛ с постбронхиолитическим ОФВ1 < 70% от должного и с обострениями в анамнезе, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами. Противопоказания: повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемому лактозе, детский возраст до 6-ти лет, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью: туберкулез легких (активная или неактивная форма), грибковые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитом, сахарный диабет, снижение функции коры надпочечников, неконтролируемая гипокалиемия, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, идиопатический гипертрофический субаратальный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (прямое формотерола может вызвать удлинение QTc- интервала). **Способ применения и дозы: Для ингаляционного применения. 160/4,5 мкг/доза. Бронхиальная астма.** Подбор дозы препарата, входящих в состав препарата Симбикорт®, происходит индивидуально и в зависимости от степени тяжести заболевания. Это необходимо учитывать не только при начале лечения комбинированными препаратами, но и при изменении поддерживающей дозы препарата. Пациенты должны находиться под постоянным контролем врача для адекватного подбора дозы препарата Симбикорт® Турбухалер®. Симбикорт® Турбухалер® можно применять в соответствии с различными подходами к терапии: **А. Симбикорт® Турбухалер® для купирования приступов/симптомов с противовоспалительным действием (пациенты с бронхиальной астмой легкой степени тяжести).** В. Симбикорт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов/симптомов с противовоспалительным действием. С. Симбикорт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии (фиксированная доза). А. Симбикорт® Турбухалер® для купирования приступов/симптомов с противовоспалительным действием (пациенты с бронхиальной астмой легкой степени тяжести) Симбикорт® Турбухалер® принимается по требованию для облегчения симптомов бронхиальной астмы при их развитии и для профилактики бронхоконстрикции, вызванной аллергенами или физической нагрузкой (как минимум 12 часов после приема однократной дозы) при обструктивной дыхательной патологии. Пациенту необходимо постоянно иметь при себе Симбикорт® Турбухалер® для облегчения симптомов. Врачу следует обсудить экспозицию аллергена и объем физической нагрузки с пациентом и учитывать их при рекомендации частоты приема препарата. Взрослые и подростки (12 лет и старше): Пациенты должны принимать 1 ингаляцию по требованию при развитии симптомов и для профилактики бронхоконстрикции, вызванной аллергенами или физической нагрузкой, для контроля бронхиальной астмы. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается еще 1 дополнительная ингаляция, но не более 6 ингаляций для купирования 1 приступа. Обычно не требуется более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 в сутки на непродолжительное время. Пациентам, получающим более 8 ингаляций в сутки, рекомендуется обратиться за медицинской помощью для повторной оценки и пересмотра поддерживающей терапии. Требуется тщательный контроль за дозозависимыми побочными эффектами у пациентов, использующих большое количество ингаляций по требованию. Дети до 12 лет: эффективность и безопасность препарата Симбикорт® Турбухалер® для купирования приступов/симптомов с противовоспалительным действием у детей в возрасте до 12 лет не изучены. **В. Симбикорт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов/симптомов с противовоспалительным действием.** При необходимости поддерживающей терапии комбинацией ингаляционного глюкокортикостероида и агониста бета2-адренорецепторов длительного действия, пациент может принимать Симбикорт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии и в дополнение для купирования приступов/симптомов с противовоспалительным действием. Пациенту необходимо постоянно иметь при себе Симбикорт® Турбухалер® для облегчения симптомов. Взрослые и подростки (12 лет и старше): Пациенты должны принимать 1 ингаляцию по требованию при развитии симптомов и для профилактики бронхоконстрикции, вызванной аллергенами или физической нагрузкой. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается еще 1 дополнительная ингаляция, но не более 2 ингаляций для купирования 1 приступа. Пациенты также принимают рекомендованную поддерживающую дозу – 2 ингаляции в сутки, по 1 ингаляции утром и вечером или 2 ингаляции однократно только утром или только вечером. Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживающая доза 2 ингаляции два раза в сутки. Обычно не требуется назначения более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 в сутки на непродолжительное время. Пациентам, получающим более 8 ингаляций в сутки, рекомендуется обратиться за медицинской помощью для повторной оценки и пересмотра поддерживающей терапии. Требуется тщательный контроль за дозозависимыми побочными эффектами у пациентов, использующих большое количество ингаляций по требованию. Дети до 12 лет: Симбикорт® Турбухалер® в качестве поддерживающей ингаляционного глюкокортикостероида и агониста бета2-адренорецепторов длительного действия, пациент может принимать Симбикорт® Турбухалер® в фиксированной суточной дозе и использовать отдельный бронходилататор короткого действия для облегчения симптомов. Взрослые (18 лет и старше): 1 - 2 ингаляции два раза в сутки. При необходимости возможно увеличение дозы до 4-х ингаляций два раза в сутки. Подростки (12-17 лет): 1-2 ингаляции два раза в сутки. Дети в возрасте 6-11 лет: Для детей в возрасте 6-11 лет доступен препарат в меньшей дозировке (80/4,5 мкг/доза). Дети до 6 лет: Симбикорт® Турбухалер® не рекомендован детям до 6 лет. **ХОБЛ.** Взрослые: 2 ингаляции два раза в сутки. Особые группы пациентов: нет необходимости в специальном подборе дозы препарата для пациентов пожилого возраста. Нет данных о применении препарата Симбикорт® у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью. Так как будесонид и формотерол, главным образом, выводятся при участии почечного метаболизма, то у пациентов с тяжелым циррозом печени можно ожидать замедления скорости выведения препарата. Побочное действие: на фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для Б2-адренергических нежелательные явления, как тремор и учащенное сердцебиение; симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. Полную редакцию раздела «Побочное действие» смотрите в полном варианте инструкции. **Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.**

Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Россия 123112 Москва, 1-й Красноармейский проезд, дом 21, стр. 1. Тел: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98 www.astrazeneca.ru На правах рекламы. Номер одобрения: SYM_RU-5777. Дата одобрения: 31.08.2019. Дата истечения: 30.08.2021.

AstraZeneca

Пути улучшения диагностики и лечения больных бронхиальной астмой врачами первичного звена

С.Н.Авдеев¹, З.Р.Айсанов², А.С.Белевский², А.В.Емельянов³, О.М.Курбачева⁴, И.В.Лещенко⁵,
Н.М.Ненашева⁶, Р.С.Фассахов⁷

- 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 «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, корп. 2;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;
- 6 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1;
- 7 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»: 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18

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

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Белевский Андрей Станиславович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Емельянов Александр Викторович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (901) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru

Курбачева Оксана Михайловна – д. м. н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 618-24-60; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Лещенко Игорь Викторович – д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Ненашева Наталья Михайловна – д. м. н., профессор кафедры клинической аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 196-17-86; e-mail: 1444031@gmail.com

Фассахов Рустем Салахович – д. м. н., профессор кафедры фундаментальных основ клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; тел.: (9872) 96-19-28; e-mail: fattus@mail.ru

Резюме

Согласно современным представлениям, бронхиальная астма (БА) – это гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, которые изменяются по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [1]. БА относится к числу наиболее распространенных хронических бронхолегочных нозологий, которые часто встречаются в условиях оказания первичной медицинской помощи. Именно врачи первичного звена (ВПЗ) (терапевты, врачи общей практики, педиатры) являются первыми, к кому пациенты обращаются за медицинской помощью с определенным спектром респираторных симптомов и которые могут заподозрить и диагностировать хронические заболевания, такие как БА, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), аллергический ринит и др. Следует заметить, что существующие на текущий день несвоевременная диагностика и выявление характерных клинических признаков БА на первичном этапе, а также позднее назначение больным противовоспалительной терапии во многом обусловлены недостаточной осведомленностью ВПЗ о критериях диагностики и стандартах лечения БА. В данной статье предложены доступные и удобные в реальной практике алгоритмы диагностики и лечения БА для ВПЗ, разработанные экспертами Российского респираторного общества и Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. Алгоритм терапии пациентов с БА для ВПЗ основан на подходе, при котором учитывается выраженность симптомов у пациентов как с впервые выявленной БА, так и уже получающих противоастматическую терапию. Описанные диагностические инструменты, такие как опросник для верификации БА, а также признаки, подтверждающие БА и алгоритм дифференциальной диагностики БА или ХОБЛ, направлены в первую очередь на то, чтобы оказать помощь ВПЗ в систематизации и ускорении процесса диагностики хронических респираторных заболеваний, особенно БА, для повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с БА на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Ключевые слова: бронхиальная астма, врачи первичного звена, алгоритмы диагностики и терапии бронхиальной астмы, ингаляционные глюкокортикостероиды, короткодействующие бронходилататоры, комбинированная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами / быстродействующими β_2 -агонистами по требованию.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Емельянов А.В., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С. Пути улучшения диагностики и лечения больных бронхиальной астмой врачами первичного звена. *Пульмонология*. 2019; 29 (4): 457–467. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-457-467

A strategy for improvement in diagnosis and treatment of bronchial asthma in primary care

Sergey N. Avdeev¹, Zaurbek R. Aisanov², Andrey S. Belevskiy³, Alexandr V. Emel'yanov³, Oksana M. Kurbacheva⁴, Igor' V. Leshchenko⁵, Natal'ya M. Nenasheva⁶, Rustem S. Fassakhov⁷

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

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

3 – I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russia;

4 – Federal Research Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, build. 2, Moscow, 115478, Russia;

5 – Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia;

6 – Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123993, Russia;

7 – Kazan (Privolzhskiy) Federal University: ul. Kremlevskaya 18, Kazan', 42000, 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); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Alexandr V. Emel'yanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (901) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru

Oksana M. Kurbacheva, Doctor of Medicine, Professor, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 618-24-60; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Natal'ya M. Nenasheva, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Allergology, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 196-17-86; e-mail: 1444031@gmail.com

Rustem S. Fassakhov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Basic Clinical Medicine, Kazan' (Privolzhskiy) Federal University; tel.: (9872) 96-19-28; e-mail: farrus@mail.ru

Abstract

Recently, bronchial asthma is considered as a heterogeneous disease characterized by chronic airway inflammation and respiratory symptoms, which vary in time and intensity and manifest together with variable obstruction of the airways. Asthma is one of the most common chronic respiratory diseases in primary care. Patients with certain respiratory symptoms seek for medical aid initially in primary care physicians, such as therapists, general practitioners, and family physicians, who can suspect and diagnose chronic respiratory diseases such as bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), allergic rhinitis, etc. Currently, untimely diagnosis of asthma and late initiation of anti-inflammatory treatment are widespread, mainly due to insufficient knowledge of primary care physicians on diagnostic criteria and therapeutic standards for asthma. Feasible and convenient algorithms for asthma diagnosis and treatment in primary care were developed by experts of Russian Respiratory Society and Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists. A therapeutic algorithm for asthma treatment in primary care institutions uses an approach considering symptom severity both in patients with newly diagnosed and previously treated for asthma. Diagnostic tools, such as a questionnaire for asthma diagnosis and an algorithm for differential diagnosis between asthma and COPD are mainly intended to facilitate diagnosis of chronic respiratory disease, particularly bronchial asthma, by a primary care physician and to improve the healthcare quality for these patients.

Key words: bronchial asthma, primary care physicians, diagnostic and therapeutic algorithms, inhaled corticosteroids, short-acting bronchodilators, combined therapy with inhaled corticosteroid / short-acting beta-2-agonist as needed.

For citation: Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Emel'yanov A.V., Kurbacheva O.M., Leshchenko I.V., Nenasheva N.M., Fassakhov R.S. A strategy for improvement in diagnosis and treatment of bronchial asthma in primary care. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (4): 457–467 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-457-467

Бремя бронхиальной астмы

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает бронхиальную астму (БА) одной из важнейших глобальных проблем общественного здоровья. Это связано как с прогрессивным увеличением числа лиц, страдающих БА, так и с тем, что заболевание поражает людей всех возрастных групп, в т. ч. детей, подростков и лиц трудоспособного возраста [1]. БА является значимой проблемой общественного здравоохранения во всех странах, независимо от уровня их развития, при этом наиболее высокий уровень смертности, связанной с БА, отмечается в странах с низким и средним / низким уровнем дохода [2].

В свою очередь, при недостаточной диагностике и несвоевременном лечении БА создает значительное бремя для пациентов и часто ограничивает деятельность больных БА на протяжении всей их жизни.

Серьезным препятствием для пациентов на пути достижения контроля над заболеванием является недостаточный доступ к лекарствам и услугам медицинской помощи во многих учреждениях.

Еще одним важным фактом является то, что болезни органов дыхания, в т. ч. БА, представляют собой не только медицинскую, но и актуальную социально-экономическую проблему, поскольку лечение заболевания ложится тяжелым экономическим бременем не только на самих больных, но и на систему здравоохранения в целом. Кроме того, при БА значительно снижается качество жизни как самих больных, так и их родственников, последнее касается, прежде всего, пациентов детского возраста. Экономический ущерб, наносимый БА, значителен и связан как с прямыми (расходы на медицинское

обслуживание, в частности, затраты на госпитализацию, амбулаторно-поликлиническое обслуживание, оплату вызовов скорой медицинской помощи, фармацевтические препараты), так и с непрямыми (расходы, связанные с временной или стойкой утратой трудоспособности и преждевременной смертью пациентов) затратами. По данным ВОЗ, ежегодно в мире БА становится причиной 15 млн т. н. утраченных лет здоровой жизни (*Disability Adjusted Life Year – DALY*), т. е. лет жизни с учетом нетрудоспособности, что составляет 1 % от всех DALY и свидетельствует о распространенности заболевания и его тяжести [3]. Считается, что в целом БА является причиной одного из 250 случаев смерти, причем многие случаи смерти, обусловленные БА, можно предотвратить [3].

В Российской Федерации прямые затраты, связанные с оказанием медицинской помощи больным БА, составляют 8,5 млрд рублей в год, основная их доля – 66,6 % – приходится на стационарное лечение, 21,5 % – на закупку лекарственных средств, 10,9 % – на амбулаторно-поликлиническое лечение, 0,9 % – на вызовы скорой помощи [4]. Очевидно, что большая часть расходов на медицинскую помощь при БА приходится на стационарный этап – на лечение обострений заболевания. Причиной обострений БА и ее неконтролируемого течения часто является неправильное и несвоевременное назначение базисной терапии, а в случае БА легкой степени – поздняя диагностика. Таким образом, ранняя верификация диагноза, своевременная и адекватная базисная терапия позволят не только добиться клинической компенсации заболевания, но и сократить бремя заболевания в целом [4].

Роль врачей первичного звена в диагностике и лечении бронхиальной астмы

Во многих развитых странах именно врачи первичного звена (ВПЗ) – терапевты, врачи общей практики (ВОП) – занимают ключевую позицию при лечении и диагностике респираторных заболеваний, поскольку большинство наиболее распространенных острых и хронических бронхолегочных нозологий встречаются как раз в условиях первичной медицинской помощи, и лишь небольшая часть пациентов действительно нуждаются в консультации специалиста [5]. Данный факт обусловлен особенностями системы здравоохранения в каждой стране, структурной организацией амбулаторно-поликлинической службы, а также финансовыми причинами, т. к. консультации узкими специалистами обходятся гораздо дороже, чем прием участкового терапевта или ВОП.

Россия не является исключением. Так, в рамках программы модернизации отечественного здравоохранения Российской Федерации одним из приоритетных направлений программы является развитие и повышение эффективности оказания первичной медицинской помощи, внедрение и развитие новых методов диагностики, профилактики и лечения хронических заболеваний в сфере персонализированной медицины. Принято решение о пересмотре нагрузки на узких специалистов, в т. ч. пульмонологов и аллергологов, и значительном увеличении числа ВОП с приданием им расширенных медицинских функций¹. Согласно существующим штатным нормативам, 1 ставка врача-пульмонолога рекомендована на 70 000 взрослого населения зоны обслуживания и 100 000 детского населения², 1 ставка врача аллерголога-иммунолога – на 100 000 взрослого населения и 20 000 детского населения зоны обслуживания³, поэтому при ведении пациентов с БА на амбулаторно-поликлиническом этапе узкие специалисты – пульмонологи и аллергологи должны выполнять преимущественно консультативную функцию.

В условиях текущей реальной клинической практики в России чрезвычайно важная роль в диагностике и своевременном назначении терапии пациентам с БА отводится участковым терапевтам, ВОП (семейным врачам) и педиатрам. Это связано также с недостаточной укомплектованностью в ряде регионов лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) врачами-пульмонологами и аллергологами [6]. Так, по специальности «пульмонология» в 43 субъектах РФ отмечается дефицит врачей-пульмонологов, в 26 из них он превышает 30 % нормативной потребности; в 32 регионах фактическая обеспеченность врачами-пульмонологами находится на уровне нормативной потребности; только в 6 регионах отмечается превышение нормативной потребности фактической обеспеченности населения. По специальности «аллергология» в 23 субъектах РФ отмечается дефицит врачей-аллергологов, в 18 из них он составляет > 30 % нормативной потребности; в 34 регионах фактическая обеспеченность врачами-аллергологами находится на уровне нормативной потребности; в 24 регионах имеется превышение нормативной потребности фактической обеспеченности населения [6].

Учитывая данные факты (расширение функциональных обязанностей ВПЗ, недостаточную укомплектованность ЛПУ узкими специалистами, смещение фокуса в работе специалистов преимущественно на консультативную функцию), важно принимать во внимание ряд трудностей, которые ожидают ВПЗ, а также их пациентов при оказании

¹ Постановление Правительства РФ от 26.12.17 № 1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения"». Доступно на: <http://rulings.ru/government/Postanovlenie-Pravitelstva-RF-ot-26.12.2017-N-1640> [Дата обращения: 26.02.19].

² Приказ МЗ РФ от 15.11.12 № 916н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "пульмонология"». Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9136> [Дата обращения: 26.02.19].

³ Приказ МЗ РФ от 07.11.12 № 606н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "аллергология и иммунология"». Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9150-prikaz-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-7-noyabrya-2012-g-606n-ob-utverzhdenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-naseleniyu-po-profilyu-allergologiya-i-immunologiya> [Дата обращения: 26.02.19].

медицинской помощи больным БА в России – отсутствие глубины знаний и практического опыта в ведении лиц с респираторными заболеваниями, в т. ч. БА, недостаточная осведомленность о современных лекарственных препаратах, видах ингаляторов и техники ингаляций, тенденция участковых терапевтов сразу направлять пациентов к узким специалистам или на госпитализацию.

Понимая, что в системе медицинского образования еще только предстоит долгая работа по совершенствованию знаний ВПЗ, уже сейчас требуется оперативное решение, способное облегчить алгоритм действия врача-неспециалиста в оказании эффективной медицинской помощи пациентам с БА, создание и внедрение простых и понятных для участкового врача и ВОП инструментов для диагностики и терапии БА. Несмотря на разработанные международные и российские рекомендации по диагностике и лечению БА, при внедрении их в практическую работу ВПЗ до сих пор остаются определенные сложности.

Диагностика бронхиальной астмы согласно национальным и международным рекомендациям

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям и критериям Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma – GINA*,

2018) [1, 7], диагноз БА устанавливается на основании жалоб и анамнестических данных пациента, клинико-функционального обследования с подтверждением обструкции дыхательных путей (ДП) и ее обратимости, специфического аллергологического обследования (кожные тесты с аллергенами и / или определение специфического иммуноглобулина (Ig) Е в сыворотке крови) при исключении других заболеваний. При проведении первичного обследования рекомендовано сосредоточиться на выявлении характерных клинических симптомов (свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди, кашель), разнообразных по времени и интенсивности и проявляющихся вместе с вариабельной обструкцией ДП. Установлены следующие клинические признаки, при которых повышается вероятность выявления БА у пациента; возникновение симптомов бронхообструкции в ранние утренние и ночные часы, во время острой респираторной вирусной инфекции, при контакте с холодным воздухом, резкими запахами, физической нагрузке, приеме β-адреноблокаторов; у больных с атопической БА – при контакте с причинно-значимым аллергеном, при аспириновой БА – после приема нестероидных противовоспалительных препаратов, а также атопические заболевания в личном или семейном анамнезе пациента; эозинофилия в анализе крови, низкие показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ) или объема форси-

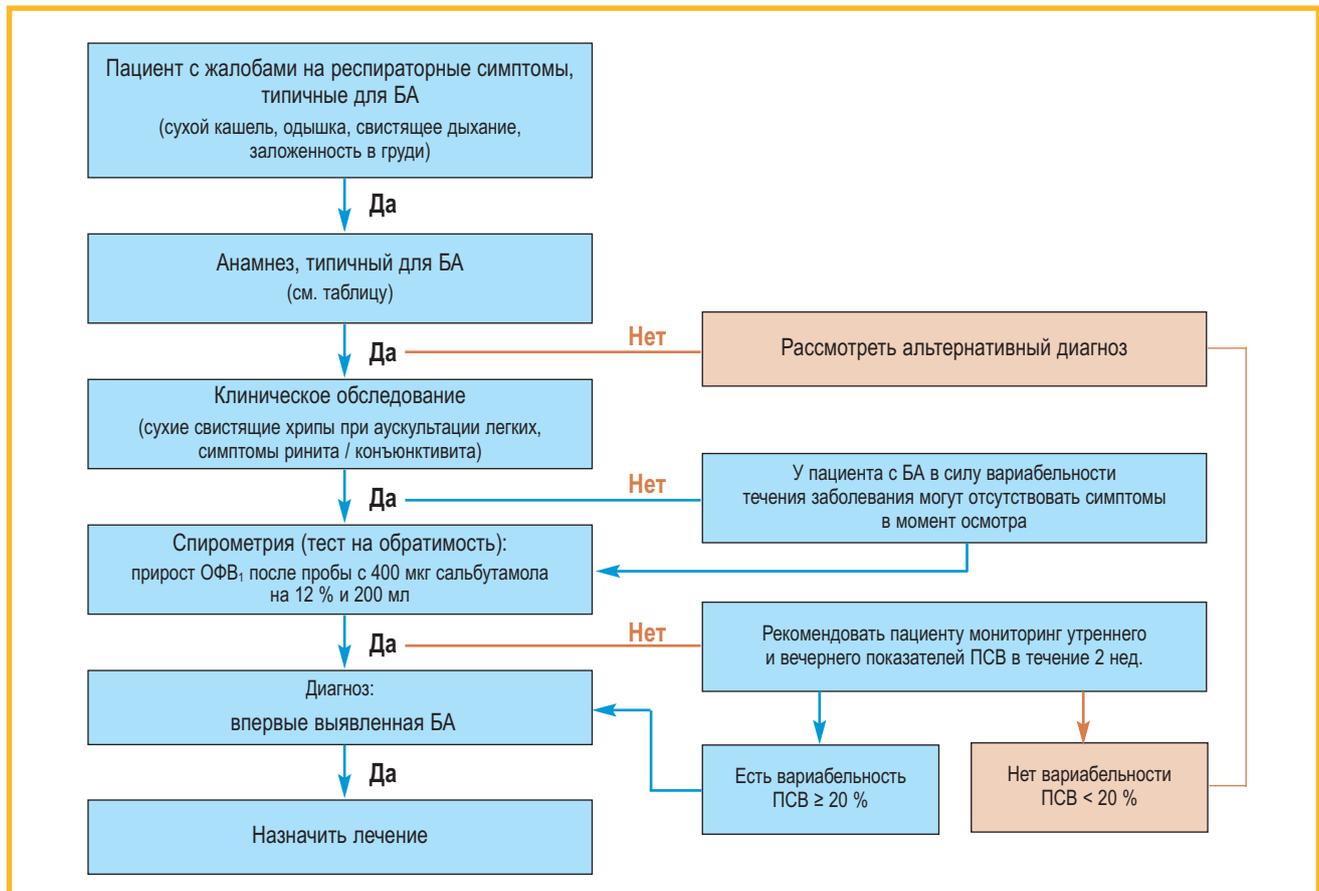


Рис. 1. Алгоритм первичной диагностики бронхиальной астмы врачами-терапевтами, врачами общей практики (семейными врачами)
Примечание: БА – бронхиальная астма; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха.
Figure 1. An algorithm for primary diagnosis of bronchial asthma by therapists, general practitioners and family physicians

рованного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и др. Также определен перечень признаков, при наличии которых вероятность БА снижается – выраженные во время приступов одышки головокружения, хронический продуктивный кашель при отсутствии аускультативных признаков бронхообструкции или удушья; изменение голоса; курение > 20 пачко-лет и др. Из инструментальных методов обследования используются спирометрия и пикфлоуметрия с выполнением теста на обратимость бронхиальной обструкции, в специализированных центрах – проба на выявление бронхиальной гиперреактивности, маркеры воспаления ДП. При подтверждении диагноза БА назначается противовоспалительная терапия, объем которой зависит от уровня контроля над БА, оцениваемого по частоте возникновения симптомов и степени риска обострения. Если клинические проявления и / или анамнестические данные не соответствуют типичным проявлениям БА, а результаты тестов на бронхообструкцию отрицательные или сомнительные, то проводятся дополнительные обследования для исключения / подтверждения альтернативного диагноза [1, 7].

Дифференциальная диагностика проводится с учетом возраста пациента и наличия / отсутствия у него признаков бронхообструкции как с заболеваниями дыхательной системы (дисфункция голосовых связок, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), рак легкого, бронхоэктазы, саркоидоз, инородное тело в ДП и др.), так и с патологией со стороны других органов и систем (синдром хронического кашля, риниты, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, заболевания сердечно-сосудистой системы и др.) [1, 7].

Алгоритм диагностики бронхиальной астмы, предложенный экспертами Российского респираторного общества и Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов для врачей первичного звена

Для врачей-терапевтов, ВОП (семейных врачей) требуется более простой, адаптированный к условиям работы ВПЗ алгоритм диагностики БА. С целью разработки и обсуждения алгоритмов диагностики и подбора терапии врачами-терапевтами и ВОП (семейными врачами) 15.02.18 при поддержке компании «АстраЗенека» проведен Совет экспертов Российского респираторного общества (РРО) и Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) на тему «Пути улучшения диагностики и лечения больных БА врачами первичного звена». На рис. 1 представлен алгоритм первичной диагностики БА, который предлагается для использования ВПЗ.

В отличие от ранее предложенных, данный алгоритм представляется достаточно ясным и доступным

⁴ Приказ МЗ РФ от 02.06.15 № 290н «Об утверждении типовых отраслевых норм времени на выполнение работ, связанных с посещением одним пациентом врача-педиатра участкового, врача-терапевта участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-невролога, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога и врача-акушера-гинеколога». Доступно на: <http://base.garant.ru/71169514/> [Дата обращения: 26.02.19].

Таблица 1

Опросник для диагностики бронхиальной астмы [5]

Table 1

A questionnaire for diagnosis of bronchial asthma [5]

Были у Вас свистящие хрипы в груди в любое время суток за последние 12 мес.?
Были у Вас ночные пробуждения из-за кашля за последние 12 мес.?
Были у Вас ночные пробуждения из-за удушья за последние 12 мес.?
Были случаи, когда Вы просыпались с чувством стеснения в груди за последние 12 мес.?
Проявляются ли Ваши симптомы менее часто или исчезают вовсе вне места работы или во время отпуска?

к исполнению в условиях реальной клинической практики. При обращении к ВПЗ пациента с типичными для БА жалобами, которому ранее диагноз БА не был установлен, врач должен уточнить данные анамнеза. Учитывая нормы продолжительности приема 1 пациента участковым врачом-терапевтом и ВОП (семейным врачом) 15 и 18 минут соответственно⁴, для уточнения анамнеза предлагается задать пациенту всего 5 вопросов (табл. 1) [5]. При каждом положительном ответе на любой из вопросов увеличивается вероятность диагноза БА, что обуславливает необходимость дальнейшей диагностики. Учитывая вариабельный характер симптомов БА, с целью верификации диагноза пациента следует опрашивать с использованием данного опросника и во время последующих визитов. Если, согласно предложенному опроснику, диагноз БА вероятен, то пациента следует оценить на соответствие критериям, представленным в табл. 2. Если, согласно предложенному опроснику, диагноз БА маловероятен, то следует рассмотреть альтернативный диагноз.

Согласно предложенному диагностическому алгоритму, при объективном обследовании врач должен обратить внимание не только на признаки бронхообструкции при аускультации легких, но и на возможные проявления ринита и / или конъюнктивита, которые могут быть признаками атопии. Поскольку у большинства врачей-терапевтов и ВОП (семейных врачей) отсутствует постоянная настороженность при выявлении аллергических заболеваний, этот пункт был вынесен как обязательный.

При обследовании на момент осмотра врач может не зафиксировать признаков бронхиальной обструкции вследствие вариабельности течения БА или приема больным бронхолитических препаратов. Вне зависимости от того, выявил ли врач при осмотре аускультативные признаки бронхообструкции или нет, пациенту следует выполнить спирометрию с проведением теста на обратимость обструкции. В случае положительного результата врачом-терапевтом, ВОП (семейным врачом) у пациента диагностируется БА и назначается соответствующая терапия. Если проба с бронхолитическим препаратом отрицательная, то пациенту следует рекомендовать контро-

Таблица 2
 Признаки, подтверждающие бронхиальную астму [5]
 Table 2
 Signs and symptoms confirmed diagnosis of bronchial asthma [5]

Анамнез	В дополнение к симптомам для БА характерны, но встречаются не у всех больных, следующие признаки: <ul style="list-style-type: none"> раннее начало (часто в детстве) симптомы различаются день ото дня симптомы преобладают ночью / ранним утром сопутствующая аллергия, ринит и / или экзема наличие БА и / или атопических заболеваний (аллергический ринит, атопический дерматит) у родственников
Физикальный осмотр	Сухие свистящие хрипы при выслушивании – аускультации грудной клетки (могут отсутствовать, в т. ч. после приема бронхолитических препаратов) Затрудненный и удлинённый выдох (может отсутствовать) Гипервоздушность (может отсутствовать)
Пробная терапия	Улучшение при пробном лечении бронходилататорами или ГКС
Спирометрия и пикфлоуметрия	Тест на обратимость бронхиальной обструкции: <ul style="list-style-type: none"> прирост ОФВ₁ ≥ 12 % и 200 мл в ответ на пробу с β₂-агонистом или терапию ГКС или <ul style="list-style-type: none"> улучшение ПСВ ≥ 20 % в ответ на терапию ГКС*
Ответ на физическую нагрузку по спирометрии или ПСВ	Гиперчувствительность ДП: <ul style="list-style-type: none"> ОФВ₁ снижается ≥ 15 % по сравнению с исходным уровнем после 6-минутного теста с физической нагрузкой или <ul style="list-style-type: none"> ПСВ уменьшается на ≥ 20 % от исходного уровня после 6-минутного теста с физической нагрузкой
Дневник пикфлоуметрии	Вариабельность ограничения воздушного потока: <ul style="list-style-type: none"> прирост ПСВ ≥ на 20 % от утреннего измерения, при измерении через 12 ч у пациентов, принимающих бронходилататор (> 10 % – у лиц, не принимающих бронходилататор)
Кожные тесты на аллергены или специфический IgE	Указывают на возможное наличие аллергии к конкретному аллергену Оцениваются только в сочетании с клинически доказанными признаками реакции на этот аллерген

Примечание: БА – бронхиальная астма; ГКС – глюкокортикостероиды; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха; ДП – дыхательные пути; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; * – постбронходилатационный показатель ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 0,70 предполагает наличие ХОБЛ.

Note. Postbronchodilator FEV₁/FVC < 0.70 is suspicious for COPD.

лизовать утреннюю и вечернюю ПСВ на протяжении 2 нед. При обнаружении суточной вариабельности ПСВ ≥ 20 % у пациента диагностируется БА и назначается соответствующее лечение. Если суточная вариабельность ПСВ в течение 2 нед. ≤ 20 %, то диагноз БА является сомнительным и необходимо продолжить обследование с целью выявления альтернативного заболевания.

В условиях первичного звена здравоохранения наиболее часто БА следует дифференцировать с ХОБЛ, т. к. оба заболевания клинически сопровождаются признаками бронхиальной обструкции. С этой целью целесообразно использовать шкалу (табл. 3), которая на основании возраста пациента, наличия / отсутствия атопии, статуса курения и характеристик кашля позволяет провести дифференциальную диагностику между двумя заболеваниями. Высокие показатели указывают на ХОБЛ, низкие – на БА. Показатель шкалы 7 баллов соответствует 87,6%-ной чувствительности и 87,2%-ной специфичности для ХОБЛ [8].

Терапия бронхиальной астмы согласно национальным и международным рекомендациям

Согласно российским и международным рекомендациям, целью терапии БА является как достижение и поддержание контроля над симптомами заболевания в течение длительного времени, так и миними-

зация рисков будущих обострений БА, нарушения легочной функции и нежелательных побочных эффектов терапии [1, 7]. Принципом лечения БА является ступенчатый подход, всего выделяются 5 ступеней терапии. Каждая ступень включает варианты поддерживающей терапии заболевания, в т. ч. альтернативные. Выбор объема терапии, соответствующего той или иной ступени, зависит от уровня контроля и выраженности клинических проявлений БА.

Согласно Российским клиническим рекомендациям, предпочтительной терапией для пациентов на I ступени являются комбинации низких доз иГКС и быстродействующих β₂-агонистов (БДБА) в режиме «по потребности», к которым относится фиксированная комбинация будесонид / формотерол Турбухалер с 12 лет и фиксированная комбинация сальбутамол / беклометазон – с 18 лет.

Предпочтительный выбор на II ступени – регулярное применение низких доз иГКС или низких доз иГКС / БДБА по потребности. На III ступени – комбинация низких доз иГКС / длительно действующих β₂-агонистов (ДДБА) как поддерживающая терапия + КДБА по потребности или комбинация низких доз иГКС (будесонид или беклометазон) с формотеролом в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов (в режиме единого ингалятора).

На IV ступени предпочтительным выбором является комбинация низких доз иГКС (будесонид

Таблица 3
Опросник для дифференциальной диагностики
бронхиальной астмы и хронической обструктивной
болезни легких [12]
Table 3

A questionnaire for differential diagnosis of bronchial asthma
and chronic obstructive pulmonary disease [8] легких [12]

Показатель	Баллы*
Возраст начала, годы:	
• моложе 20	0
• 20–40	1
• 40–60	2
• старше 60	3
Атопия:	
• да	0
• нет	4
Индекс курения, пачко-лет	
0	0
0–20	1
20–40	2
> 40	4
Кашель:	
• сухой	0
• отсутствует	2
• продуктивный	4

Примечание: * – шкала включает от 0 до 15 баллов. Высокие показатели указывают на наличие хронической обструктивной болезни легких, низкие – бронхиальной астмы. Показатель шкалы 7 баллов соответствует 87,6 %-ной чувствительности и 87,2 %-ной специфичности для хронической обструктивной болезни легких, причем 87,4 % были классифицированы правильно. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких при наличии 6–8 баллов составляло приблизительно 20 % от общей численности населения.

Notes. This is a 0 – 15 point scale. The higher value corresponds to the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease, the lower value corresponds to bronchial asthma. The cut-off score of 7 has 87.6% of sensitivity and 87.2% specificity for chronic obstructive pulmonary disease with correct assignment in 87.4% of cases. Comorbidity of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease scored 6 to 8 was found in approximately 20 % of the total population.

или беклометазон) + формотерол в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов (в режиме единого ингалятора) или комбинация средних доз иГКС / ДДБА как поддерживающая терапия + КДБА по потребности. Взрослым и подросткам при БА с ≥ 1 обострением за предшествующий год для снижения частоты обострений рекомендуется назначение комбинации низких доз будесонида / формотерола или беклометазона дипропионата / формотерола в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов. У пациентов с БА старше 12 лет при недостаточном контроле над БА на фоне использования 800 мкг беклометазона дипропионата в день или его эквивалента в комбинации с ДДБА рекомендуется повышение дозы иГКС до максимальной в сочетании с ДДБА или добавление антагониста лейкотриеновых рецепторов или теофиллина замедленного высвобождения.

На V ступени все пациенты с сохраняющимися, несмотря на правильную технику ингаляции и хорошую приверженность лечению, персистирующими симптомами или обострениями заболевания, должны быть направлены к специалисту, занимающемуся экспертизой и лечением тяжелой БА. В качестве

дополнительной терапии к максимальной дозе иГКС $\geq 1\ 000$ мкг в эквиваленте беклометазона дипропионата рекомендуются тиотропия бромид, омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, а также минимально необходимая для достижения контроля доза пероральных ГКС [7].

Алгоритм терапии бронхиальной астмы, предложенный экспертами Российского респираторного общества и Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов для врачей первичного звена

Приведенный ступенчатый подход представляется достаточно сложным и трудным к исполнению врачами-терапевтами и ВОП (семейными врачами). Ступенчатость у многих врачей ассоциируется со ступенями в принятии решений, что приводит к назначению ВПЗ сначала терапии, соответствующей I ступени с дальнейшей ее эскалацией, несмотря на необходимость применения исходно более высоких доз иГКС и ДДБА, например, у лиц с БА средней степени тяжести. Поэтому зачастую в условиях реальной клинической практики назначение базисной терапии происходит лишь в тот момент, когда пациент попадает на прием к специалисту (пульмонологу или аллергологу), что может отсрочить начало терапии на несколько месяцев и даже лет, особенно это касается пациентов с легким течением заболевания.

Для облегчения понимания и возможности применения в клинической практике ВПЗ экспертами РРО и РААКИ разработан алгоритм подбора терапии взрослым пациентам с БА, являющийся совершенно иным подходом, основанным на выборе терапии в соответствии с симптоматикой, имеющейся у пациента, – т. н. симптомный подход (рис. 2, табл. 4).

Пациентам с впервые диагностированной БА, в зависимости от частоты проявления симптомов и степени бронхообструкции по данным пикфлоуметрии или спирометрии, назначается терапия по потребности или базисная терапия в сочетании с препаратом для купирования приступов. Для лиц, уже получающих лечение по поводу БА, тактика будет зависеть от уровня контроля над заболеванием на фоне текущей терапии (табл. 5). При плохом контроле над БА требуется интенсификация терапии – увеличение дозы, добавление препаратов других групп, назначение комбинированных препаратов, т. е. осуществляется переход на более высокую ступень терапии. Принимая решение о переводе пациента на более высокую ступень терапии, следует обязательно убедиться, что больной полностью соблюдает рекомендации, касающиеся образа жизни, режима терапии, а также выполняет назначения и корректно использует ингаляционные устройства. При хорошем контроле над БА возможно сокращение объема терапии. Используя такой дифференцированный подход, врач-терапевт или ВОП сможет подобрать терапию как в случае впервые установленного диагноза БА, так и у лиц, которым ранее назначалось

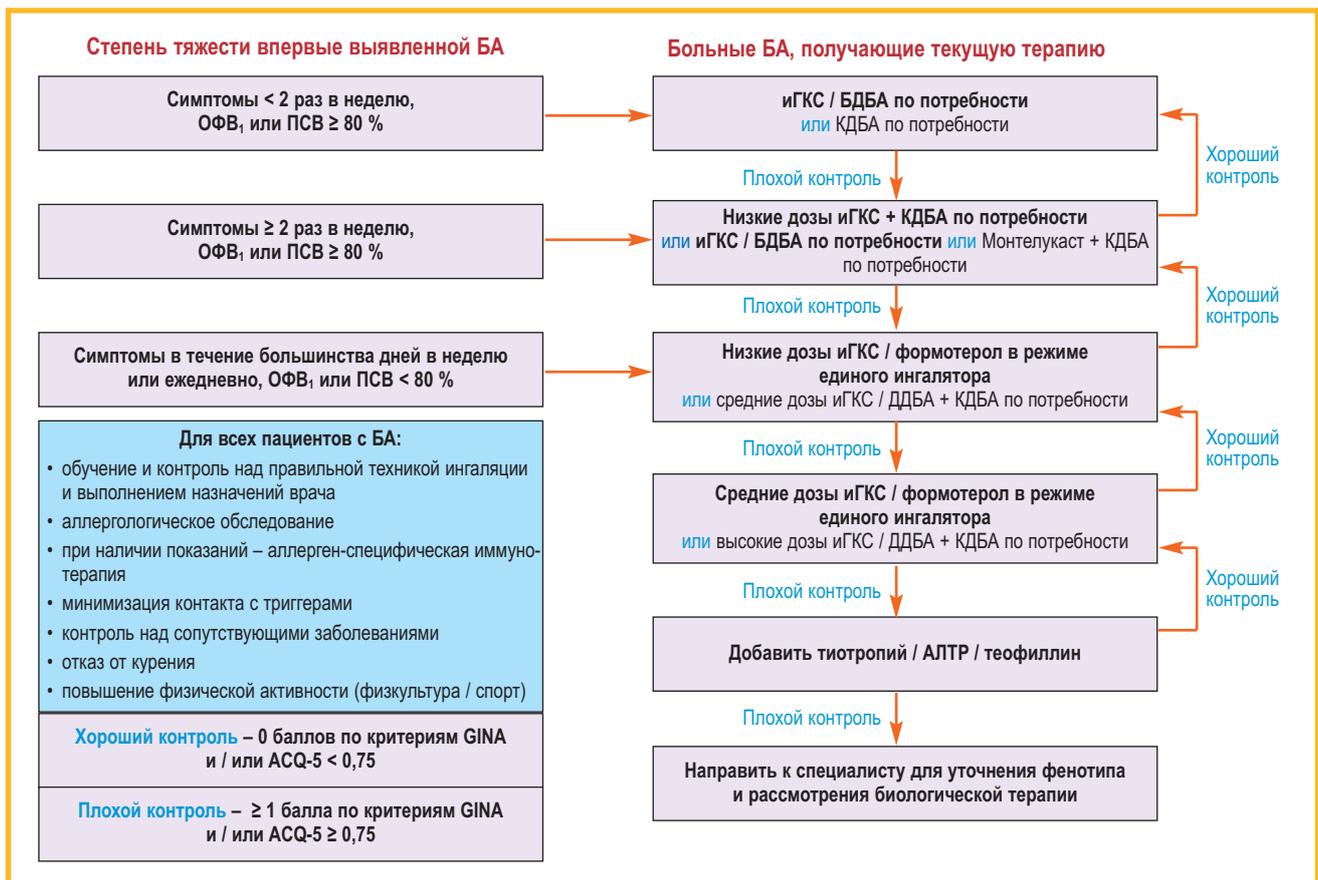


Рис. 2. Алгоритм терапии пациентов старше 18 лет с впервые диагностированной бронхиальной астмой и пациентов старше 18 лет, которым ранее была назначена терапия*

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха; БА – бронхиальная астма; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; GINA (*Global Initiative for Asthma*) – Глобальная инициатива по бронхиальной астме; ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) – опросник по контролю над бронхиальной астмой; БДБА – быстродействующие, КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; * – сравнительные эквивалентные суточные дозы (мкг) ингаляционных глюкокортикостероидов для базисной терапии БА у взрослых и подростков старше 12 лет (GINA, 2016) представлены в табл. 4.

Figure 2. A therapeutic algorithm for patients > 18 years with newly diagnosed bronchial asthma and patients > 18 years previously treated for asthma*
Note. *, comparative equipotent doses of inhaled corticosteroids for maintenance therapy of bronchial asthma in adults and adolescents > 12 years, μg (GINA, 2016) are given in Table 4.

какое-либо противоастматическое лечение. Представленный алгоритм является практичным и полезным инструментом, который поможет улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам с БА на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Далее рассматриваются несколько клинических примеров следования предложенному алгоритму терапии БА в зависимости от симптоматики. При обращении пациента с впервые диагностированной БА с частотой симптомов БА < 2 раз в неделю показателями легочной функции ОФВ₁ или ПСВ $\geq 80\%$ врачу-терапевту или ВОП следует принять решение в пользу назначения фиксированной комбинации иГКС / БДБА или КДБА по потребности. Если на прием приходит пациент также с впервые выявленным диагнозом БА, но частотой симптомов > 2 раз в неделю и показателями ОФВ₁ или ПСВ $\geq 80\%$, то начинать надо сразу с назначения базисной терапии низкими дозами иГКС и дополнительно рекомендовать КДБА по потребности либо назначить фиксированную комбинацию иГКС / БДБА. В случае обращения за медицинской помощью пациента, которому терапия по поводу БА уже назначена, например, низкие дозы иГКС / формотерол в режиме единого ингалятора, необходимо провести

оценку контроля над БА с использованием опросников GINA или ACQ-5 для принятия решения о сохранении или изменении терапии. При плохом контроле над БА (сумма баллов по опроснику ACQ-5 $\geq 0,75$ или ≥ 1 балла по опроснику GINA) следует пересмотреть противоастматическую терапию в сторону увеличения дозы иГКС / формотерол в режиме единого ингалятора.

Снижение терапии допускается только при сохранении достигнутого контроля над заболеванием в течение ≥ 3 мес.

Согласно GINA (2019), для определения уровня контроля над симптомами заболевания у взрослых, подростков и детей 6–11 лет используется опросник, состоящий из 4 вопросов, позволяющий оценить состояние пациента за последние 4 нед. (см. табл. 5). В зависимости от количества положительных ответов уровень контроля оценивается как хороший, частичный или его отсутствие [1].

Еще одним валидированным инструментом для определения степени контроля над заболеванием является опросник по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* – ACQ) [9]. Первоначально был создан опросник, состоящий из 7 вопросов, однако в настоящее время чаще используется его 5-вопрос-

Таблица 4
Сравнительные эквивалентные суточные дозы ингаляционных глюкокортикостероидов для базисной терапии бронхиальной астмы у взрослых и подростков старше 12 лет (GINA, 2016); мкг [1]
Table 4
Comparative equipotent doses of inhaled corticosteroids for maintenance therapy of bronchial asthma in adults and adolescents > 12 years, µg (GINA, 2016) [1]

Препарат*	Низкие дозы	Средние дозы	Высокие дозы
Беклометазона дипропионат (ДАИ неэкстремелкодисперсный)	200–500	> 500–1000	> 1000
Беклометазона дипропионат (ДАИ экстремелкодисперсный)	100–200	> 200–400	> 400
Будесонид (ДАИ, ДПИ)	200–400	> 400–800	> 800
Флутиказона пропионат (ДАИ, ДПИ)	100–250	> 250–500	> 500
Флутиказона фуруат* (ДПИ)	100	Нет данных	200
Мометазон (ДПИ)	110–220	> 220–440	> 440
Циклесонид (ДАИ)	80–160	> 160–320	> 320

Примечание: ДАИ – дозированный аэрозольный, ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; * – указанные лекарственные эквиваленты являются приблизительными и зависят от ряда факторов, в т. ч. ингаляционной техники; ** – флутиказона фуруат зарегистрирован в Российской Федерации в виде фиксированной комбинации флутиказона фуруат / вилантерол.

Notes. *, The given drug equivalents are rough dependently on several factors including inhalational technique; **, fluticasone furoate is allowed in Russian Federation as a component of fluticasone furoate/vilanterol fixed combination.

ный вариант, который получил название ACQ-5 (табл. 6). В отличие от первоначального варианта, ACQ-5 не содержит вопросов об использовании β_2 -агонистов и результатах функциональной пробы с бронходилататором [10]. ACQ-5 предназначен для оценки контроля над БА у пациентов 6 лет и старше. Опросник состоит из 5 вопросов о частоте и степени выраженности симптомов БА за последнюю неделю; выраженность симптомов оценивается по 7-балль-

Таблица 5
Оценка уровня контроля над симптомами бронхиальной астмы у взрослых, подростков и детей 6–11 лет (GINA, 2019) [1]
Table 5
Evaluation of control of asthma symptoms in adults, adolescents and children 6 to 11 years of age (GINA, 2019) [1]

В течение последних 4 нед. у пациента отмечались:	Уровень контроля над симптомами БА		
	хороший контроль	частичный контроль	неконтролируемая БА
Дневные симптомы > 2 раз в неделю	Ничего из перечисленного	1–2 симптома	3–4 симптома
Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
Были ли ночные пробуждения из-за БА?	– " –	– " –	– " –
Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
Потребность в препарате для купирования симптомов чаще чем 2 раза в неделю*	– " –	– " –	– " –
Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
Любое ограничение активности из-за БА	– " –	– " –	– " –
Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			

Примечание: БА – бронхиальная астма; * – за исключением применения препарата перед физической нагрузкой.

Note. *, excluding the cases of drug taking before the exercise.

ной шкале от 0 до 6 баллов. Таким образом, общий индекс по опроснику ACQ-5 может варьировать от 0 (полностью контролируемая БА) до 6 (абсолютно неконтролируемая БА). Очевидно, что в условиях реальной клинической практики индекс ACQ-5 имеет промежуточное значение, поэтому были проведены исследования для уточнения порогового значения ACQ-5, свидетельствующего о неконтролируемом течении БА. Согласно исследова-

Таблица 6
Опросник по контролю над бронхиальной астмой (ACQ-5)
Table 6
Asthma control questionnaire (ACQ-5)

Вопросы	Баллы						
	0	1	2	3	4	5	6
1. В среднем за последнюю неделю как часто Вы просыпались ночью из-за приступа БА?	Никогда	Почти никогда	Очень редко	Несколько раз	Много раз	Очень много раз	Не могу спать из-за БА
2. В среднем за последнюю неделю насколько выраженными были симптомы БА при пробуждении утром?	Отсутствие симптомов	Очень легкие симптомы	Легкие симптомы	Умеренные симптомы	Достаточно тяжелые симптомы	Тяжелые симптомы	Очень тяжелые симптомы
3. В общем за последнюю неделю насколько Вы были ограничены в повседневной деятельности из-за БА?	Совсем не ограничен	Ограничен совсем незначительно	Слегка ограничен	Ограничен умеренно	Очень ограничен	Чрезвычайно ограничен	Полностью ограничен
4. Опишите степень одышки, связанной с БА, в общем за последнюю неделю	Отсутствует	Очень небольшая	Небольшая	Умеренная	Достаточно выраженная	Значительная	Очень выраженная
5. Сколько времени за последнюю неделю в общем Вы испытывали затруднение дыхания?	Нисколько	Практически не испытывал	Небольшой период	Умеренный период	Большой период	Большую часть времени	Все время

Примечание: * – все баллы суммируются, затем сумма делится на число вопросов (5), т. е. общий индекс может составлять от 0 до 6.

Note. *, all scores should be summarized and then divided to the number of questions (five), so the total score is ranged from 0 to 6.

нию *E.F.Juniper et al.*, значение АСQ-5 < 0,75 достоверно свидетельствует о хорошем контроле над БА (отрицательная прогностическая ценность – 0,85), а АСQ-5 > 1,5 балла уверенно говорит о неконтролируемом течении заболевания (положительная предсказательная ценность – 0,88) [11]. Простота использования и высокая прогностическая значимость опросника АСQ-5 позволяют рекомендовать его для внедрения в практику врачей-терапевтов и ВОП с целью оценки контроля над заболеванием и адекватности терапии у больных БА.

Особое внимание следует уделять пациентам с тяжелой БА, т. е. на максимальной дозе ИГКС и / или применяющих системные ГКС. Для таких больных решение о дальнейшем ведении и выборе терапии должно приниматься только специалистом. Согласно клиническим рекомендациям, пациентам с тяжелой БА в дополнение к ИГКС $\geq 1\ 000$ мкг в эквиваленте бронходилатационного препарата рекомендуется назначение тиотропия бромид, иммунобиологических препаратов и минимально необходимых доз пероральных ГКС. Применение низких доз системных ГКС в таких случаях в дальнейшем оптимально изначально заменить назначением биологической терапии, что согласуется с современным видением большинства ведущих экспертов с достаточным практическим опытом ведения пациентов с тяжелой БА [1].

Таким образом, при использовании данного алгоритма терапии БА ВПЗ не нужно определять ступень терапии по GINA, решение о назначении соответствующего объема терапии принимается в зависимости от выраженности симптоматики при впервые выявленной БА, а на основании результатов по оценке контроля над БА врач либо рекомендует продолжать текущую фармакотерапию, либо проводит коррекцию терапии в сторону снижения / увеличения. Для всех пациентов с БА обязательными являются обучение и контроль над правильной техникой ингаляции, аллергологическое обследование, минимизация контакта с триггерами, контроль над сопутствующими заболеваниями, отказ от курения и повышение ежедневной активности.

Заключение

В настоящее время происходит переосмысление роли врачей-терапевтов, ВОП (семейных врачей) в диагностике и подборе терапии пациентам с БА. На сегодняшний день самостоятельная верификация диагноза БА ВПЗ и назначение базисной противовоспалительной терапии происходит достаточно редко. Это связано как с временными ограничениями продолжительности приема, так и с разнообразием нозологий, с которым приходится сталкиваться ВПЗ. Из-за необходимости консультации узкого специалиста – пульмонолога или аллерголога – старт терапии зачастую откладывается на месяцы и годы. Решить эти проблемы поможет повышение уровня знаний врачей амбулаторно-поликлинической службы и разработка четких схем диагностики и лечения

заболевания, адаптированных для использования врачами-терапевтами и ВОП.

При внедрении разработанных ведущими экспертами РРО и РААКИ алгоритмов диагностики и терапии БА в широкую клиническую практику на уровне ВПЗ ожидается ускорение процесса диагностики и повышение качества оказания своевременной медицинской помощи пациентам с БА, улучшение согласованности действий терапевтического и пульмонологического сообщества, а также преемственности терапии среди ВПЗ и специалистов.

Проведение эффективных образовательных мероприятий для обучения ВПЗ позволит улучшить систему оказания медицинской помощи больным БА в реальной клинической практике в Российской Федерации, что, несомненно, внесет существенный вклад в программу модернизации отечественного здравоохранения.

Благодарности

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

Acknowledgements

This publication is supported by “AstraZeneca Pharmaceuticals” LLC (Russia). The author’s opinion could differ from the official position of the company. “AstraZeneca Pharmaceuticals” LLC is not responsible 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 Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf> [Accessed: February 26, 2019].
2. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388 (10053): 1545–1602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
3. Masoli M., Fabian D., Holt S. et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004; 59 (5): 469–478. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
4. Авксентьева М.В., Омеляновский В.В., ред. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации: отчет по исследованию. М.: Качество жизни; 2010.
5. Levy M.L., Fletcher M. Price D.B. et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim. Care Respir. J.* 2006; 15 (1): 20–34. DOI: 10.1016/j.pcrj.2005.10.004.
6. Маев И.В., Купеева И.А., Сон И.М. и др. Потребность Российской Федерации во врачебных кадрах. *Менеджер здравоохранения*. 2013; 10: 6–11. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/potrebnost-rossiyskoy-federatsii-vo-vrachebnyh-kadrah> [Дата обращения: 26.02.19].
7. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Бронхиальная астма: Федеральные клинические реко-

мендации. М.: Минздрав РФ, ПРО; 2019. Доступно на: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf [Дата обращения: 10.10.19].

8. Beeh K.M., Kornmann O., Beier J. et al. Clinical application of a simple questionnaire for the differentiation of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2004; 98 (7): 591–597. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.01.004.
9. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H. et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (4): 902–907. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x.
10. Авдеев С.Н. Опросник ACQ – новый инструмент контроля над бронхиальной астмой. *Пульмонология.* 2011; (2): 93–99. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-2-93-99.
11. Juniper E.F., Bousquet J., Abetz L. et al. Identifying “well-controlled” and “not well-controlled” asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir. Med.* 2006; 100 (4): 616–621. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.08.012.

Поступила 15.10.19

References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf> [Accessed: February 26, 2019].
2. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016; 388 (10053):1545–1602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
3. Masoli M., Fabian D., Holt S. et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy.* 2004; 59 (5): 469–478. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
4. Avksent'eva M.V., Omel'yanovskiy V.V., eds. [Social and economic burden of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation: study report]. М.: Kachestvo zhizni; 2010 (in Russian).
5. Levy M.L., Fletcher M. Price D.B. et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim. Care Respir. J.* 2006; 15 (1): 20–34. DOI: 10.1016/j.pcrj.2005.10.004.
6. Maev I.V., Kupeeva I.A., Son I.M. et al. [A need in medical personnel in Russian Federation]. *Menedzher zdravookhraneniya.* 2013; (10): 6–11. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/potrebnost-rossiyskoy-federatsii-vo-vrachebnyh-kadrah> [Accessed: February 26, 2019] (in Russian).
7. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Federal Guidelines on Diagnosis and Treatment of Bronchial Asthma]. Moscow; 2019. Available at: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf [Accessed: October 10, 2019].
8. Beeh K.M., Kornmann O., Beier J. et al. Clinical application of a simple questionnaire for the differentiation of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2004; 98 (7): 591–597. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.01.004.
9. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H. et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (4): 902–907. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x.
10. Avdeev S.N. [ACQ questionnaire as a new tool to assess asthma control]. *Pul'monologiya.* 2011; (2): 93–99. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-2-93-99 (in Russian).
11. Juniper E.F., Bousquet J., Abetz L. et al. Identifying “well-controlled” and “not well-controlled” asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir. Med.* 2006; 100 (4): 616–621. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.08.012.

Received October 15, 2019

Острые формы ишемической болезни сердца при обострении хронической обструктивной болезни легких: эпидемиология, диагностика и лечение

Э.Х.Анаев^{1,2}, И.Л.Горелик²

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

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

Информация об авторах

Анаев Эльдар Хусеевич – 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, врач-пульмонолог Московского научно-клинического образовательного центра респираторной медицины Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (910) 434-76-92; e-mail: el_anaev@hotmail.com

Горелик Ирина Львовна – к. м. н., врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (926) 530-90-65; e-mail: gorelik.ira@yandex.ru

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных проблем здравоохранения в мире. ХОБЛ тесно связана с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), утяжеляющими ХОБЛ и повышающими риск смерти. Частота и распространенность ССЗ при ХОБЛ составляет около 64 %. Примерно у 30 % пациентов с ХОБЛ наступает летальный исход от сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Последние данные свидетельствуют о повышенном риске острого ИМ при тяжелом обострении ХОБЛ. Риск развития ССО увеличивается при тахикардии, повышении окислительного стресса и системном воспалении. По данным ряда исследований, для ранней диагностики ССО могут быть полезны не только методы визуализации, но и электрокардиография, а также анализ крови на биомаркеры. Несмотря на доказанные преимущества, некоторые препараты, обладающие способностью изменить прогноз при сердечно-сосудистой патологии, в частности кардиоселективные β-адреноблокаторы, у больных ХОБЛ используются недостаточно. Данный обзор посвящен некоторым аспектам обострения ХОБЛ и риска ССЗ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, эпидемиология, диагностика, лечение.

Для цитирования: Анаев Э.Х., Горелик И.Л. Острые формы ишемической болезни сердца при обострении хронической обструктивной болезни легких: эпидемиология, диагностика и лечение. *Пульмонология*. 2019; 29 (4): 468–476. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-468-476

Acute exacerbation of COPD and comorbid cardiovascular diseases

El'dar Kh. Anaev^{1,2}, Irina L. Gorelik²

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

2 – D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

Author information

El'dar Kh. Anaev, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; pulmonologist, Moscow Research and Clinical Teaching Center of Respiratory Medicine, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (910) 434-76-92; e-mail: el_anaev@hotmail.com

Irina L. Gorelik, Candidate of Medicine, physician, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (926) 530-90-65; e-mail: gorelik.ira@yandex.ru

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major public health problem worldwide. COPD is closely related to comorbid cardiovascular diseases, which contribute to the worsening of COPD and increased mortality. The frequency and prevalence of cardiovascular diseases in patients with COPD is about 64%. Approximately 30% of patients with COPD die from cardiovascular complications. Recent evidence suggests an increased risk of acute myocardial infarction in severe exacerbations of COPD. Tachycardia, increased oxidative stress and systemic inflammation in patients with COPD may contribute to an increased risk of developing cardiovascular complications. Several studies may be useful for early diagnosis, including electrocardiography, imaging methods, and biomarker blood tests. Some drugs that have changed the prognosis for cardiovascular disease, in particular, cardioselective beta-blockers, are underused in patients with COPD, despite proven benefits. This review focuses on some aspects of COPD exacerbation and the risk of cardiovascular disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; exacerbation; ischemic heart disease; myocardial infarction; epidemiology; diagnostics; treatment.

For citation: Anaev E.Kh., Gorelik I.L. Acute exacerbation of COPD and comorbid cardiovascular diseases. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (4): 468–476 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-468-476

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является наиболее распространенным хроническим респираторным заболеванием; его распространенность увеличивается как в промышленно развитых, так и в развивающихся странах. У пациентов с ХОБЛ часто развиваются коморбидные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1, 2]. По данным многих исследований показано, что обострения ХОБЛ могут быть связаны с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда (ИМ), при этом около 30 % пациентов с ХОБЛ умирают в результате ССЗ [3–5].

Действительно, у больных ХОБЛ и острой ИБС не исключен неблагоприятный исход. В течение 3-летнего периода наблюдения пациентов, получавших стационарное лечение по поводу ИБС, смертность составила 21 % в случае сопутствующей ХОБЛ, однако в 9 % случаев – в отсутствие ХОБЛ [6]. У больных ХОБЛ, у которых развился ИМ с элевацией сегмента *ST*, при 3-летнем наблюдении показана также более высокая смертность по сравнению с лицами без сопутствующей ХОБЛ. Примечательно, что повторная госпитализация по поводу ХОБЛ являлась сильным независимым фактором риска рецидива ИМ [7].

Повышенный риск развития ИБС не может быть полностью обусловлен общими факторами риска, такими как курение [8] или пассивный образ жизни. Считается, что большинство обострений ХОБЛ вызвано бактериальной или вирусной инфекцией [9, 10] и связано с усилением системного воспаления [11, 12]. Показано, что инфекция нижних дыхательных путей связана с повышенным риском ИМ в общей популяции [13]. Кроме того, по данным недавно проведенного исследования продемонстрировано повышение риска ИМ в последующие 3 мес. после тяжелого обострения ХОБЛ в 2,5 раза [3]. Частые (≥ 2 в год) обострения также обуславливают более высокий долгосрочный риск острого ИМ, чем редкие [14].

Примечательно, что оценка направления связи затруднена перекрестным характером доказательств – способствует ли ИМ обострению ХОБЛ или наоборот. Хотя описаний распространенности ИМ после госпитализации по поводу обострения ХОБЛ достаточно, в настоящее время не опубликовано данных относительно частоты обострений ХОБЛ у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Целью данного обзора является обобщение современных знаний, касающихся эпидемиологии, диагностики и лечения острых форм ИБС у пациентов с обострением ХОБЛ.

Эпидемиология

ОКС часто не распознается у пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ. В работе *P.H. Brekke et al.* ретроспективно проанализированы электрокардиограммы (ЭКГ) в день поступления у пациентов с ≥ 1 госпитализацией по поводу обост-

рения ХОБЛ; продемонстрировано, что из 25 % пациентов с признаками перенесенного ИМ на ЭКГ острый ИМ в анамнезе отмечен только в 30 % случаев. К сожалению, в данном исследовании использована шкала повреждения ИМ, которая не включает отклонения сегмента *ST* в алгоритме; спирометрия проводилась лишь 84 % пациентам с ХОБЛ [15].

Некоторые из ограничений были решены в проспективном исследовании серии случаев, в котором изучалась частота возникновения ИМ у пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ. В общей сложности в 51 % случаев отмечена загрудинная боль во время обострения, в 10 % – повышенный уровень тропонина, в 8,3 % – боль в грудной клетке и / или изменения на ЭКГ [16].

По результатам исследования SUMMIT, посвященного изучению эффективности вилантерола и флутиказона фуората у пациентов с ХОБЛ и ССЗ или сердечно-сосудистым риском, продемонстрировано, что обострения ХОБЛ вызывают повышенный риск последующих сердечно-сосудистых событий, особенно у госпитализированных лиц и в течение первых 30 дней после обострения. Среди сердечно-сосудистых осложнений отмечены острый ИМ, нестабильная стенокардия, инсульт и транзиторная ишемическая атака [17].

По данным анализа, ограниченного только случаями ИМ, показаны аналогичные результаты с достоверно повышенным риском ИМ в первые 30 дней после обострения ХОБЛ, более низким, но все же значимым риском в период от 31 дня до 1 года и без значимого увеличения риска спустя 1 год. Эти данные не относятся к пациентам с ХОБЛ без ССЗ или с факторами их риска, а также к лицам с тяжелыми ограничениями воздушного потока (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) < 50 %) [17].

Проанализирована частота ИМ и ишемического инсульта у пациентов с обострением ХОБЛ по сравнению со стабильным течением заболевания [3]. В анализ включены больные ХОБЛ с первым ИМ и по крайней мере 1 обострением, определяемым с помощью назначения антибактериальных препаратов и пероральных глюкокортикостероидов (ГКС). Первые 3 мес. с начала обострения ассоциировались с повышением риска ИМ на 65 % по сравнению со стабильным периодом. Повышенный риск ИМ достиг своего пика в первые 3 дня обострения ХОБЛ и постепенно снижался до стабильного уровня в течение 28 дней.

Сильной стороной данного исследования являлся не только размер выборки, но и анализ назначений предыдущих сердечно-сосудистых препаратов, лечения ХОБЛ, тяжести бронхиальной обструкции и обострения ХОБЛ. С точки зрения ковариабельности полученные данные интересны тем, что связью между обострением и острым ИМ, предыдущими ССЗ и используемыми препаратами, в т. ч. при ХОБЛ, вакцинацией против гриппа, возрастом или полом пациентов не выявлено.

Наиболее ожидаемой была сильная связь обострения ХОБЛ с острым ИМ у пациентов с тяжелыми

ограничениями воздушного потока по сравнению с легкими и умеренными обструктивными нарушениями. На основании имеющихся данных в настоящее время невозможно оценить направление связи — способствует ССЗ развитию ХОБЛ или наоборот.

Патофизиологические связи между хронической обструктивной болезнью легких и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Механизмы, которые составляют основу связи между ХОБЛ и ССЗ, недостаточно понятны. Считается, что некоторые важные процессы могут взаимодействовать друг с другом. К ним относятся обострения, гиперинфляция легких, гипоксемия, артериальная ригидность (АР), легочная гипертензия, системное воспаление и окислительный стресс, общие факторы риска и общая генетика (рис. 1), а также фенотип ХОБЛ [18].

Возможные механизмы риска ишемической болезни сердца при обострениях хронической обструктивной болезни легких

В этом разделе рассматриваются некоторые механизмы, которые составляют основу связи между ИБС и обострением ХОБЛ (рис. 2).

Инфекция как причинный механизм обострения хронической обструктивной болезни легких. Показано, что при респираторной инфекции в целом увеличивается вероятность возникновения ИМ. Так, *S.R.Meier et al.* сообщается об относительном риске (ОР) 2,7 у здоровых людей в течение первых 5 дней с начала обострения [19]. *L.Smeeth et al.* по данным исследования в большой популяции взаимосвязи между инфекцией нижних дыхательных путей и риском ИМ также сообщается об ОР 4,95 развития ИМ в течение 3 дней после инфекции нижних дыхательных путей [13]. В исследовании случай-контроль *T.C.Clayton et al.* выявлено отношение шансов 2,10 с недавней респираторной инфекцией [20]. Для

выявления связи повышенного риска ИМ у пациентов с обострением ХОБЛ на фоне респираторной инфекции необходимо выяснить причинный механизм обострения.

Увеличение воспаления. Большинство обострений ХОБЛ связаны с инфекциями нижних дыхательных путей, которые в свою очередь ассоциированы с острофазовыми реакциями и повышением системных маркеров воспаления, прежде всего уровня С-реактивного белка (СРБ) [12]. Предполагается, что воспаление является причиной повышенного риска ИБС в период обострения ХОБЛ.

Показано, что при стабильной ХОБЛ системные медиаторы воспаления (СРБ, фибриноген, сурфактантный протеин D и нейтрофилы) были связаны с повышенным риском заболеваемости и смертности от ССЗ [21, 22].

Хотя по данным предыдущих исследований предполагалась сильная связь уровня СРБ с кардиальными событиями, показано, что сила этой связи слабее, чем в ранее проведенном крупном метаанализе и проспективных исследованиях [23].

Концентрация СРБ у пациентов с острым ИМ, поступивших в стационар, составляла в среднем 1,9 мг / л и повышалась до 12 мг / л во время госпитализации [24]. Скорее всего, уровень СРБ повышался вторично вследствие последующего воспалительного ответа на фоне репарации миокарда. Поскольку пациенты не страдали ХОБЛ, представляет интерес проведение проспективного анализа СРБ в когорте пациентов с обострением ХОБЛ и острым ИМ.

Повышенный риск образования тромбов. Активация тромбоцитов наблюдается при стабильной ХОБЛ и повышается при обострениях [25]. Содержание других проатеротромботических биомаркеров, таких как интерлейкин (IL)-6, IL-8, фактор некроза опухоли-α и фрагментов протромбина, также повышается в период обострения. Эти данные свидетель-

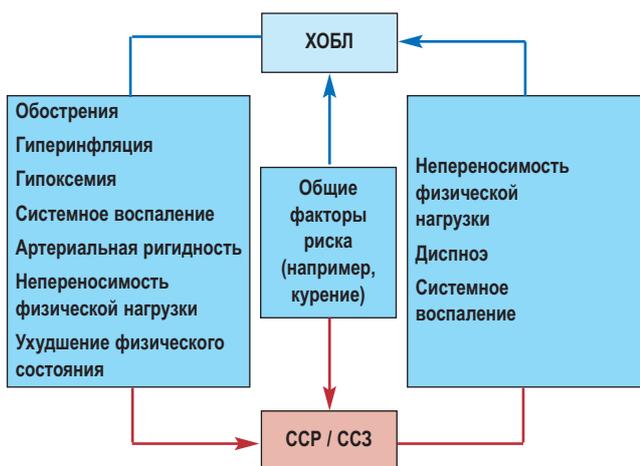


Рис. 1. Потенциальные взаимодействия между хронической обструктивной болезнью легких, сердечно-сосудистым риском и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ССР – сердечно-сосудистый риск; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Figure 1. Potential relationship between chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular risk and cardiovascular diseases



Рис. 2. Потенциальные факторы, способствующие развитию острой ишемической болезни сердца при обострении хронической обструктивной болезни легких

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

Figure 2. Potential factors contributing to development of acute ischemic heart disease during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

ствуют о том, что обострения ХОБЛ приводят к эндотелиальной дисфункции и ускоряют разрыв атеросклеротической бляшки и тромбоз [26]. Другим возможным объяснением может быть повышение при обострении ХОБЛ уровня фибриногена – тромбогенного биомаркера [11].

Тахикардия. Гипоксемия и тахикардия, связанные с обострением ХОБЛ, могут привести к неблагоприятным событиям в коронарных артериях (КА), особенно у пациентов с ранее существовавшей ИБС или дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Связь между повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и прогрессированием коронарного атеросклероза показана в клинических исследованиях. Выраженное урежение ЧСС, выявленное при 24-часовом мониторинговании у молодых мужчин, перенесших первый ИМ, было связано с прогрессированием как диффузных поражений, так и отдельных стенозов, выявляемых с помощью ангиографии [27].

Положительная связь между средней ЧСС > 80 в минуту и разрушением бляшек, измеряемого с помощью коронароангиографии, обнаружена в исследовании «случай–контроль», сопоставимом по возрасту и полу участников [28]. Действительно, некоторые данные свидетельствуют о том, что смертность, связанная с повышением концентрации тропонина у пациентов с обострением ХОБЛ, может быть связана с тахикардией [29]. Следовательно, при обострении ХОБЛ необходимо уделять внимание ЧСС.

Высокая артериальная ригидность. Скорость пульсовой волны в аорте (СПВ_а) является повторяемым, признанным «золотым стандартом», неинвазивным маркером сердечно-сосудистого риска и смертности в практически здоровых и подверженных заболеваниям популяциях. Увеличение СПВ_а на 1 м / с связано с повышением сердечно-сосудистых событий и смертности на 12–18 % в зависимости от профиля риска изучаемой популяции [30]. При более высокой АР увеличивается работа миокарда на фоне повышенного систолического давления в аорте и уменьшается диастолический кровоток в КА, который у здоровых усиливается медленной отраженной пульсовой волной, возвращающейся в КА во время диастолы [31]. При обострении ХОБЛ также провоцируется резкое повышение АР, оцениваемой по СПВ_а, которая затем увеличивает постнагрузку ЛЖ [32].

В проспективном исследовании [32] с участием больных ХОБЛ показано, что в случае обострения по сравнению со стабильным состоянием АР увеличилась в среднем на 1,2 м / с и медленно снижалась во время выздоровления. У пациентов с обострением ХОБЛ на фоне инфекции дыхательных путей АР повышалась значимо и коррелировала с уровнем IL-6 в мокроте. Связь частоты обострений с АР повышает вероятность того, что обострения могут усугублять этот хронический сердечно-сосудистый процесс.

β₂-агонисты короткого действия. Высокие дозы β₂-агонистов короткого действия (КДБА), используемые для ингаляционной терапии при обострениях ХОБЛ, могут повлиять на β₁-путь и еще боль-

ше усугубить тахикардию и симпатический стресс. Эти препараты считаются безопасными в стандартных дозах у пациентов со стабильным течением ХОБЛ. Однако в клинических исследованиях безопасность высоких доз КДБА при обострениях ХОБЛ не установлена. Существует гипотеза, что высокие дозы КДБА могут способствовать развитию острых коронарных явлений у пациентов с обострением ХОБЛ и риском развития ИБС.

Гипоксемия. Обострение ХОБЛ может быть связано с острой гипоксемией. Показано, что нарастание уровня гипоксемии у пациентов с ХОБЛ приводило к развитию эндотелиальной дисфункции и АР [33]. Также продемонстрировано, что при острой гипоксемии повышается активность симпатического нерва путем стимуляции артериальных хеморецепторов [34]. Симпатический тонус может вызвать тахикардию и увеличить риск ишемического коронарного синдрома [27, 28].

Диагностика

Диагностика ССЗ у пациентов с обострением ХОБЛ является сложной задачей вследствие совпадения многих признаков. Очень важно раннее выявление острых сердечно-сосудистых симптомов при обострении ХОБЛ. Нередко ИМ у пациентов с обострением ХОБЛ диагностируется поздно [35].

Электрокардиография (ЭКГ). Пациентов с обострением ХОБЛ необходимо обследовать на наличие признаков острой ишемии на электрокардиограмме (депрессия или элевация сегмента *ST*) и ранее перенесенного ИМ (инверсия зубца *T*, патологический зубец *Q*, регресс зубца *R* или блокада левой ножки пучка Гиса). В известных рекомендациях диагноз ИМ устанавливается при повышении и / или падении концентрации тропонина в сочетании хотя бы с одним характерным проявлением ишемии миокарда (признаки ишемии, новые изменения *ST/T*, впервые выявленная блокада левой ножки пучка Гиса) или появлением патологических зубцов *Q* на ЭКГ [36].

Показано, что у пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ, часто выявлялись изменения на ЭКГ (блокада левой ножки пучка Гиса, инверсия зубца *T* и патологический зубец *Q*). При поступлении лишь у небольшой части больных зафиксированы патологические зубцы *Q* и элевация сегмента *ST*, у большинства обнаружены инверсия / сглаживание зубца *T* и депрессия сегмента *ST*. Изменения зубца *T* и депрессия сегмента *ST* в динамике не были связаны с повышением уровня тропонина [16]. Эти изменения могут отражать преходящую ишемию миокарда вследствие увеличения потребности в кислороде.

K.J.Rothnie et al. при анализе данных пациентов с ХОБЛ и первым ИМ ($n \approx 3$ тыс.), обнаружено, что частота развития ИМ в течение 3 мес. после обострения ХОБЛ оказалась выше по сравнению со стабильным течением болезни, причем ИМ без подъема сегмента *ST* встречался чаще, чем с элевацией сегмента *ST* [3]. Эти результаты указывают на необходимость

тщательной оценки изменений ЭКГ у пациентов с обострением ХОБЛ.

Эхокардиография (ЭхоКГ). ЭхоКГ позволяет оценить функцию левого и правого желудочков, выявить зоны ишемии у пациентов с подозрением на ИБС, хотя у большинства больных с обострением ХОБЛ ЭхоКГ не представляет диагностической ценности вследствие ограничений из-за плохого акустического окна. В настоящее время нет публикаций, посвященных показателям ЭхоКГ у пациентов с обострением ХОБЛ и ИМ.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. В настоящее время «золотым стандартом» оценки функции обоих желудочков, морфологии и жизнеспособности сердца, особенно у пациентов с плохим акустическим окном при ЭхоКГ, является МРТ сердца. Однако следует отметить такие важные ограничения метода, как большая продолжительность исследования, высокая стоимость и клаустрофобия у части пациентов, которые делают МРТ сердца непрактичным у пациентов с обострением ХОБЛ [37].

Компьютерная томография (КТ) сердца. У пациентов с подозрением на ИБС по данным многоцентровых исследований с использованием мультиспиральной КТ продемонстрирована чувствительность 95–99 % и специфичность 64–83 %, а также отрицательная прогностическая значимость (97–99 %) при идентификации пациентов со стенозом I КА [38].

Динамическая КТ сердца может быть использована для оценки функции желудочков, анатомии легочной артерии, кальцификации КА и структуры легочной ткани. Этот метод также может быть весьма полезен у пациентов с обострением ХОБЛ.

Интересно, что при проведении низкодозовой мультidetекторной КТ без синхронизации с ЭКГ, выполненной с целью визуализации легочной ткани, выявляется кальцификация КА (коронарокальциноз), оцениваемая по шкале Агатстона. При выявлении коронарокальциноза отмечена высокая корреляция ($r = 0,96$) между синхронизированной и несинхронизированной с ЭКГ низкодозовой КТ [39].

Биомаркеры. Тропонин и мозговой натрийуретический пептид (BNP) являются маркерами повреждения миокарда, которые можно надежно и легко измерить у постели больного. Повышение концентрации тропонина является необходимым критерием диагностики ИМ [36]. Хотя измерения тропонина являются специфичными для некроза миокарда, они неспецифичны для ишемического повреждения, поскольку сердечный тропонин также может повышаться при сердечной недостаточности, дисфункции почек, тромбоемболии легочной артерии, легочной гипертензии, тахикардии и сепсисе.

Концентрация циркулирующего сердечного тропонина у большинства пациентов с обострением ХОБЛ была выше верхнего предела нормальных значений, особенно у пациентов с известной ИБС [29, 40].

По данным метаанализа 8 исследований у пациентов с обострением ХОБЛ показано, что повыше-

ние уровня сердечного тропонина различалось от 18 до 73 %. Обнаружено, что повышение уровня сердечного тропонина значимо коррелировало с повышенным риском смертности от всех причин. Этот результат не зависел от продолжительности последующих исследований – менее или более 6 мес. При сравнительной оценке связи вида тропонина и прогноза смертности выявлено, что тропонин T оказался более полезен при прогнозировании смертности от всех причин по сравнению с тропонином I [40].

В недавнем исследовании [41] оценена роль кардиальных биомаркеров в прогнозировании дисфункции ЛЖ и сердечно-сосудистой смертности при обострениях ХОБЛ. В 10 научных исследованиях измерялся уровень тропонина, в 7 из них также проанализирована смертность. Во всех исследованиях обнаружена достоверная связь высокого уровня тропонина с увеличением смертности, причем большинство исследований были долгосрочными (> 30 дней после измерения), хотя в последующем использовались различные моменты (от внутрибольничных смертей до 50 мес.). Кроме того, повышение уровня тропонина при выписке являлось предиктором повторной госпитализации [41]. Также показано, что прогностическое значение может иметь не только однократный подъем тропонина, но и его динамика (повышение, уменьшение, или стабильное повышение) во время обострения ХОБЛ [42].

BNP не представляет ценности при диагностике острой ИБС, но может быть использован для оценки недостаточности ЛЖ при ИМ у части пациентов с обострением ХОБЛ (рис. 3) [43]. Другое важное показание для измерения BNP или N-концевой предшественник BNP (NT-proBNP) при обострении ХОБЛ заключается в том, что его повышение связано с увеличением краткосрочной смертности. Измерение NT-proBNP во время обострения ХОБЛ оправдано в качестве маркера прогноза и диагностики сердечной недостаточности [41, 43].

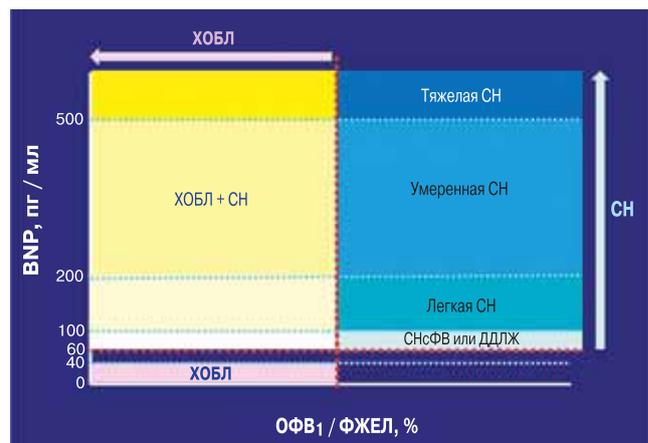


Рис. 3. Дифференциальный диагноз сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СН – сердечная недостаточность; BNP – мозговой натрийуретический пептид; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Figure 3. Differential diagnosis of heart failure and chronic obstructive pulmonary disease

Лечение

Пациенты с обострением ХОБЛ, у которых развился острый ИМ, должны получать лечение согласно имеющимся рекомендациям без каких-либо ограничений к назначению сердечно-сосудистых препаратов. Показано, что пациенты с ХОБЛ получают меньшее количество рекомендованных в руководствах сердечно-сосудистых препаратов, в частности для реваскуляризации, чем пациенты с ССЗ, но без сопутствующей ХОБЛ [35].

Далее приводятся данные по лечению ССЗ у пациентов с обострением ХОБЛ.

Ацетилсалициловая кислота (АСК). В проспективном observational исследовании [38], проведенном среди госпитализированных в связи с обострением больных ХОБЛ, тромбоцитоз (> 400 тыс.) ассоциировался с увеличением внутрибольничной и годичной общей летальности, однако при проведении антиагрегантной терапии отмечено снижение годичной смертности по любой причине после обострения ХОБЛ [44].

Это также подтверждено по данным последующего метаанализа — общая летальность была достоверно ниже у пациентов с ХОБЛ, получавших антиагрегантную терапию [45], причем это наблюдалась как при стабильной ХОБЛ, так и при обострении ХОБЛ. В 5 крупных исследованиях ($n > 11$ тыс.) антиагрегантную терапию получали в среднем 47 % пациентов с ХОБЛ (из них около 3 тыс. — с обострением ХОБЛ). Следует отметить, что сопутствующая ИБС отмечена у 33 % больных ХОБЛ, что интерпретировано всеми авторами как искажающий фактор.

В этом аспекте по результатам недавнего ретроспективного когортного исследования популяционного масштаба [46], проведенного среди пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ, показано, что при длительной терапии АСК у больных отмечались достоверно низкие показатели внутрибольничной смертности, более короткие сроки пребывания в стационаре, они реже нуждались в проведении искусственной вентиляции легких по сравнению с лицами, которые постоянно не получали АСК.

В другом исследовании разницы повышенного риска ИМ у пациентов с обострением ХОБЛ по сравнению со стабильными больными, постоянно получающими АСК, не выявлено [3].

Рандомизированное контролируемое исследование [47] с участием пациентов с ХОБЛ, получавших 500 мг АСК или плацебо 1 раз в день в течение 12 нед. в дополнение к проводимой терапии, прекращено после проведения промежуточного анализа, по данным которого показано отсутствие влияния на легочную функцию (ОФV₁), одышку (индекс транзиторной одышки) или качество жизни (респираторный опросник Госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ)).

Примечательно, что при исследовании эффективности антиагрегантной терапии при обострении ХОБЛ с оценкой смертности или острых коронар-

ных событий вместо измерения функции легких, добавились бы данные, необходимые для адекватного ведения этих пациентов.

β-блокаторы. Важная роль придается использованию β-блокаторов, особенно кардиоселективных, у больных ХОБЛ в качестве вторичной профилактики [48]. Терапия β-блокаторами имеет доказанное преимущество по выживаемости пациентов с ИБС. Однако при ХОБЛ и коморбидной сердечной патологии β-блокаторы с целью вторичной профилактики назначаются реже [49].

В исследовании [50] также показано, что β-блокаторы пациентам с ХОБЛ и ОКС для вторичной профилактики назначались с меньшей вероятностью. Это продемонстрировано у пациентов с ИМ без подъема и с элевацией сегмента ST.

Среди врачей все еще существует тенденция недооценки роли β-блокаторов у пациентов с сердечной недостаточностью и ХОБЛ из-за бронхоспазма [51]. Тем не менее по данным систематического обзора *Cochrane* показано, что кардиоселективные β-блокаторы, назначаемые пациентам с ХОБЛ, не вызывали неблагоприятных респираторных эффектов [52].

По результатам некоторых нерандомизированных исследований предполагается, что при приеме β-блокаторов может уменьшаться частота обострений ХОБЛ [53], а при приеме β-блокаторов во время обострения — снижается смертность [54].

По данным метаанализа 15 наблюдательных когортных исследований показано, что при лечении β-блокаторами значительно снижались риск общей смертности и частота обострений ХОБЛ. Действительно, риск летальности более значимо снижался при ХОБЛ и ИБС [55].

С клинической точки зрения обострение ХОБЛ может дать возможность проверить правильный диагноз и лечение возможной недиагностированной ИБС.

Статины. К другим препаратам, при приеме которых изменился прогноз ССЗ, относятся статины. Показан более низкий уровень смертности у пациентов с ХОБЛ, принимающих статины, по сравнению с больными, не получающими их [56]. В рандомизированном исследовании по оценке эффективности симвастатина в сравнении с плацебо в профилактике обострений ХОБЛ не выявлено различий по частоте обострений, времени до первого обострения, серьезных нежелательных явлений и смертности [57]. Следует отметить, что из исследования были исключены пациенты с ССЗ, которые могли оказать большее влияние на результаты лечения.

Данные о предыдущем лечении хронической обструктивной болезни легких и острой ишемической болезни сердца

Бронходилататоры, прежде всего М-холинолитические препараты длительного действия (ДДАХП) и β₂-агонисты длительного действия (ДДБА), долгое время являлись основой фармакотерапии ХОБЛ, несмотря на данные наблюдений, свидетельствующие

щих о том, что при их применении могут ухудшиться течение основного ССЗ или увеличиться риск развития сердечно-сосудистой патологии, в т. ч. ИБС [58].

Однако накопленные данные предыдущих клинических исследований свидетельствуют о том, что ингаляционная терапия ХОБЛ не представляет значительного риска развития заболеваний сердца, тем более у лиц без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [58].

В последнее время по результатам некоторых рандомизированных клинических исследований лекарственных препаратов при ХОБЛ, включая лиц с ССЗ, приведено больше доказательств безопасности влияния на сердечно-сосудистую систему ДДАХП, ДДБА и ингаляционных ГКС [59, 60].

В когортном исследовании «случай–контроль» с участием пациентов с ХОБЛ ($n > 280$ тыс.) назначение ДДБА и ДДАХП было связано с 1,5-кратным увеличением сердечно-сосудистого риска в течение 30 дней после начала терапии. Однако при этом требуются дальнейшие исследования. Полученные результаты могут быть объяснены тем, что при ухудшении ХОБЛ, возможно, использовались ДДБА или ДДАХП вместо адекватного лечения возможного обострения ХОБЛ и связанного с этим повышенного сердечно-сосудистого риска [61].

Следует отметить, что при адекватной медикаментозной терапии ХОБЛ снижается риск не только обострений, но и, следовательно, развития ИМ, хотя это должно быть подтверждено в дальнейших проспективных исследованиях.

Заключение

По результатам настоящего обзора показано, что дальнейший прогноз при обострениях ХОБЛ может быть определен при раннем выявлении и лечении ИБС. По этой причине для пациентов с обострением ХОБЛ должны быть доступны методы диагностики острой ИБС. Понимая сложность различных возможных механизмов, которые могут способствовать увеличению риска ИМ при обострении ХОБЛ, важно как можно точнее определить возможные терапевтические цели в восприимчивой популяции. Дисфункция сердца во время обострения ХОБЛ представляет собой исследовательскую задачу с точки зрения не только этиологии, но и определения тактики лечения.

Конфликт интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

- Corrao S., Brunori G., Lupo U., Perticone F. Effectiveness and safety of concurrent beta-blockers and inhaled bronchodilators in COPD with cardiovascular comorbidities. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (145): pii: 160123. DOI: 10.1183/16000617.0123-2016.
- Mullerova H., Agusti A., Erqou S., Mapel D.W. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest.* 2013; 144 (4): 1163–1178. DOI: 10.1378/chest.12-2847.
- Rothnie K.J., Connell O., Müllerová H. et al. Myocardial Infarction and Ischemic Stroke after Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15 (8): 935–946. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201710-815OC.
- Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20. / Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V., et al. National Guidelines On Diagnosis And Treatment Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease” An Algorithm For Making A Clinical Decision. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
- Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., Fitz Gerald J.M. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (8): 631–639. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6.
- Berger J.S., Sanborn T.A., Sherman W., Brown D.L. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with coronary heart disease having percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94 (5): 649–651.
- Campo G., Guastaroba P., Marzocchi A. et al. Impact of COPD on long-term outcome after ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary percutaneous coronary intervention. *Chest.* 2013; 144 (3): 750–757. DOI: 10.1378/chest.12-2313.
- Feary J.R., Rodrigues L.C., Smith C.J. et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax.* 2010; 65 (11): 956–962. DOI: 10.1136/thx.2009.128082.
- Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Phenomenon or epiphenomenon? *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1 (2): 109–114. Available at: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1513/pats.2306029>
- Wedzicha J.A. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1 (2): 115–120. DOI: 10.1513/pats.2306030.
- Wedzicha J.A., Seemungal T.A., MacCallum P.K. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb. Haemost.* 2000; 84 (2): 210–215.
- Chen Y.W., Leung J.M., Sin D.D. A Systematic review of diagnostic biomarkers of COPD exacerbation. *PLoS ONE.* 2016; 11 (7): e0158843. DOI: 10.1371/journal.pone.0158843.
- Smeeth L., Thomas S.L., Hall A.J. et al. Risk of Myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (25): 2611–2618. DOI: 10.1056/NEJMoa041747.
- Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest.* 2010; 137 (5): 1091–1097. DOI: 10.1378/chest.09-2029.
- Brekke P.H., Omland T., Smith P., Soyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD-Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir. Med.* 2008; 102 (9): 1243–1247. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.04.010.

16. McAllister D.A., Maclay J.D., Mills N.L. et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalization for exacerbation of COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (5): 1097–1103. DOI: 10.1183/09031936.00124811.
17. Kunisaki K.M., Dransfield M.T., Anderson J.A. et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events: A post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (1): 51–57. DOI: 10.1164/rccm.201711-2239OC.
18. Rabe K.F., Hurst J.R., Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (149): pii: 180057. DOI: 10.1183/16000617.0057-2018.
19. Meier C.R., Jick S.S., Derby L.E. et al. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet.* 1998; 351 (9114): 1467–1471. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)11084-4.
20. Clayton T.C., Thompson M., Meade T.W. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (1): 96–103. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm516.
21. Hill J., Heslop C., Man S.F. et al. Circulating surfactant protein-D and the risk of cardiovascular morbidity and mortality. *Eur. Heart J.* 2011; 32 (15): 1918–1925. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr124.
22. Van Eeden S.F., Sin D.D. Chronic obstructive pulmonary disease: A chronic systemic inflammatory disease. *Respiration.* 2008; 75 (2): 224–238. Available at: <https://www.karger.com/Article/Abstract/111820>
23. Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M. et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (14): 1387–1397. DOI: 10.1056/NEJMoa032804.
24. Vanhaverbeke M., Veltman D., Pattyn N. et al. CRP-reactive protein during and after myocardial infarction in relation to cardiac injury and left ventricular function at follow-up Running head: CRP during and after myocardial infarction. *Clin. Cardiol.* 2018; 41 (9): 1201–1206. DOI: 10.1002/clc.23017.
25. Maclay J.D., McAllister D.A., Johnston S. et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax.* 2011; 66 (9): 769–774. DOI: 10.1136/thx.2010.157529.
26. Malerba M., Clini E., Malagola M., Avanzi G.C. Platelet activation as a novel mechanism of atherothrombotic risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert. Rev. Hematol.* 2013; 6 (4): 475–483. DOI: 10.1586/17474086.2013.814835.
27. Perski A., Olsson G., Landou C. et al. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. *Am. Heart J.* 1992; 123 (3): 609–616. DOI: 10.1016/0002-8703(92)90497-j.
28. Heidland U.E., Strauer B.E. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation.* 2001; 104 (13): 1477–1482. DOI: 10.1161/hc3801.096325.
29. Hoiseth A.D., Omeland T., Hagve T.A. et al. Determinants of high-sensitivity cardiac troponin T during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *BMC Pulm. Med.* 2012; 12: 22. DOI: 10.1186/1471-2466-12-22.
30. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular event and all-cause mortality with arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (13): 1318–1327. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
31. Vlachopoulos C., Alexopoulos N., Stefanadis C. Fast in the aorta, slow in the coronaries. *Cardiology.* 2010; 116 (4): 257–260. DOI: 10.1159/000319599.
32. Patel A.R., Kowlessar B.S., Donaldson G.C. et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (9): 1091–1099. DOI: 10.1164/rccm.201306-1170OC.
33. Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Гипоксемия как потенциальный фактор развития эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2013; (3): 36–40. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-36-40. / Makarova M.A., Avdeev S.N., Chuchalin A.G. [Hypoxemia as a potential risk factor of endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2013; (3): 36–40. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-36-40 (in Russian).
34. Stewart A.G., Waterhouse J.C., Howard P. Cardiovascular autonomic nerve function in patients with hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1991; 4 (10): 1207–1214.
35. Rothnie K.J., Smeeth L., Herrett E. et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart.* 2015; 101 (14): 1103–1110. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-307251.
36. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Universal definition of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (22): 2173–2195. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.011.
37. Nordenskjöld A.M., Hammar P., Ahlström H. et al. Unrecognized myocardial infarction assessed by cardiac magnetic resonance imaging is associated with adverse long-term prognosis. *PLoS ONE.* 2018; 13 (7): e0200381. DOI: 10.1371/journal.pone.0200381.
38. Budoff M.J., Dowe D., Jollis J.G. et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (21): 1724–1732. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.031.
39. Budoff M.J., Nasir K., Kinney G.L. et al. Coronary artery and thoracic calcium on non-contrast thoracic CT scans: comparison of ungated and gated examinations in patients from the COPD Gene cohort. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 2011; 5 (2): 113–118. DOI: 10.1016/j.jcct.2010.11.002.
40. Pavasini R., d'Ascenzo F., Campo G. et al. Cardiac troponin elevation predicts all-cause mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2015; 191: 187–193. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.006.
41. Buchan A., Bennett R., Coad A. et al. The role of cardiac biomarkers for predicting left ventricular dysfunction and cardiovascular mortality in acute exacerbations of COPD. *Open Heart.* 2015; 2 (1): e000052. DOI: 10.1136/openhrt-2014-000052.
42. Marcun R., Sustic A., Brguljan P.M. et al. Cardiac biomarkers predict outcome after hospitalization for an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Cardiol.* 2012; 161 (3): 156–159. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.05.044.

43. Onishi K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease. *J. Cardiol.* 2017; 70 (2): 128–134. DOI: 10.1016/j.jjcc.2017.03.001.
44. Harrison M.T., Short P., Williamson P.A. et al. Thrombocytosis is associated with increased short and long term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a role for antiplatelet therapy? *Thorax.* 2014; 69 (7): 609–615. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203996.
45. Pavasini R., Biscaglia S., d'Ascenzo F. et al. Antiplatelet treatment reduces all-cause mortality in COPD patients: a systematic review and meta-analysis. *COPD.* 2016; 13 (4): 509–514. DOI: 10.3109/15412555.2015.1099620.
46. Goto Y., Faridi M.K., Camargo C.A., Hasegawa K. The association of aspirin use with severity of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2018; 28 (1): 7. DOI: 10.1038/s41533-018-0074-x.
47. Schwameis R., Pils S., Weber M. et al. Acetylic salicylic acid for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacology.* 2016; 98 (1–2): 93–98. DOI: 10.1159/00046349.
48. Domanski M.J., Krause-Steinrauf H., Massie B.M. et al. A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS. *J. Card. Fail.* 2003; 9 (5): 354–363.
49. Puente-Maestu L., Calle M., Ortega-González Á. et al. Multicentric study on the beta-blocker use and relation with exacerbations in COPD. *Respir. Med.* 2014; 108 (5): 737–744. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.02.009.
50. Quint J.K., Herrett E., Bhaskaran K. et al. Effect of β blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic healthcare records. *Br. Med. J.* 2013; 347: f6650. DOI: 10.1136/bmj.f6650.
51. Petta V., Perlikos F., Loukides S. et al. Therapeutic effects of the combination of inhaled beta2-agonists and beta-blockers in COPD patients with cardiovascular disease. *Heart Fail. Rev.* 2017; 22 (6): 753–763. DOI: 10.1007/s10741-017-9646-z.
52. Salpeter S., Ormiston T., Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; (4): CD003566. DOI: 10.1002/14651858.CD003566.pub2.
53. Bhatt S.P., Wells J.M., Kinney G.L. et al. β -blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax.* 2016; 71 (1): 8–14. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207251.
54. Rutten F.H., Zuithoff N.P., Hak E. et al. β -blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170 (10): 880–887. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.112.
55. Du Q., Sun Y., Ding N., Chen Y. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE.* 2014; 9 (11): e113048. DOI: 10.1371/journal.pone.0113048.
56. Mortensen E.M., Copeland L.A., Pugh M.J. et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir. Res.* 2009; 10: 45. DOI: 10.1186/1465-9921-10-45.
57. Criner G.J., Connett J.E., Aaron S.D. et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (23): 2201–2210. DOI: 10.1056/NEJMoa1403086.
58. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12: 1753465817750524. DOI: 10.1177/1753465817750524.
59. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (16): 1491–1501. DOI: 10.1056/NEJMoa1303342.
60. 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.
61. Wang M.T., Liou J.T., Lin C.W. et al. Association of cardiovascular risk with inhaled long-acting bronchodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nested case-control study. *JAMA Intern. Med.* 2018; 178 (2): 229–238. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.7720.

Поступила 18.01.19
Received January 18, 2019

Загрязнение атмосферного воздуха взвешенными веществами как фактор риска рака легких

А.Ф.Колпакова¹, Р.Н.Шарипов^{2,3}, О.А.Волкова⁴, Ф.А.Колпаков^{1,2}

1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт вычислительных технологий» Сибирского отделения Российской академии наук: 630090, Новосибирск, ул. Академика Ржанова, 6;

2 – Общество с ограниченной ответственностью «БИОСОФТ.РУ»: 630058, Новосибирск, ул. Русская, 41 / 1;

3 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»: 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 2;

4 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики”» Сибирского отделения Российской академии наук: 630090, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

Информация об авторах

Колпакова Алла Федоровна – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биоинформатики Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт вычислительных технологий» Сибирского отделения Российской академии наук; тел.: (383) 363-68-29; e-mail: kolpakova44@mail.ru

Шарипов Руслан Нильевич – руководитель проектов Общества с ограниченной ответственностью «БИОСОФТ.РУ»; старший преподаватель Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; тел.: (383) 363-68-29; e-mail: shrus79@yandex.ru

Волкова Оксана Анатольевна – к. б. н., научный сотрудник лаборатории генной инженерии Федерального государственного бюджетного научно-образовательного учреждения «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики”» Сибирского отделения Российской академии наук; тел.: (383) 363-49-63; e-mail: ov@bionet.nsc.ru

Колпаков Федор Анатольевич – к. б. н., заведующий лабораторией биоинформатики Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт вычислительных технологий» Сибирского отделения Российской академии наук; технический директор Общества с ограниченной ответственностью «БИОСОФТ.РУ»; тел.: (383) 363-68-29; e-mail: fkolpakov@gmail.com

Резюме

В статье освещены современные представления о связи загрязнения атмосферного воздуха взвешенными частицами (ВЧ) с заболеваемостью и смертностью от рака легких (РЛ). По результатам эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований подтверждено, что загрязнение воздуха ВЧ, особенно содержащими металлы, является фактором риска РЛ. Повреждение генома эпителиальной клетки и эпигенетические изменения при действии ВЧ являются важным звеном патогенеза РЛ. Систематизированные научные данные в виде формализованных описаний способствуют понятию патогенеза РЛ и могут быть использованы в практической медицине для оценки риска возникновения, ранней диагностики, прогноза и повышения эффективности лечения больных РЛ.

Ключевые слова: загрязнение воздуха, взвешенные частицы, патогенез, рак легких.

Для цитирования: Колпакова А.Ф., Шарипов Р.Н., Волкова О.А., Колпаков Ф.А. Загрязнение атмосферного воздуха взвешенными веществами как фактор риска рака легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (4): 477–485. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-477-485

Particle pollution as a risk factor for lung carcinoma

Alla F. Kolpakova¹, Ruslan N. Sharipov^{2,3}, Oksana A. Volkova⁴, Fedor A. Kolpakov^{1,2}

1 – Federal Research Institute of Computational Technologies, Siberian Department of Russian Academy of Science: ul. Akademika Rzhanova 6, Novosibirsk, 630090, Russia;

2 – BIOSOFT.RU LLC: ul. Russkaya 41/1, Novosibirsk, 630058, Russia;

3 – Novosibirsk National Research University: ul. Pirogova 2, Novosibirsk, 630090, Russia;

4 – "Institute of Cytology and Genetics" Federal Research Center, Siberian Department of Russian Academy of Science: ul. Akademika Lavrent'yeva 10, Novosibirsk, 630090, Russia

Author information

Alla F. Kolpakova, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Bioinformatics, Federal Research Institute of Computational Technologies, Siberian Department of Russian Academy of Science; tel.: (383) 363-68-29; e-mail: kolpakova44@mail.ru

Ruslan N. Sharipov, Head of Projects, BIOSOFT.RU LLC, Senior Teacher, Novosibirsk National Research University; tel.: (383) 363-68-29; e-mail: shrus79@yandex.ru

Oksana A. Volkova, Candidate of Biology, Researcher, Laboratory of Genetic Engineering, "Institute of Cytology and Genetics" Federal Research Center, Siberian Department of Russian Academy of Science; tel.: (383) 363-49-63; e-mail: ov@bionet.nsc.ru

Fedor A. Kolpakov, Candidate of Biology, Head of Laboratory of Bioinformatics, Federal Research Institute of Computational Technologies, Siberian Department of Russian Academy of Science; Engineering Director, BIOSOFT.RU LLC; tel.: (383) 363-68-29; e-mail: fkolpakov@gmail.com

Abstract

Current view on a relationship between particle pollution, morbidity and mortality of lung carcinoma were discussed in the article. Published epidemiological, clinical and laboratory studies suggest particle pollution, especially metal containing particulate matter (PM), to be a risk factor for lung carcinoma occurrence. PM-associated injury of epithelial cell genome and epigenetic lesions are an important part of pathogenesis of lung carcinoma. Systemic research findings and formalized reports could improve our knowledge on lung cancer pathogenesis and could be used in clinical practice for risk assessment, early detection and prognosis of lung cancer and improvement in treatment efficacy.

Key words: air pollution, particulate matter, pathogenesis, lung carcinoma.

For citation: Kolpakova A.F., Sharipov R.N., Volkova O.A., Kolpakov F.A. Particle pollution as a risk factor for lung carcinoma. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (4): 477–485 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-477-485

Рост смертности от злокачественных новообразований является серьезной медицинской и социально-экономической проблемой последних десятилетий в мире, в т. ч. в России. Рак легких (РЛ) является одной из ведущих причин смерти от злокачественных новообразований, которые развиваются из пораженного эпителия (опухоли трахеи, бронхов, легких). В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований (2016) наибольший удельный вес – 17,4 % составил РЛ, при этом 26,5 % случаев смерти мужчин были обусловлены РЛ [1]. Среди основных причин смерти от рака в США РЛ находится на 1-м месте, а по распространенности среди взрослого населения – на 2-м [2].

Загрязнение воздуха и рак легких

По мнению специалистов Международного агентства по изучению рака (*International Agency for Research on Cancer – IARC*), существует достаточно доказательств того, что загрязнение воздуха является одной из причин возникновения РЛ. При этом взвешенные частицы в атмосферном воздухе IARC классифицируются как канцерогены I группы [3]. Загрязнение воздуха мелкими ВЧ вошло в пятерку основных факторов риска смертности населения в мире в 2015 г. [4].

Из всех загрязняющих атмосферу веществ особую роль играют взвешенные частицы (ВЧ) – твердые и жидкие вещества малого размера, содержащиеся в воздухе в виде аэрозоля. Особенно опасны для здоровья человека ВЧ размером < 2,5 мкм (ВЧ-2,5), которые могут достигать бронхиол и альвеол, и 0,1–0,001 мкм (ВЧ-0,1), которые включают в себя наночастицы (< 100 нм). Обладая малой массой, ВЧ-0,1 имеют сравнительно большую площадь поверхности, депонируются в альвеолах, могут ускользать от мукоцилиарного клиренса и макрофагов. В отличие от крупных частиц, ВЧ-0,1 проникают в кровотоки и могут попасть в любую ткань организма человека [5, 6].

В литературе существуют противоречивые данные о связи распространенности РЛ с загрязнением атмосферного воздуха ВЧ. Так, в когортном исследовании *S.Weichenthal et al.* (2017) [7] приняли участие 1,1 млн жителей Торонто (Канада), среди которых в период с 1996 по 2012 гг. выявлено 12 908 случаев РЛ. При применении модели пропорциональных рисков со случайными эффектами достоверной ассоциации между загрязнением воздуха ВЧ-2,5 и случаями РЛ в данной когорте не установлено. В исследовании *Adventist Health and Smog Study-2 (AHSMOG-2)* приняли участие некурящие жители США и Канады ($n = 80\ 285$), при этом использовались государственные регистры рака за 7,5 года наблюдения. РЛ, подтвержденный гистологически, установлен у 250 человек. Установлено, что при каждом увеличении концентрации ВЧ-2,5 в атмосферном воздухе повышался коэффициент относительного риска (ОР) РЛ 1,54 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,17–2,04) [8]. *F.Huang et al.* (2017)

в результате проведенного метаанализа установлено, что риск развития РЛ и смерти от указанного заболевания ассоциирован с воздействием ВЧ-2,5 (ОР – 1,11; 95%-ный ДИ – 1,05–1,18 и ОР – 1,08; 95%-ный ДИ – 1,03–1,12 соответственно) [9]. *D.Sifaki-Pistolla et al.* (2017) при изучении воздействия ВЧ-2,5–10 в период 1992–2013 гг. по данным Регистра рака выявлен высокий риск развития РЛ в урбанизированных центрах и нескольких сельских регионах острова Крит (Греция) (ОР – 3,2; 95%-ный ДИ – 1,6–4,7) [10]. В исследованиях *J.Fu et al.* (2015) подтверждено, что длительное воздействие ВЧ-2,5 является фактором риска РЛ и положительно коррелирует со смертностью как мужчин, так и женщин в 31 провинции Китая [11]. Аналогичный вывод сделан по результатам исследования [12], проведенного в Китае *P.Yin et al.* (2017).

В крупных промышленных российских городах заболеваемость и смертность от РЛ выше, чем в среднем по стране. При этом немелкоклеточный РЛ (НМРЛ) является самым частым типом РЛ при длительном воздействии ВЧ [13–15]. *A.Tomczak et al.* в исследовании [16] (2016) сделано заключение о том, что даже низкие концентрации ВЧ-2,5 могут способствовать возникновению РЛ.

Химический состав взвешенных частиц

Химический состав ВЧ зависит от географических, метеорологических условий, особенностей источников их происхождения и взаимодействий в атмосфере. Обычно в состав ВЧ включены неорганические либо биологические компоненты, элементарный и органический углерод. Установлено, что ВЧ-2,5 и ВЧ-0,1 дорожно-транспортного происхождения содержат больше металлов, чем промышленная пыль, обладают большей токсичностью и чаще вызывают РЛ [17]. Металлы, например, алюминий, железо, натрий и цинк, были наиболее частыми неорганическими компонентами дорожно-транспортной пыли, а марганец, железо, свинец, никель, хром, медь, кадмий и ванадий – промышленной пыли [18, 19]. Наиболее высоким потенциальным канцерогенным риском обладают ВЧ, содержащие хром, кадмий и кобальт [20]. В опухолях легких *Ł.J.Binkowski et al.* (2016) обнаружены накопления металлов, концентрации которых соответствовали следующему ряду: ртуть → кадмий → медь → кальций → цинк → железо [21].

По результатам метаанализа 3 популяционных эпидемиологических исследований ($n = 20\ 459$) подтверждено, что воздействие даже низких уровней ВЧ кадмия является фактором развития злокачественных заболеваний, в частности РЛ. Риск возникновения РЛ ассоциирован с удвоением концентрации кадмия в моче обследуемых (ОР – 1,22; 95%-ный ДИ – 1,13–1,31; $p < 0,0001$) [22].

Литературные данные о канцерогенных свойствах ванадия (V) противоречивы. Оксид ванадия считается онкогеном и отнесен по классификации IARC к группе потенциального канцерогена для человека [23]. По данным экспериментальных исследова-

дований показано, что мутагенность V_2O_5 не является ключевым событием в возможном канцерогенезе [24, 25]. Роль загрязнения воздуха ВЧ в патогенезе РЛ, в частности на молекулярно-генетическом уровне, до сих пор остается неясной.

Механизмы действия взвешенных частиц на организм человека

Доказано, что оксидативный стресс (ОС) при действии ВЧ является центральной ступенью провоспалительной реакции и канцерогенеза, а активные формы кислорода (АФК) и азота могут быть триггерами освобождения цитокинов из тканей через транскрипционные факторы — ядерный фактор каппа-би (NF- κ B), белок-активатор-1 (AP-1), ядерный фактор, подобный выделенному из эритроидных клеток-2 (Nrf2) и рецептор ароматических углеводородов (AhR) [26–28].

По результатам анализа многочисленных исследований сделано заключение о том, что митохондриальная супероксиддисмутаза-2 (mSOD2) играет важную роль в предохранении клетки от ОС. Однако при нарушении окислительно-восстановительного баланса, связанного с накоплением перекиси водорода, mSOD2 и глутатионпероксидаза-1 могут оказывать двойное действие, предупреждая или увеличивая риск канцерогенеза [27, 29]. В исследовании *Canadian Census Health and Environment Cohort* (CanCHES) в канадской когорте изучалась связь длительного воздействия ВЧ-2,5, ОС и риска смерти от РЛ в период 1991–2009 гг. Установлено, что снижение уровня глутатиона в жидкости эпителиальной выстилки более значимо ассоциируется с показателями смертности от РЛ, чем с концентрацией ВЧ-2,5 [30].

По результатам анализа литературных данных *R.Li et al.* (2018) предложено ранжировать влияние ВЧ-2,5 на развитие РЛ по следующим 5 группам:

- активация онкогенов, опосредованная микроРНК;
- мутации в генах;
- инактивация супрессоров опухолей посредством ДНК-метилирования;
- нарушение микроокружения клеток легких;
- усиление процессов аутофагии и апоптоза [26].

Активация онкогенов, опосредованная микроРНК. Известно, что микроРНК представляют собой класс коротких некодирующих одноцепочечных молекул РНК, которые участвуют в посттранскрипционной регуляции экспрессии гена, в частности — блокировании трансляции [27]. *C.Liu et al.* (2015) изучалась экспрессия микроРНК и информационной, или матричной, РНК (мРНК) и их взаимодействие в клетках бронхиального эпителия после воздействия ВЧ-2,5. При этом гены *SLC30A1*, *SERPINB2* и *AKRIC1* с повышенной экспрессией были идентифицированы как мишени для микроРНК *miR-182* и *miR-185* соответственно. Кроме того, повышенная экспрессия генов *SLC30A1*, *SERPINB2* и *AKRIC1* обнаружена у пациентов, страдающих РЛ. Таким образом, изме-

нение экспрессии *miR-182* и *miR-185* и, соответственно, их генов-мишеней может способствовать канцерогенезу легких, связанному с воздействием ВЧ-2,5 [27].

Мутации в генах. Мутациям в генах, обусловленным воздействием ВЧ-2,5, посвящено много исследований, из которых следует, что эти частицы могут взаимодействовать с ДНК, вызывая образование ДНК-аддуктов, и, как следствие, нарушать работу генов и усиливать мутагенез [30–34]. Как возможный вариант их возникновения обсуждаются провоспалительные иммунные процессы, активированные в ответ на экзогенные стимулы в виде ВЧ-2,5 [31]. В экспериментах на мышцах подтверждено, что при интратрахеальном введении наночастиц кобальта, помимо ОС, развивались воспаления и повреждения легочной ткани, клеточная пролиферация, а также повреждение и мутации ДНК [32].

Инактивация супрессоров опухолей посредством ДНК-метилирования. Инактивация генов-онкосупрессоров путем ДНК-метилирования достаточно часто встречается в раковых опухолях. В частности, ген белка p53 (хорошо известный «страж генома») обнаружен инактивированным в опытах на клетках НМРЛ [35]. *W.Zhou et al.* (2016) исследовались изменения метилирования генома и промотора гена *p53* в качестве результата воздействия низких концентраций ВЧ-2,5 на клетки бронхиального эпителия человека (BEAS-2B). Показано снижение уровня геномного метилирования, сопряженное со снижением экспрессии гена ДНК-метилтрансферазы-1 (DNMT1). При этом отмечен высокий уровень метилирования промотора гена *p53* на фоне повышенной экспрессии другой ДНК-метилтрансферазы — DNMT3B как результат работы связки АФК-киназа Akt-DNMT3B. Активность данного внутриклеточного сигнального пути не только объясняет возможное развитие РЛ под воздействием ВЧ из воздуха, но и может стать путеводной нитью для выявления способов предотвращения негативного воздействия [36].

Нарушение микроокружения клеток легких. Клеточное микроокружение оказывает влияние на поведение опухоли, и это утверждение верно в т. ч. для РЛ. *B.Yang et al.* (2016) исследовано влияние ВЧ-2,5 на линии клеток аденокарциномы легких A549 (альвеолярный базальный эпителий) и НМРЛ H1299 (клетки легочного эпителия, выделенные из метастазов в лимфатическом узле). При транскриптомном анализе посредством секвенирования матричной РНК клеток показано, что ВЧ-2,5 вызывают увеличение инвазивного и пролиферативного потенциала этих клеток. В результате моделирования и реконструкции сети белок-белковых взаимодействий выделены 2 гена с наиболее повышенной экспрессией — интерлейкина-1 β и матриксной металлопротеиназы (ММП)-1 как ключевые регуляторы, ответственные за опосредование эффектов ВЧ-2,5. Повышенная активность ММП обычно свидетельствует о худшем прогнозе для пациента при прочих равных условиях [37].

Установлено, что ионы железа, входящие в состав ВЧ-2,5, при определенных условиях могут способствовать развитию процесса канцерогенеза, тогда как у больных с уже имеющимися злокачественными новообразованиями ионы железа могут повысить эффективность противоопухолевой терапии [38, 39]. Воздействие ВЧ никеля приводит к активации сигнальных путей, транскрипционным изменениям, эпигенетическому ремоделированию, процессам, сопровождающимся гипоксией, которая способствует канцерогенезу без прямого повреждения ДНК. При воздействии даже низких доз никеля уменьшается активность промотора гена *MLH1* (гомолог гена *MutL1*), белок которого исправляет неправильно спаренные основания в ДНК, а длительное воздействие мышьяка ведет к подавлению активности этого гена [40].

По данным обзора литературы *H. Sas-Nowosielska et al.* (2015) отмечено, что наиболее выраженное вредное влияние тяжелых металлов связано с их взаимодействием с ядерными компонентами клетки — нуклеиновыми кислотами, белками и липидами. Некоторые металлы, будучи микроэлементами, например, двухвалентные ионы цинка и меди, в физиологических концентрациях проникают через мембрану клеток по специализированным ионным каналам [41]. Аналогичным образом действует большинство известных цитотоксичных металлов, которые входят в клетки, подражая ионам эссенциальных металлов, и вызывают генерацию АФК. Рост уровня АФК приводит к нарушениям жизненно важных процессов, таких как транскрипция, репликация и репарация ДНК, что, в свою очередь, влечет за собой необратимые изменения в клеточной программе и канцерогенез [42, 43].

H. Wei et al. (2017) обнаружено, что ВЧ-2,5 могут индуцировать эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и оказывать влияние на свойства стволовых раковых клеток в культуре клеток A549. Обнаружено также, что как при кратковременном, так и при хроническом воздействии ВЧ-2,5 повышается клеточная миграция и инвазия, снижается экспрессия мРНК эпителиальных маркеров и увеличивается экспрессия мРНК мезенхимальных маркеров. Дополнительно хронизация процесса усиливает ЭМП и проявление стволового потенциала раковых клеток [44]. При ЭМП покоящиеся эпителиальные клетки теряют свои межклеточные контакты и принимают мезенхимальную форму. Они приобретают способность к миграции через базальную мембрану, а значит, могут по кровеносному или лимфатическому руслу попасть в любые, сколь угодно отдаленные от своего исходного местонахождения клетки, иногда при участии фибробластов. Стромальные клетки РЛ секретируют такие молекулы, как трансформирующий фактор роста- β_1 (TGF- β_1), который вызывает ЭМП в опухолевых клетках, облегчая их инвазию, стволовость и метастазирование. TGF- β_1 — один из наиболее важных тканевых факторов, секретируемых при развитии эпителиальных опухолей [45]. *В.Е.Шевченко и соавт.* (2017) методом протеомной

масс-спектрометрии высокого разрешения изучены молекулярные механизмы действия TGF- β_1 на клетки A549 аденокарциномы легкого человека. Повышенная экспрессия TGF- β_1 в злокачественных опухолях легких способствовала ангиогенезу, супрессии иммунной системы, а также выживанию раковых клеток, увеличивая их рост, миграцию, инвазию [46].

D. Yang et al. (2017) в работе [47] уточняется, каким образом ВЧ-2,5 могут способствовать ЭМП. По данным [47], воздействие ВЧ-2,5 способствует повышению экспрессии рецептор-регулируемого белка SMAD1 (члена семейства SMAD и подсемейства R-SMAD) и уменьшению экспрессии ингибиторов из того же семейства (SMAD6 и SMAD7) в клетках РЛ. Выключение гена SMAD1 подавляет процесс ЭМП, вызванный воздействием ВЧ-2,5. МикроРНК *miR-32* оказывает отрицательное воздействие на ЭМП, индуцированный ВЧ-2,5. Подавление *miR-32* усиливает активность сигнального пути, опосредованного SMAD1, который способствует процессу ЭМП, вызванному ВЧ-2,5. Таким образом, эти данные показывают, что ВЧ-2,5 могут индуцировать процесс ЭМП через сигнальный путь, опосредованный SMAD1, при этом микроРНК *miR-32* может действовать как ингибитор ЭМП в клетках РЛ [47].

Усиление процессов аутофагии и апоптоза. Негативное воздействие ВЧ-2,5 на клетки эпителия бронхов способно вызвать аутофагию и апоптоз как средство защиты от разрушительного воздействия извне. Это, в частности, показано *Y. Wang et al.* (2015) на клетках A549, где ВЧ-2,5 индуцировали аутофагию посредством активации аденозинмонофосфат-протеинкиназа-сигнального пути [48], а также на клетках BEAS-2B, в которых этот процесс был предположительно реализован с участием PI3K/Akt-сигнального пути [49]. Воздействие ВЧ-2,5 вызывает рост уровня АФК, а также одно- и двучпочечные повреждения ДНК, нарушение клеточного цикла, активацию сигнальных путей белка p53 [50] и фактора некроза опухоли- α , являющихся одними из основных регуляторов апоптоза, и, как следствие, гибель эпителиальных клеток дыхательных путей [51]. Предполагается, что ВЧ-2,5 могут проникать в клетки РЛ, вызывая значимый рост уровня АФК и аутофагию. Впоследствии эти процессы вызывают миграцию раковых клеток, инвазию и эпителиально-мезенхимальную трансформацию [52].

Для анализа факторов, вовлеченных в различные патологические процессы человека, широко используются современные компьютерные технологии, что позволяет не только облегчить анализ количественных данных, но и создать наглядное формализованное описание процессов для выделения их ключевых моментов. С использованием отечественной компьютерной системы BioUML (*Biological Universal Modeling Language*; <http://www.biouml.org>) создано формализованное описание влияния на патогенез РЛ ВЧ, в т. ч. содержащих металлы (см. рисунок).

Данные литературы свидетельствуют о том, что канцерогенез является результатом взаимодействия

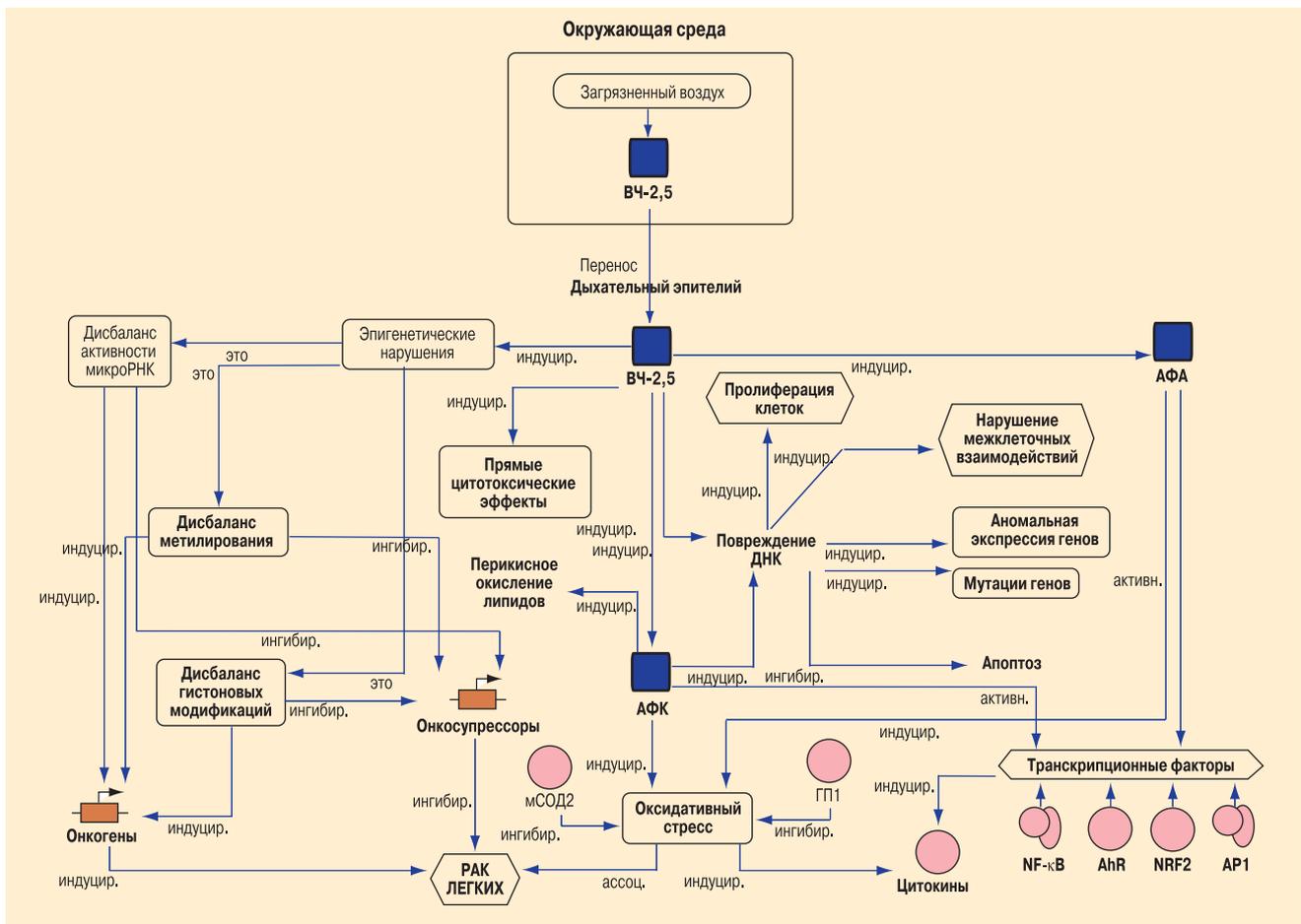


Рисунок. Формализованное описание влияния взвешенных частиц на патогенез рака легких

Примечание: АФА – активные формы азота; АФК – активные формы кислорода; ВЧ – взвешенные частицы; ГП1 – глутатион пероксидаза-1; мСОД2 – митохондриальная супероксиддисмутаза-2; актив. – активизирует; ингиб. – ингибирует; индуц. – индуцирует.

Figure. A formalized report of particulate matter impact on pathogenesis of lung cancer

генетических, эпигенетических факторов и факторов окружающей среды. Ключевым моментом патогенеза РЛ является повреждение генома эпителиальной клетки и эпигенетические нарушения. Поэтому идентификация эпигенетической сигнатуры РЛ также может быть полезна для его ранней диагностики с потенциалом общего снижения бремени болезней, связанных с воздействием окружающей среды на организм человека [53–56].

Заключение

Таким образом, по результатам эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований показано, что загрязнение воздуха ВЧ, особенно содержащими металлы, является важным фактором риска развития РЛ. Результаты генетических и эпигенетических исследований, формализованное описание механизма действия ВЧ могут быть использованы в практической медицине для оценки риска возникновения, ранней диагностики, прогноза и повышения эффективности лечения больных РЛ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Благодарности

Работа поддержана бюджетными проектами № 0316-2018-0002 «Теоретические основы, алгоритмическое обеспечение и информационные технологии для решения фундаментальных и прикладных задач исследования сложных техногенных, природных и биологических систем» государственного задания Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт вычислительных технологий» Сибирского отделения Российской академии наук и № 6324-2018-0018 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр "Институт цитологии и генетики"» Сибирского отделения Российской академии наук.

Acknowledgements

This study was supported by "Theoretic Basis, Algorithmic Supply and Informational Technologies for Solution of Basic and Applied Problems Related to Investigation of Complex Technogenic, Natural, and Biological Systems" budget projects within the framework of State Research Program at Federal Research Institute of Computational Technologies, Siberian Department of Russian Academy of Science, and "Institute of Cytology and Genetics" Federal Research Center, Siberian Department of Russian Academy of Science.

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. Доступно на: http://www.oncolology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2016.pdf [Дата обращения: 01.03.18].

2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. Atlanta: American Cancer Society; 2017. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf> [Accessed: March 01, 2018].
3. Outdoor Air Pollution. Volume 109. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; World Health Organization; 2016. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol109/mono109.pdf> [Accessed at: 1 March 2018].
4. Cohen A.J., Brauer M., Burnett R. et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet*. 2017; 389 (10082): 1907–1918. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30505-6.
5. Jantzen K., Møller P., Karotki D.G. et al. Exposure to ultrafine particles, intracellular production of reactive oxygen species in leukocytes and altered levels of endothelial progenitor cells. *Toxicology*. 2016; 359–360: 11–18. DOI: 10.1016/j.tox.2016.06.007.
6. Traboulsi H., Guerrina N., Iu M., Maysinger D. Inhaled pollutants: the molecular scene behind respiratory and systemic diseases associated with ultrafine particulate matter. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (2): 243. DOI: 10.3390/ijms18020243.
7. Weichenthal S., Bai L., Hatzopoulou M. et al. Long-term exposure to ambient ultrafine particles and respiratory disease incidence in Toronto, Canada: a cohort study. *Environ. Health*. 2017; 16 (1): 64. DOI: 10.1186/s12940-017-0276-7.
8. Gharibvand L., Shavlik D., Ghamsary M. et al. The association between ambient fine particulate air pollution and lung cancer incidence: results from the AHSMOG-2 study. *Environ. Health Perspect.* 2017; 125 (3): 378–384. DOI: 10.1289/EHP124.
9. Huang F., Pan B., Wu J. et al. Relationship between exposure to PM_{2.5} and lung cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (26): 43322–43331. DOI: 10.18632/oncotarget.17313.
10. Sifaki-Pistolla D., Lionis C., Koinis F. et al. Lung cancer and annual mean exposure to outdoor air pollution in Crete, Greece. *Eur. J. Cancer Prev.* 2017; 26: S208–S214. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000407.
11. Fu J., Jiang D., Lin G. et al. An ecological analysis of PM_{2.5} concentrations and lung cancer mortality rates in China. *BMJ Open*. 2015; 5 (11): e009452. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009452.
12. Yin P., Brauer M., Cohen A. et al. Long-term fine particulate matter exposure and nonaccidental and cause-specific mortality in a large national cohort of Chinese men. *Environ. Health Perspect.* 2017; 125 (11): 117002. DOI: 10.1289/EHP1673.
13. Казанцева М.В. Заболеваемость и смертность населения Краснодарского края вследствие злокачественных новообразований. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014; 1 (143): 96–99.
14. Березуцкая Т.В., Котова В.Е., Иванов В.П. и др. Анализ заболеваемости раком легкого в Курской области с 2007 по 2014 г. *Auditorium: электронный научный журнал Курского государственного университета*. 2015; 4 (08): 34–37. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-zabolevaemosti-rakom-legkogo-v-kurskoy-oblasti-s-2007-po-2014-g.pdf> [Дата обращения: 01.03.18].
15. Давлетнуров Н.Х., Степанов Е.Г., Жеребцов А.С., Пермина Г.Я. Заболеваемость злокачественными новообразованиями как индикатор медико-экологической безопасности территорий (на примере Республики Башкортостан). *Медицина труда и экология человека*. 2017; 2 (10): 53–64.
16. Tomczak A., Miller A.B., Weichenthal S.A. et al. Long-term exposure to fine particulate matter air pollution and the risk of lung cancer among participants of the Canadian National Breast Screening Study. *Int. J. Cancer*. 2016; 139 (9): 1958–1966. DOI: 10.1002/ijc.30255.
17. Raaschou-Nielsen O., Beelen R., Wang M. et al. Particulate matter air pollution components and risk for lung cancer. *Environ. Int.* 2016; 87: 66–73. DOI: 10.1016/j.envint.2015.11.007.
18. Рахманин Ю.А., Леванчук А.В. Гигиеническая оценка атмосферного воздуха в районах с различной степенью развития дорожно-автомобильного комплекса. *Гигиена и санитария*. 2016; 95 (12): 1117–1121.
19. You S., Yao Z., Dai Y., Wang CH. A comparison of PM exposure related to emission hotspots in a hot and humid urban environment: concentrations, compositions, respiratory deposition, and potential health risks. *Sci. Total Environ.* 2017; 599–600: 464–473. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.04.217.
20. Li K., Liang T., Wang L. Risk assessment of atmospheric heavy metals exposure in Baotou, a typical industrial city in northern China. *Environ. Geochem. Health*. 2016; 38 (3): 843–853. DOI: 10.1007/s10653-015-9765-1.
21. Binkowski Ł.J., Rogoziński P., Błaszczak M. et al. Relationship between air pollution and metal levels in cancerous and non-cancerous lung tissues. *J. Environ. Sci. Health*. 2016; 51 (14): 1303–1308. DOI: 10.1080/10934529.2016.1215200.
22. Nawrot T.S., Martens D.S., Hara A. et al. Association of total cancer and lung cancer with environmental exposure to cadmium: the meta-analytical evidence. *Cancer Causes Control*. 2015; 26 (9): 1281–1288. DOI: 10.1007/s10552-015-0621-5.
23. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 86. Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; World Health Organization; 2006. Available at: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol86/mono86.pdf> [Accessed: March 1, 2018].
24. Black M.B., Dodd D.E., McMullen P.D. et al. Using gene expression profiling to evaluate cellular responses in mouse lungs exposed to V₂O₅ and a group of other mouse lung tumorigens and non-tumorigens. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2015; 73 (1): 339–347. DOI: 10.1016/j.yrtph.2015.07.017.
25. Manjanatha M.G., Shelton S.D., Haber L. et al. Evaluation of cII mutations in lung of male Big Blue mice exposed by inhalation to vanadium pentoxide for up to 8 weeks. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 2015; 789–790: 46–52. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2015.06.014.
26. Li R., Zhou R., Zhang J. Function of PM_{2.5} in the pathogenesis of lung cancer and chronic airway inflammatory diseases (Review). *Oncology Lett.* 2018; 15 (5): 7506–7514. DOI: 10.3892/ol.2018.8355.
27. Liu C., Guo H., Cheng X. et al. Exposure to airborne PM_{2.5} suppresses microRNA expression and deregulates target oncogenes that cause neoplastic transformation in NIH3T3 cells. *Oncotarget*. 2015; 6: 29428–29439. DOI: 10.18632/oncotarget.5005.
28. Liu X., Chen Z. The pathophysiological role of mitochondrial oxidative stress in lung diseases. *J. Transl. Med.* 2017; 15 (1): 207. DOI: 10.1186/s12967-017-1306-5.

29. Ekoue D.N., He C., Diamond A.M., Bonini M.G. Manganese superoxide dismutase and glutathione peroxidase-1 contribute to the rise and fall of mitochondrial reactive oxygen species which drive oncogenesis. *Biochim. Biophys. Acta. Bioenerg.* 2017; 1858 (8): 628–632. DOI: 10.1016/j.bbabc.2017.01.006.
30. Weichenthal S., Crouse D.L., Pinault L. et al. Oxidative burden of fine particulate air pollution and risk of cause-specific mortality in the Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC). *Environ. Res.* 2016; 146: 92–99. DOI: 10.1016/j.envres.2015.12.013.
31. Sancini G., Farina F., Battaglia C. et al. Health risk assessment for air pollutants: alterations in lung and cardiac gene expression in mice exposed to Milano winter fine particulate matter (PM2.5). *PLoS One.* 2014; 9 (10): e109685. DOI: 10.1371/journal.pone.0109685.
32. Zhou Z., Liu Y., Duan F. et al. Transcriptomic analyses of the biological effects of airborne PM2.5 exposure on human bronchial epithelial cells. *PLoS One.* 2015; 10 (9): e0138267. DOI: 10.1371/journal.pone.0138267.
33. Wan R., Mo Y., Zhang Z. et al. Cobalt nanoparticles induce lung injury, DNA damage and mutations in mice. *Part. Fibre Toxicol.* 2017; 14 (1): 38. DOI: 10.1186/s12989-017-0219-z.
34. Ding X., Wang M., Chu H. et al. Global gene expression profiling of human bronchial epithelial cells exposed to airborne fine particulate matter collected from Wuhan, China. *Toxicol. Lett.* 2014; 228 (1): 25–33. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.04.010.
35. Toyooka S., Mitsudomi T., Soh J. et al. Molecular oncology of lung cancer. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. 59 (8): 527–537. DOI: 10.1007/s11748-010-0743-3.
36. Zhou W., Tian D., He J. et al. Repeated PM2.5 exposure inhibits BEAS-2B cell P53 expression through ROS-Akt-DNMT3B pathway-mediated promoter hypermethylation. *Oncotarget.* 2016; 7 (15): 20691–20703. DOI: 10.18632/oncotarget.7842.
37. Yang B., Chen D., Zhao H. et al. The effects for PM2.5 exposure on non-small-cell lung cancer induced motility and proliferation. *Springerplus.* 2016; 5 (1): 2059. DOI: 10.1186/s40064-016-3734-8.
38. Иванов С.Д. Железо как канцерогенный экотоксикант. *Токсикологический вестник.* 2011; 107 (2): 34–41.
39. Вартанян А.А. Метаболизм железа, ферроптоз, рак. *Российский биотерапевтический журнал.* 2017; 16 (3): 14–20. DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-14-20.
40. Scanlon S.E., Scanlon C.D., Hegan D.C. et al. Nickel induces transcriptional down-regulation of DNA repair pathways in tumorigenic and non-tumorigenic lung cells. *Carcinogenesis.* 2017; 38 (6): 627–637. DOI: 10.1093/carcin/bgx038.
41. Sas-Nowosielska H., Pawlas N. Heavy metals in the cell nucleus — role in pathogenesis. *Acta Biochim. Pol.* 2015; 62 (1): 7–13. DOI: 10.18388/abp.2014_834.
42. Pandeh M., Fathi S., Zare Sakhvidi M.J. et al. Oxidative stress and early DNA damage in workers exposed to iron-rich metal fumes. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2017; 24 (10): 9645–9650. DOI: 10.1007/s11356-017-8657-6.
43. Shi Y.X., Wang Y., Li X. et al. Genome-wide DNA methylation profiling reveals novel epigenetic signatures in squamous cell lung cancer. *BMC Genomics.* 2017; 18 (1): 901. DOI: 10.1186/s12864-017-4223-3.
44. Wei H., Liang F., Cheng W. et al. The mechanisms for lung cancer risk of PM2.5: Induction of epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell properties in human non-small cell lung cancer cells. *Environ. Toxicol.* 2017; 32 (11): 2341–2351. DOI: 10.1002/tox.22437.
45. Miyazono K., Ehata S., Koinuma D. Tumor-promoting functions of transforming growth factor- β in progression of cancer. *Ups. J. Med. Sci.* 2012; 117 (2): 143–152. DOI: 10.3109/03009734.2011.638729.
46. Шевченко В.Е., Брюховецкий И.С., Никифорова З.Н. и др. Трансформирующий фактор роста бета-1 в онкогенезе аденокарциномы легкого человека. *Успехи молекулярной онкологии.* 2017; 4 (3): 67–74.
47. Yang D., Ma M., Zhou W. et al. Inhibition of miR-32 activity promoted EMT induced by PM2.5 exposure through the modulation of the Smad1-mediated signaling pathways in lung cancer cells. *Chemosphere.* 2017; 184: 289–298. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2017.05.152.
48. Wang Y., Lin Z., Huang H. et al. AMPK is required for PM2.5-induced autophagy in human lung epithelial A549 cells. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (1): 58–72.
49. Liu T., Wu B., Wang Y. et al. Particulate matter 2.5 induces autophagy via inhibition of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin kinase signaling pathway in human bronchial epithelial cells. *Mol. Med. Report.* 2015; 12 (2): 1914–1922. DOI: 10.3892/mmr.2015.3577.
50. Longhin E., Holme J.A., Gutzkow K.B. et al. Cell cycle alterations induced by urban PM2.5 in bronchial epithelial cells: characterization of the process and possible mechanisms involved. *Part. Fibre Toxicol.* 2013; 10: 63. DOI: 10.1186/1743-8977-10-63.
51. Deng X., Zhang F., Wang L., et al. Airborne fine particulate matter induces multiple cell death pathways in human lung epithelial cells. *Apoptosis.* 2014; 19 (7): 1099–1112. DOI: 10.1007/s10495-014-0980-5.
52. Deng X., Feng N., Zheng M. et al. PM2.5 exposure-induced autophagy is mediated by lncRNA loc146880 which also promotes the migration and invasion of lung cancer cells. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2017; 1861 (2): 112–125. DOI: 10.1016/j.bbagen.2016.11.009.
53. Li J., Li W.X., Bai C., Song Y. Particulate matter-induced epigenetic changes and lung cancer. *Clin. Respir. J.* 2017; 11 (5): 539–546. DOI: 10.1111/crj.12389.
54. Севергина Л.О., Бырса О.С., Кондратюк М.Р. Молекулярно-генетические основы развития и особенности диагностики мелкоклеточного рака легкого. *Пространство и время.* 2016; 3–4 (25–26): 284–290. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/molekulyarno-geneticheskie-osnovy-razvitiya-i-osobennosti-diagnostiki-melkokletochnogo-raka-lyogkogo> [Дата обращения: 01.03.18].
55. Mari-Alexandre J., Diaz-Lagares A., Villalba M. et al. Translating cancer epigenomics into the clinic: focus on lung cancer. *Transl. Res.* 2017; 189: 76–92. DOI: 10.1016/j.trsl.2017.05.008.
56. Bhargava A., Bunkar N., Aglawe A. et al. Epigenetic biomarkers for risk assessment of particulate matter associated lung cancer. *Curr. Drug Targets.* 2018; 19 (10): 1127–1147. DOI: 10.2174/1389450118666170911114342.

Поступила 19.11.18

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. [Malignancies in Russia, 2016 (morbidity and mortality)]. Moscow: MNIOI im. P.A.Gertsena – filial FGBU «NMTs radiologii» Minzdrava Rossii; 2018. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2016.pdf [Accessed: March 1, 2018] (in Russian).
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. Atlanta: American Cancer Society; 2017. Available at:

- <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf> [Accessed: March 01, 2018].
- Outdoor Air Pollution. Volume 109. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; World Health Organization; 2016. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol109/mono109.pdf> [Accessed: March 1, 2018].
 - Cohen A.J., Brauer M., Burnett R. et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet*. 2017; 389 (10082): 1907–1918. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30505-6.
 - Jantzen K., Møller P., Karottki D.G. et al. Exposure to ultrafine particles, intracellular production of reactive oxygen species in leukocytes and altered levels of endothelial progenitor cells. *Toxicology*. 2016; 359–360: 11–18. DOI: 10.1016/j.tox.2016.06.007.
 - Traboulsi H., Guerrina N., Iu M., Maysinger D. Inhaled pollutants: the molecular scene behind respiratory and systemic diseases associated with ultrafine particulate matter. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (2): 243. DOI: 10.3390/ijms18020243.
 - Weichenthal S., Bai L., Hatzopoulou M. et al. Long-term exposure to ambient ultrafine particles and respiratory disease incidence in Toronto, Canada: a cohort study. *Environ. Health*. 2017; 16 (1): 64. DOI: 10.1186/s12940-017-0276-7.
 - Gharibvand L., Shavlik D., Ghamsary M. et al. The association between ambient fine particulate air pollution and lung cancer incidence: results from the AHSMOG-2 study. *Environ. Health Perspect.* 2017; 125 (3): 378–384. DOI: 10.1289/EHP124.
 - Huang F., Pan B., Wu J. et al. Relationship between exposure to PM_{2.5} and lung cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (26): 43322–43331. DOI: 10.18632/oncotarget.17313.
 - Sifaki-Pistolla D., Lionis C., Koinis F. et al. Lung cancer and annual mean exposure to outdoor air pollution in Crete, Greece. *Eur. J. Cancer Prev.* 2017; 26: S208–S214. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000407.
 - Fu J., Jiang D., Lin G. et al. An ecological analysis of PM_{2.5} concentrations and lung cancer mortality rates in China. *BMJ Open*. 2015; 5 (11): e009452. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009452.
 - Yin P., Brauer M., Cohen A. et al. Long-term fine particulate matter exposure and nonaccidental and cause-specific mortality in a large national cohort of Chinese men. *Environ. Health Perspect.* 2017; 125 (11): 117002. DOI: 10.1289/EHP1673.
 - Kazantseva M.V. [Morbidity and mortality of malignancies in population of Krasnodar krai]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2014; 1 (143): 96–99 (in Russian).
 - Berezutskaya T.V., Kotova V.E., Ivanov V.P. et al. [An analysis of morbidity of lung carcinoma at Kursk region, 2007 – 2014]. *Auditorium*. 2015; 4 (08): 34–37. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-zabolevaemostirakom-legkogo-v-kurskoy-oblasti-s-2007-po-2014-g.pdf> [Accessed: March 1, 2018] (in Russian).
 - Davleturov N.Kh., Stepanov E.G., Zherebtsov A.S., Permina G.Ya. [Morbidity of malignant diseases as an indicator of medical and ecological safety of territories (evidence from Bashkortostan Republic)]. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2017; 2 (10): 53–64 (in Russian).
 - Tomczak A., Miller A.B., Weichenthal S.A. et al. Long-term exposure to fine particulate matter air pollution and the risk of lung cancer among participants of the Canadian National Breast Screening Study. *Int. J. Cancer*. 2016; 139 (9): 1958–1966. DOI: 10.1002/ijc.30255.
 - Raaschou-Nielsen O., Beelen R., Wang M. et al. Particulate matter air pollution components and risk for lung cancer. *Environ. Int.* 2016; 87: 66–73. DOI: 10.1016/j.envint.2015.11.007.
 - Rakhmanin Yu.A., Levanchuk A.V. [Hygienic evaluation of atmospheric air in regions with different road traffic]. *Gigiena i sanitariya*. 2016; 95 (12): 1117–1121 (in Russian)
 - You S., Yao Z., Dai Y., Wang CH. A comparison of PM exposure related to emission hotspots in a hot and humid urban environment: concentrations, compositions, respiratory deposition, and potential health risks. *Sci. Total Environ.* 2017; 599–600: 464–473. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.04.217.
 - Li K., Liang T., Wang L. Risk assessment of atmospheric heavy metals exposure in Baotou, a typical industrial city in northern China. *Environ. Geochem. Health*. 2016; 38 (3): 843–853. DOI: 10.1007/s10653-015-9765-1.
 - Binkowski Ł.J., Rogoziński P., Błaszczak M. et al. Relationship between air pollution and metal levels in cancerous and non-cancerous lung tissues. *J. Environ. Sci. Health*. 2016; 51 (14): 1303–1308. DOI: 10.1080/10934529.2016.1215200.
 - Nawrot T.S., Martens D.S., Hara A. et al. Association of total cancer and lung cancer with environmental exposure to cadmium: the meta-analytical evidence. *Cancer Causes Control*. 2015; 26 (9): 1281–1288. DOI: 10.1007/s10552-015-0621-5.
 - IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 86. Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; World Health Organization; 2006. Available at: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol86/mono86.pdf> [Accessed: March 1, 2018].
 - Black M.B., Dodd D.E., McMullen P.D. et al. Using gene expression profiling to evaluate cellular responses in mouse lungs exposed to V₂O₅ and a group of other mouse lung tumorigens and non-tumorigens. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2015; 73 (1): 339–347. DOI: 10.1016/j.yrtph.2015.07.017.
 - Manjanatha M.G., Shelton S.D., Haber L. et al. Evaluation of cII mutations in lung of male Big Blue mice exposed by inhalation to vanadium pentoxide for up to 8 weeks. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 2015; 789–790: 46–52. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2015.06.014.
 - Li R., Zhou R., Zhang J. Function of PM_{2.5} in the pathogenesis of lung cancer and chronic airway inflammatory diseases (Review). *Oncology Lett.* 2018; 15 (5): 7506–7514. DOI: 10.3892/ol.2018.8355.
 - Liu C., Guo H., Cheng X. et al. Exposure to airborne PM_{2.5} suppresses microRNA expression and deregulates target oncogenes that cause neoplastic transformation in NIH3T3 cells. *Oncotarget*. 2015; 6: 29428–29439. DOI: 10.18632/oncotarget.5005.
 - Liu X., Chen Z. The pathophysiological role of mitochondrial oxidative stress in lung diseases. *J. Transl. Med.* 2017; 15 (1): 207. DOI: 10.1186/s12967-017-1306-5.
 - Ekoue D.N., He C., Diamond A.M., Bonini M.G. Manganese superoxide dismutase and glutathione peroxidase-1 contribute to the rise and fall of mitochondrial reactive oxygen species which drive oncogenesis. *Biochim. Biophys. Acta. Bioenerg.* 2017; 1858 (8): 628–632. DOI: 10.1016/j.bbabi.2017.01.006.
 - Weichenthal S., Crouse D.L., Pinault L. et al. Oxidative burden of fine particulate air pollution and risk of cause-specific

- fic mortality in the Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC). *Environ. Res.* 2016; 146: 92–99. DOI: 10.1016/j.envres.2015.12.013.
31. Sancini G., Farina F., Battaglia C. et al. Health risk assessment for air pollutants: alterations in lung and cardiac gene expression in mice exposed to Milano winter fine particulate matter (PM_{2.5}). *PLoS One.* 2014; 9 (10): e109685. DOI: 10.1371/journal.pone.0109685.
 32. Zhou Z., Liu Y., Duan F. et al. Transcriptomic analyses of the biological effects of airborne PM_{2.5} exposure on human bronchial epithelial cells. *PLoS One.* 2015; 10 (9): e0138267. DOI: 10.1371/journal.pone.0138267.
 33. Wan R., Mo Y., Zhang Z. et al. Cobalt nanoparticles induce lung injury, DNA damage and mutations in mice. *Part. Fibre Toxicol.* 2017; 14 (1): 38. DOI: 10.1186/s12989-017-0219-z.
 34. Ding X., Wang M., Chu H. et al. Global gene expression profiling of human bronchial epithelial cells exposed to airborne fine particulate matter collected from Wuhan, China. *Toxicol. Lett.* 2014; 228 (1): 25–33. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.04.010.
 35. Toyooka S., Mitsudomi T., Soh J. et al. Molecular oncology of lung cancer. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. 59 (8): 527–537. DOI: 10.1007/s11748-010-0743-3.
 36. Zhou W., Tian D., He J. et al. Repeated PM_{2.5} exposure inhibits BEAS-2B cell P53 expression through ROS-Akt-DNMT3B pathway-mediated promoter hypermethylation. *Oncotarget.* 2016; 7 (15): 20691–20703. DOI: 10.18632/oncotarget.7842.
 37. Yang B., Chen D., Zhao H. et al. The effects for PM_{2.5} exposure on non-small-cell lung cancer induced motility and proliferation. *Springerplus.* 2016; 5 (1): 2059. DOI: 10.1186/s40064-016-3734-8.
 38. Ivanov S.D. [Iron as a carcinogenic ecotoxicant]. *Toksikologicheskij vestnik.* 2011; 107 (2): 34–41 (in Russian).
 39. Vartanyan A.A. [Iron metabolism, ferroptosis and cancer]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal.* 2017; 16 (3): 14–20. DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-14-20 (in Russian).
 40. Scanlon S.E., Scanlon C.D., Hegan D.C. et al. Nickel induces transcriptional down-regulation of DNA repair pathways in tumorigenic and non-tumorigenic lung cells. *Carcinogenesis.* 2017; 38 (6): 627–637. DOI: 10.1093/carcin/bgx038.
 41. Sas-Nowosielska H., Pawlas N. Heavy metals in the cell nucleus — role in pathogenesis. *Acta Biochim. Pol.* 2015; 62 (1): 7–13. DOI: 10.18388/abp.2014_834.
 42. Pandeh M., Fathi S., Zare Sakhvidi M.J. et al. Oxidative stress and early DNA damage in workers exposed to iron-rich metal fumes. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2017; 24 (10): 9645–9650. DOI: 10.1007/s11356-017-8657-6.
 43. Shi Y.X., Wang Y., Li X. et al. Genome-wide DNA methylation profiling reveals novel epigenetic signatures in squamous cell lung cancer. *BMC Genomics.* 2017; 18 (1): 901. DOI: 10.1186/s12864-017-4223-3.
 44. Wei H., Liang F., Cheng W. et al. The mechanisms for lung cancer risk of PM_{2.5}: Induction of epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell properties in human non-small cell lung cancer cells. *Environ. Toxicol.* 2017; 32 (11): 2341–2351. DOI: 10.1002/tox.22437.
 45. Miyazono K., Ehata S., Koinuma D. Tumor-promoting functions of transforming growth factor- β in progression of cancer. *Ups. J. Med. Sci.* 2012; 117 (2): 143–152. DOI: 10.3109/03009734.2011.638729.
 46. Shevchenko V.E., Bryukhovetskiy I.S., Nikiforova Z.N. et al. [A role of transforming growth factor beta-1 for oncogenesis of human lung adenocarcinoma]. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii.* 2017; 4 (3): 67–74 (in Russian).
 47. Yang D., Ma M., Zhou W. et al. Inhibition of miR-32 activity promoted EMT induced by PM_{2.5} exposure through the modulation of the Smad1-mediated signaling pathways in lung cancer cells. *Chemosphere.* 2017; 184: 289–298. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2017.05.152.
 48. Wang Y., Lin Z., Huang H. et al. AMPK is required for PM_{2.5}-induced autophagy in human lung epithelial A549 cells. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (1): 58–72.
 49. Liu T., Wu B., Wang Y. et al. Particulate matter 2.5 induces autophagy via inhibition of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin kinase signaling pathway in human bronchial epithelial cells. *Mol. Med. Report.* 2015; 12 (2): 1914–1922. DOI: 10.3892/mmr.2015.3577.
 50. Longhin E., Holme J.A., Gutzkow K.B. et al. Cell cycle alterations induced by urban PM_{2.5} in bronchial epithelial cells: characterization of the process and possible mechanisms involved. *Part. Fibre Toxicol.* 2013; 10: 63. DOI: 10.1186/1743-8977-10-63.
 51. Deng X., Zhang F., Wang L., et al. Airborne fine particulate matter induces multiple cell death pathways in human lung epithelial cells. *Apoptosis.* 2014; 19 (7): 1099–1112. DOI: 10.1007/s10495-014-0980-5.
 52. Deng X., Feng N., Zheng M. et al. PM_{2.5} exposure-induced autophagy is mediated by lncRNA loc146880 which also promotes the migration and invasion of lung cancer cells. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2017; 1861 (2): 112–125. DOI: 10.1016/j.bbagen.2016.11.009.
 53. Li J., Li W.X., Bai C., Song Y. Particulate matter-induced epigenetic changes and lung cancer. *Clin. Respir. J.* 2017; 11 (5): 539–546. DOI: 10.1111/crj.12389.
 54. Severgina L.O., Byrsa O.S., Kondratyuk M.R. [Molecular basis and diagnostic features of small-cell lung cancer]. *Prostranstvo i vremya.* 2016; 3–4 (25–26): 284–290. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/molekulyarnogeneticheskie-osnovy-razvitiya-i-osobennosti-diagnostiki-melkokletochnogo-raka-lyogkogo> [Accessed: March 1, 2018] (in Russian).
 55. Mari-Alexandre J., Diaz-Lagares A., Villalba M. et al. Translating cancer epigenomics into the clinic: focus on lung cancer. *Transl. Res.* 2017; 189: 76–92. DOI: 10.1016/j.trsl.2017.05.008.
 56. Bhargava A., Bunkar N., Aglawe A. et al. Epigenetic biomarkers for risk assessment of particulate matter associated lung cancer. *Curr. Drug Targets.* 2018; 19 (10): 1127–1147. DOI: 10.2174/1389450118666170911114342.

Received November 19, 2018

Эффективность нинтеданиба у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом: клинические наблюдения

С.А.Терпигорев, А.М.Никишенков, С.А.Никишенкова

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2

Информация об авторах

Терпигорев Станислав Анатольевич — д. м. н.; руководитель отделения профессиональной патологии и врачебно-трудовой экспертизы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (495) 681-03-71; e-mail: smith42@yandex.ru

Никишенков Алексей Михайлович — научный сотрудник отделения профессиональной патологии и врачебно-трудовой экспертизы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (495) 681-03-71; e-mail: DrNikishenkov@yandex.ru

Никишенкова Светлана Геннадьевна — клинический ординатор отделения профессиональной патологии и врачебно-трудовой экспертизы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (495) 681-03-71; e-mail: DrNikishenkova@yandex.ru

Резюме

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) — тяжелое необратимое заболевание неизвестной этиологии; относится к группе диффузных паренхиматозных заболеваний легких. Медиана выживаемости больных ИЛФ без лечения составляет 3 года, однако при использовании методов современной противofiброзной терапии скорость его прогрессирования существенно снижается. Течение заболевания трудно-предсказуемо и характеризуется различными клинико-функциональными вариантами, различающимися прогнозом и реакцией на терапию. В статье приводится описание 2 клинических случаев ИЛФ, различающихся по скорости прогрессирования и эффективности терапии ингибитором тирозинкиназы нинтеданибом. У пациента с относительно благоприятным вариантом течения ИЛФ показатели функции внешнего дыхания на фоне приема нинтеданиба в течение 1 года существенно не изменились, что свидетельствует об эффективности проводимой терапии. У больного с признаками быстропрогрессирующего варианта заболевания, который характеризовался исходным снижением ФЖЕЛ_{дож.} на 12,2 % за 6 мес. терапии, применение нинтеданиба оказало влияние на течение ИЛФ в меньшей степени — снижение ФЖЕЛ_{дож.} составило 10,7 % за 6 мес. При ИЛФ динамика клинико-функциональных показателей является индивидуальной характеристикой, отражающей тяжесть его течения и потенциальную эффективность лечения. Существование быстропрогрессирующего варианта ИЛФ свидетельствует о важности раннего начала противofiброзной терапии, при этом прогноз заболевания может улучшиться. Учитывая индивидуальные особенности клинико-функциональной картины ИЛФ и выраженные различия в скорости его прогрессирования, результаты лечения целесообразно оценивать по совокупности изменений клинико-функциональных показателей.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, нинтеданиб, лечение, прогноз, варианты течения.

Для цитирования: Терпигорев С.А., Никишенков А.М., Никишенкова С.А. Эффективность нинтеданиба у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом: клинические наблюдения. *Пульмонология*. 2019; 29 (4): 486–492. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-486-492

An efficacy of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (two case reports)

Stanislav A. Terpigorev, Aleksey M. Nikishenkov, Svetlana G. Nikishenkova

M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute: ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia

Author information

Stanislav A. Terpigorev, Doctor of Medicine, Head of Department of Occupational Diseases and Medical Expertise, M.F. Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute; tel.: (495) 681-03-71; e-mail: smith42@yandex.ru

Aleksey M. Nikishenkov, Researcher, Department of Occupational Diseases and Medical Expertise, M.F. Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute; tel.: (495) 681-03-71; e-mail: DrNikishenkov@yandex.ru

Svetlana G. Nikishenkova, Resident Physician, Department of Occupational Diseases and Medical Expertise, M.F. Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute; tel.: (495) 681-03-71; e-mail: DrNikishenkova@yandex.ru

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is an irreversible progressive diffuse parenchymal lung disease with the median survival of 3 year. However, antifibrotic therapy can significantly reduce IPF progression rate. The natural course of the disease is difficult to predict in an individual patient. The prognosis and the response to therapy could differ in different IPF patients. Two clinical cases with modified rate of IPF progression under the treatment with nintedanib are described in the article. The late initiation of therapy with nintedanib in a patient with rapidly progressive disease did not slow down the progression rate, while a patient with a relatively favorable course of IPF demonstrated less rapid worsening in clinical and functional parameters under the treatment with nintedanib. Conclusion. The time-course of clinical and functional parameters is individually related to the disease severity and the potential therapeutic efficacy. The rapidly progressive course of IPF should be considered as a criterion for early initiation of antifibrotic therapy as this treatment could improve the prognosis. Effects of antifibrotic therapy should be assessed using a complex of parameters described the disease severity because IPF can differ in clinical course and progression rate.

Key words: Idiopathic pulmonary fibrosis, nintedanib, prognosis, treatment.

For citation: Terpigorev S.A., Nikishenkov A.M., Nikishenkova S.A. An efficacy of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (two case reports). *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (4): 486–492 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-486-492

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – тяжелое прогрессирующее заболевание, относящееся к группе идиопатических интерстициальных пневмоний [1–3]. Летальный исход при ИЛФ в первую очередь обусловлен развитием дыхательной недостаточности. Медиана продолжительности жизни пациентов без лечения составляет 3 года, тогда как современная антифибротическая терапия позволяет существенно замедлить течение заболевания [4–6]. Нинтеданиб, относящийся к ингибиторам тирозинкиназы, в настоящее время рекомендован международными экспертными советами в качестве патогенетической терапии ИЛФ. Его эффективность при ИЛФ доказана в ряде широкомасштабных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. В исследовании TOMORROW при применении нинтеданиба в дозе 150 мг 2 раза в сутки достоверно замедлялась скорость снижения показателя форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и снижалась частота развития обострений ИЛФ в сравнении с плацебо. По результатам исследований INPULSIS-1 и INPULSIS-2 с участием пациентов 40 лет и старше с исходными показателями ФЖЕЛ ≥ 50 %_{долж.} и диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) 30–79 %_{долж.} также доказано преимущество нинтеданиба перед плацебо при его использовании в течение 52 нед. При приеме нинтеданиба достоверно уменьшалась величина потери ФЖЕЛ за 1 год: при объединении результатов 2 исследований среднее различие между группами нинтеданиба и плацебо составило 109,9 мл (95 %-ный доверительный интервал (ДИ) – 75,9–144,0 мл). Кроме того, лечение нинтеданибом ассоциировалось с меньшим числом обострений ИЛФ (отношение шансов (ОШ) – 0,64; 95%-ный ДИ – 0,39–1,05; $p = 0,08$), а также с достоверно меньшей, но не достигающей степени минимальной клинической значимости величиной снижения качества жизни (КЖ), оцениваемой при помощи респираторного вопросника Клиники Святого Георгия (*The Saint George Respiratory Questionnaire – SGRQ*) [7, 8]. Применение нинтеданиба сопровождалось снижением риска смерти от респираторных причин [9]. Пациенты, завершившие исследование INPULSIS, получили возможность участвовать в международном (проводившемся в 24 странах) клиническом

исследовании INPULSIS ON, по данным которого подтвердились известные данные об эффективности и безопасности нинтеданиба при длительном (≥ 4 лет) его использовании. Данные исследований позволяют говорить о благоприятном профиле безопасности и удовлетворительной переносимости нинтеданиба. Наиболее частой нежелательной реакцией оказывалась диарея, однако коррекция диеты и использование лоперамида в большинстве случаев оказалось эффективным и позволило пациентам продолжать терапию [9]. Таким образом, в настоящее время можно говорить о позитивном опыте многолетнего использования нинтеданиба при ИЛФ. Как оказалось, при приеме нинтеданиба замедлялась скорость снижения показателя ФЖЕЛ независимо от его исходного уровня, что дает основание рекомендовать его как при самой ранней стадии болезни, еще до развития клинически значимых нарушений респираторной функции, так и при значительном снижении функциональных параметров дыхания [8, 9]. При таком универсальном подходе существенно упрощается лечение, но вместе с тем актуализируется проблема индивидуальной чувствительности к противофиброзной терапии. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют говорить о выраженном различии в скорости прогрессирования ИЛФ в разных случаях, что затрудняет прогнозирование течения заболевания и оценку эффективности проводимого лечения [10]. Замедление скорости фиброобразования трудно распознать, не имея надежного и доступного для использования в клинике биомаркера, однако его поиски пока не увенчались успехом. По данным ряда исследователей, оценка динамики клинико-функциональных параметров у конкретного пациента имеет большее прогностическое значение, нежели разовое их обследование [8].

В связи с изложенным приводятся результаты обследования 2 больных ИЛФ (пациенты Р. и М.), существенно различающихся по эффективности лечения нинтеданибом.

Диагноз ИЛФ у этих пациентов верифицирован после анализа жалоб (в обоих случаях заболевание дебютировало одышкой и кашлем), проведения компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (рис. 1–3) с после-

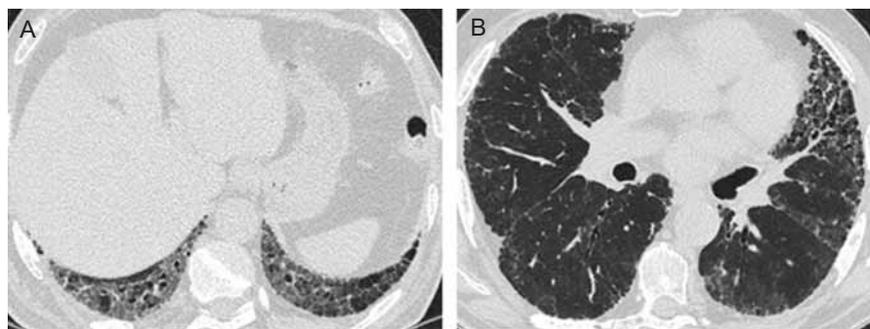


Figure 1. Baseline high resolution computed tomography of the patient M. demonstrates the pattern of usual interstitial pneumonia (heterogeneous lesions such as reticular attenuations, traction bronchiectasis under the background of small-sized ground glass opacities predominantly located in subpleural and basal lung areas). Honeycombing and signs inconsistent with UIP are not found

Рис. 1. Исходные данные компьютерной томографии высокого разрешения пациента М. Паттерн вероятной обычной интерстициальной пневмонии (гетерогенные изменения, представленные ретикулярными затемнениями, тракционными бронхоэктазами на фоне небольших по площади затемнений по типу «матового стекла» с доминированием в субплевральных и базальных отделах легких). Отсутствуют изменения по типу «сотового» легкого и признаки, противоречащие диагнозу обычной интерстициальной пневмонии



Рис. 2. Данные компьютерной томографии высокого разрешения пациента М. через 1 год. Отрицательная динамика. Визуализируются признаки «сотового» легкого в базальных отделах. Паттерн обычной интерстициальной пневмонии
Figure 2. High resolution computed tomography of the patient M. a year later, with worsening of UIP signs. Honeycombing is seen in basal areas

дующей оценкой результатов тремя независимыми экспертами (окончательное заключение формировалось с учетом преобладающего мнения экспертов) и исключения причинного фактора заболевания. С диагностической целью уточнялись профессиональный маршрут и хобби пациентов (в обоих случаях не установлено воздействия значимых для органов дыхания вредных производственных факторов), а также данные анамнеза (воздействия лекарственных средств, токсинов, органических и неорганических аэрополлютантов в быту не установлено). Получены отрицательные результаты скрининга на аутоиммунные заболевания (проводился анализ крови на наличие антинуклеарного фактора, Scl-70, анти-Jo-1, SS-A, SS-B; ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду). Показатели клинического анализа крови, уровня печеночных трансаминаз, креатинина, глюкозы, билирубина были в норме. Кроме того, проводилась фибробронхоскопия, в ходе которой выполнялся бронхоальвеолярный лаваж с последующей оценкой цитогаммы лаважной жидкости, ее исследование на атипичные клетки, микобактерии туберкулеза и посев на флору. Также выполнялась трансбронхиальная биопсия легких. Полученные при этом дан-

ные оказались неспецифичными, не свидетельствовали в пользу другой патологии, поэтому не привели к изменению исходного диагноза.

Тяжесть течения заболевания оценивалась по результатам электронной спирометрии, исследования DLCO, показателей 6-минутного шагового теста (6-МШТ), в ходе которого определялись пройденная дистанция, уровень исходной и минимальной SpO₂ (min SpO₂) и выраженность одышки по шкале Борга. КЖ, степень тревоги и депрессии оценивались при использовании вопросников K-BILD и Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (*Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS*) соответственно. Выраженность одышки также оценивалась по модифицированной шкале одышки (*Modified Medical Research Council – mMRC*). Данные были получены до назначения нинтеданиба дважды (с интервалом в 6 мес.) и через 12 мес. от начала терапии. У больного М., получавшего терапию > 2 лет, исследование повторилось через 26 мес. Клинико-функциональные и рентгенологические данные пациентов М. и Р. представлены в табл. 1, 2. До назначения нинтеданиба оба пациента получали N-ацетилцистеин в дозе 600 мг 3 раза в сутки и курсы метилпреднизолона в дозе 12–16 мг в сутки различной продолжительности (от 2 до 6 нед.) – без явного клинического эффекта.

Лечение нинтеданибом проводилось в дозе 150 мг 2 раза в сутки. За время терапии (на момент написания статьи длительность лечения больного Р. составила 14 мес., а пациента М. – 26 мес.) появления побочных эффектов препарата, а также признаков обострения заболевания не отмечено (снижение ФЖЕЛ и увеличение одышки у пациента Р. в первые 6 мес. после установления диагноза не сопровождалось новыми изменениями легочной паренхимы на КТВР, поэтому расценивалось как признак прогрессирования болезни, но не ее обострения). Кроме нинтеданиба, в указанный период пациенты не получали других лекарственных препаратов.

Как видно из табл. 1, 2, пациент Р. был на 9 лет старше (78 лет), у него отмечены меньшая масса тела и более длительный анамнез заболевания (одышка беспокоила > 5 лет). В отличие от пациента М., у него также отмечались изменения пальцев рук по типу «барабанных палочек» и ногтей по типу «часовых стекол», тогда как базальная крепитация выслушивалась у обоих больных. Исходные показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду

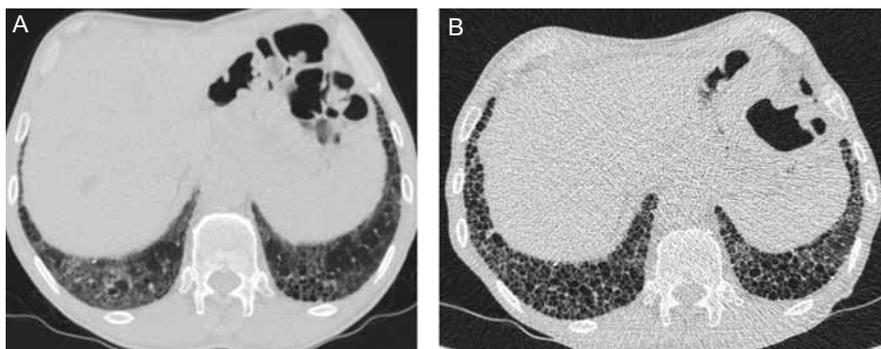


Рис. 3. Данные компьютерной томографии высокого разрешения пациента Р.: А – исходно, В – через 2 года. Паттерн обычной интерстициальной пневмонии.
Figure 3. High resolution computed tomography of the patient R.: A, at baseline; B, in 2 years. UIP pattern is seen

Таблица 1
Клинико-рентгенологические данные пациентов Р. и М. до начала терапии
Table 1
Clinical and radiological findings of patients R. and M. before starting the treatment

Показатель	Пациент Р.	Пациент М.
Статус курения	Пациент Р. Не курил	Пациент М. Не курил
Профессия	Инженер	Машинист
Возраст, годы	78	67
ИМТ на момент установления диагноза	16,1	20,1
Продолжительность кашля и одышки, годы	> 5	> 1
Длительность болезни с момента установления диагноза до начала терапии	2 года	6 мес.
Изменения пальцев рук по типу «барабанных палочек» и ногтей по типу «часовых стекол»	Есть	Нет
Двусторонняя крепитация в базальных отделах легких	Есть	Нет
КТ-паттерн изменений в легочной паренхиме на момент установления диагноза	ОИП	Вероятная ОИП
Динамика КТ	Нарастание признаков «сотового» легкого	Появление признаков «сотового» легкого
Признаки легочной гипертензии по ЭхоКГ	Отсутствуют	Отсутствуют
Заболевания в анамнезе	Язвенная болезнь желудка, очаговый туберкулез легких	Катаракта
Значимые сопутствующие заболевания	Варикозная болезнь нижних конечностей	Нейросенсорная тугоухость

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; КТ – компьютерная томография; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; ЭхоКГ – эхокардиография.

Таблица 2
Динамика функциональных параметров и показателей качества жизни пациентов Р. и М. до назначения нинтеданиба и в ходе лечения
Table 2
Change in functional parameters and quality of life in patients R. and M. before and 24 months after starting the treatment

Показатель	Пациент	До терапии нинтеданибом			На фоне терапии нинтеданибом			
		исходно	через 6 мес.	динамика 1*	через 12 мес.	динамика 2**	через 26 мес.	динамика 3***
ФЖЕЛ, % _{допж.}	Р.	59,5	47,3	-12,2	36,6	-10,7	-	-
	М.	71	69	-2	65	-4	64	-1
ФЖЕЛ, л	Р.	2,2	1,75	-0,45	1,39	-0,36	-	-
	М.	2,88	2,77	-0,11	2,76	-0,01	2,71	-0,05
ОФВ ₁ , % _{допж.}	Р.	61	47,6	-13,4	39,5	-8,1	-	-
	М.	74	72	-2	69	-3	70,8	+1,8
ОФВ ₁ , л	Р.	1,75	1,47	-0,28	1,12	-0,35	-	-
	М.	2,29	2,28	-0,01	2,27	-0,01	2,33	+0,06
DL _{CO} , % _{допж.}	Р.	61,2	67,3	-6,1	62,2	-5,1	-	-
	М.	45	47	+2	44	-3	-	-
Минимальная SpO ₂ при проведении 6-МШТ, %	Р.	92	90	-2	88	-2	-	-
	М.	95	91	-4	90	-1	91	+1
Пройденная дистанция при проведении 6-МШТ, м	Р.	360	263	-97	211	-52	-	-
	М.	313	365	+52	380	+15	303	-77
Одышка по шкале Борга при проведении 6-МШТ, баллы	Р.	2	5	+3	7	+4	-	-
	М.	1	2	+1	3	+1	3	0
Оценка по mMRC, баллы	Р.	3	3	0	3	0	-	-
	М.	1	1	0	2	+1	2	0
Оценка по HADS, баллы:								
• тревога	Р.	11	12	+1	12	0	-	-
	М.	6	6	0	6	0	5	-1
• депрессия	Р.	10	11	+1	11	0	-	-
	М.	11	11	0	11	0	10	-1
Оценка КЖ по шкале K-BILD, баллы	Р.	38	36	-2	30	-6	-	-
	М.	54	54	0	53	-1	52	-1

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; SpO₂ – насыщение крови кислородом; 6-МШТ – 6 минутный шаговый тест; mMRC (Modified Medical Research Council) – модифицированная шкала одышки; HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии; K-BILD (King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire) – вопросник Королевского колледжа Великобритании для оценки качества жизни больных интерстициальными заболеваниями легких; различия между показателями: * – исходным и через 6 мес., ** – через 12 мес. терапии нинтеданибом и предыдущим показателем, *** – через 24 и 12 мес. терапии нинтеданибом.

Notes. *, comparison of parameters at baseline and in 6 months of the treatment; **, comparison of parameters in 6 and 12 months of the treatment; ***, comparison of parameters in 12 and 24 months of the treatment.

(ОФВ₁) и ФЖЕЛ (как абсолютные, так и %_{долж.}) оказались ниже у больного Р., а значение DL_{CO} — существенно выше (61,2 и 45 % соответственно), чем у пациента М. Несмотря на это, пройденная дистанция при проведении исходного 6-МШТ у пациента М. оказалась короче (313 и 360 м соответственно), однако значение *min* SpO₂ было ниже, чем у пациента Р. (92 и 95 % соответственно). Субъективные ощущения при нагрузке (степень одышки по шкале Борга и шкале MRC) были более выраженными у пациента Р., сочетались с более высоким показателем тревоги по шкале HADS (11 и 6 баллов соответственно) и меньшим показателем КЖ по шкале вопросника Королевского колледжа Великобритании для оценки качества жизни больных интерстициальными заболеваниями легких (*King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire* — K-BILD) (38 и 54 балла соответственно). Изменения в легочной паренхиме на КТВР свидетельствовали о наличии выраженного фиброзного паттерна, предстательного признаками «вероятной» обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) у больного М. и признаками ОИП — у пациента Р. Таким образом, исходные характеристики тяжести болезни у пациента Р. оказались более выраженными, чем у М., за исключением показателя DL_{CO} и пройденной дистанции при проведении 6-МШТ.

Данные последующих исследований, проведенных через 6 мес., позволяют в обоих случаях говорить о прогрессировании заболевания, однако снижение функциональных показателей происходило у них с разной скоростью. Так, значение ФЖЕЛ (%_{долж.}) у пациента Р. через 6 мес. уменьшилось на 12,2 %, тогда как у больного М. — на 2 % (снижение абсолютного значения показателя на 440 и 110 мл соответственно). Снижение ОФВ₁ составило 13,4 и 2 % (280 и 10 мл соответственно). Значение DL_{CO} и пройденной дистанции при проведении 6-МШТ у пациента Р. уменьшились на 6,1 % и 97 м соответственно, в то время как у больного Р. снижения этих параметров не произошло. Вместе с тем в обоих случаях выявлялось более низкое значение *min* SpO₂ при проведении 6-МШТ, чем при исходном обследовании 6 мес. ранее. Динамика субъективных ощущений в виде нарастания одышки была более очевидна при использовании шкалы Борга, в то время как изменений по другим шкалам практически не выявлено. В обоих случаях на КТВР отмечалась отрицательная динамика (появление и нарастание признаков «сотового» легкого), однако оценка динамики этих изменений в баллах не проводилась.

Более существенными выглядят различия показателей у пациентов на фоне терапии нинтеданибом. Так, через 12 мес. лечения значение ФЖЕЛ у пациента Р. понизилось на 10,7 %_{долж.} (абсолютная величина снижения ФЖЕЛ составила 360 мл), тогда как у больного М. показатель уменьшился всего на 10 мл. Через 26 мес. терапии больного М. отмечалось дальнейшее снижение ФЖЕЛ еще на 50 мл. Различия по степени снижения ОФВ₁ и DL_{CO}, а также пройденной дистанции при проведении

6-МШТ между пациентами также сохранялись (см. табл. 2).

Таким образом, терапия нинтеданибом пациента М. оказалась более эффективной по сравнению с таковой у больного Р. Ряд исходных характеристик болезни (клинико-рентгенологических, функциональных) и их выраженная отрицательная динамика у пациента Р. в течение первых 6 мес. до начала терапии нинтеданибом сочеталась с тяжелым прогрессирующим течением болезни, выраженным снижением толерантности к физической нагрузке (пройденная дистанция при проведении 6-МШТ за 1 год лечения уменьшилась на 52 м, а *min* SpO₂ понизилась до 88 %), а также с более выраженным, чем у пациента М., снижением КЖ и более высоким уровнем тревоги. Динамика показателей ФЖЕЛ, ОФВ₁ и DL_{CO} у пациента М. до назначения нинтеданиба была менее выраженной, чем у больного Р., а после назначения противфиброзной терапии скорость снижения функциональных показателей замедлилась. Через 26 мес. терапии нинтеданибом у пациента М. значимых изменений функциональных параметров, КЖ, степени одышки, уровня тревоги и переносимости нагрузки не отмечалось.

В основе патогенеза ИЛФ лежит непрерывный процесс фиброобразования в легочной паренхиме, что в большинстве случаев приводит к развитию дыхательной недостаточности в течение нескольких лет с момента установления диагноза. Вместе с тем скорость прогрессирования заболевания у разных пациентов существенно различается, что может быть связано как с генетическими, так и эпигенетическими факторами. Непредсказуемость клинического течения ИЛФ и отсутствие в настоящее время общепринятых надежных биомаркеров, позволяющих с уверенностью судить о скорости развития легочного фиброза, существенно затрудняют оценку эффективности проводимого лечения и прогноз заболевания. В настоящее время в качестве прогностических факторов болезни рассматриваются клинические, функциональные и рентгенологические показатели. Результаты их мониторинга могут стать основой для суждения об особенностях течения ИЛФ и скорости ее прогрессирования у конкретного больного, что позволяет составить обоснованный прогноз заболевания. Пожилой возраст пациентов (старше 70 лет), низкое значение DL_{CO} (≤ 40 %), короткая (< 250 м) пройденная дистанция и уровень *min* SpO₂ < 80 % при проведении 6-МШТ, а также выраженные фиброзные изменения на КТВР и легочная гипертензия ассоциируются с высоким риском смерти при ИЛФ [8]. Вместе с тем важным фактором является динамика показателей — как спонтанная, так и на фоне лечения. В ряде исследований изменение показателей ФЖЕЛ > 10 % и DL_{CO} > 15 % за 6–12 мес. рассматривается как признак крайне неблагоприятного течения ИЛФ [10]. К предикторам высокого риска смерти также относятся уменьшение пройденной дистанции при проведении 6-МШТ > 50 м, значительное увеличение одышки в течение 1 года и обострение ИЛФ. Высокая скорость прогрессирования

заболевания характерна для пациентов мужского пола, ассоциируется с курением и коррелирует с возрастом пациента [11, 12].

По данным приведенных клинических примеров вариант течения заболевания у пациента Р. можно отнести к неблагоприятным. Исходные значения ФЖЕЛ у него не являлись критически низкими, но в первые 6 мес. до начала лечения этот показатель уменьшился более чем на 20 % (с 2,2 до 1,75 л), что соответствует быстро прогрессирующему варианту течения ИЛФ. У пациента М. динамика значений ФЖЕЛ за этот период составила 3,8 % (с 2,88 до 2,77 л), что указывает на более благоприятный вариант течения заболевания. Различие по уровню ФЖЕЛ между больными стало более выраженным на фоне терапии нинтеданибом. Потеря ФЖЕЛ за 1 год лечения у пациента Р. превышала 20 % (снижение с 1,75 до 1,39 л), тогда как у больного М. утраты значений ФЖЕЛ практически не произошло (10 мл). При сравнении этих данных с результатами исследований INPULSIS-1 и INPULSIS-2, в которых величина снижения ФЖЕЛ в группах пациентов, получавших нинтеданиб в течение 1 года, составляла 114,7 и 113,6 мл (в группе плацебо – 239,9 и 207,3 мл соответственно), показано, что эффективность противофиброзной терапии может определяться особенностями течения заболевания, в частности, исходным состоянием пациента и скоростью прогрессирования ИЛФ на этапе, предшествующем противофиброзной терапии [8, 9, 11].

Динамика показателей пройденной дистанции при проведении 6-МШТ за 12 мес. лечения у пациента Р. была хуже, нежели за 6 мес. до этого (уменьшение на 52 и 97 м соответственно), составив в итоге 211 м. При этом уровень *min* SpO₂ снизился до 88 %. Эти данные также указывают на неблагоприятное течение заболевания и высокий риск смерти в течение 1 года. У больного М. наблюдался небольшой прирост пройденной дистанции при проведении 6-МШТ, однако это сопровождалось снижением *min* SpO₂ с 95 до 90 %, поэтому не является признаком стабилизации клинической картины, однако при этом не является также и критерием неблагоприятного течения.

У больного Р. показатель КЖ по шкале K-BILD был исходно ниже (38 баллов), а уровень тревоги – выше (11 баллов по шкале HADS), чем у пациента М., и в дальнейшем продолжал снижаться. Значимой динамики показателя КЖ у пациента М. не отмечалось как до, так и на фоне терапии. Неожиданным оказалось отсутствие у пациента Р. изменений одышки по шкале MRC при наличии признаков ее прогрессирования по шкале Борга при проведении 6-МШТ, более выраженное, чем у больного М. Данное обстоятельство свидетельствует о возможности ошибки при оценке выраженности клинических симптомов у больных ИЛФ при использовании шкал, не адаптированных для лиц с этой патологией.

Таким образом, тяжелый и прогностически неблагоприятный вариант течения ИЛФ характери-

зовался более старшим возрастом пациента, более длительным течением заболевания (поздней его диагностикой), наличием признаков ОИП на исходной КТВР, низкими исходными значениями ФЖЕЛ, ОФВ₁ и DL_{CO} и их дальнейшим выраженным снижением, а также значительной отрицательной динамикой параметров 6-МШТ и более высокими показателями степени выраженности тревоги.

По данным представленных в настоящей статье клинических наблюдений показано, что вариант течения ИЛФ с момента диагностики заболевания оказывается стабильной индивидуальной характеристикой пациента при отсутствии обострений заболевания. Эффективность нинтеданиба при благоприятном течении ИЛФ может оказаться весьма высокой (так, прогрессирование легочной дисфункции у пациента М. оказалось меньшим, чем в исследованиях INPULSIS). При неблагоприятном течении заболевания, характеризующемся, в первую очередь, выраженным снижением функциональных показателей за 6 мес., эффективность противофиброзной терапии может оказаться существенно ниже, что подтверждает важность ранней диагностики ИЛФ и раннего начала противофиброзной терапии.

Заключение

При ИЛФ динамика клинико-функциональных показателей является индивидуальной характеристикой заболевания, отражающей тяжесть его течения и потенциальную эффективность лечения. Существование быстро прогрессирующего варианта ИЛФ свидетельствует о важности раннего начала противофиброзной терапии, при этом прогноз заболевания может улучшиться. С учетом индивидуальных особенностей клинико-функциональной картины ИЛФ и выраженных различий скорости его прогрессирования результаты лечения целесообразно оценивать по совокупности изменений клинико-функциональных показателей.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза: Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология.* 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Federal Guidelines. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 (in Russian).
3. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society

- statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
4. Raghu G., Chen S.Y., Yeh W.S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (7): 566–572. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70101-8.
 5. Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L. et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (5): e44–e68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
 6. Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (3): 265–275. DOI: 10.1164/rccm.201604-0801CI.
 7. Kondoh Y., Cottin V., Brown K.K. Recent lessons learned in the management of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (145): pii: 170050. DOI: 10.1183/16000617.0050-2017.
 8. Lancaster L., Crestani B., Hernandez P. et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respir. Res.* 2019; 6 (1): e000397. DOI: 10.1136/bmjresp-2018-000397.
 9. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
 10. Kreuter M., Swigris J., Pittrow D. et al. The clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis and its association to quality of life over time: longitudinal data from the INSIGHTS-IPF registry. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 59. DOI: 10.1186/s12931-019-1020-3.
 11. Crestani B., Huggins J.T., Kaye M. et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (1): 60–68. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30339-4.
 12. Fabrellas F.E., Sanchez P.R., Abad S.C., Juan J.G. Prognosis and follow-up of idiopathic pulmonary fibrosis. *Med. Sci. (Basel)*. 2018; 6 (2): pii: 51. DOI:10.3390/medsci6020051.

Поступила 11.03.19
Received March 11, 2019

Гепатопульмональный синдром у женщины с циррозом печени

А.Г.Чучалин¹, Н.Г.Мирцхулава², Д.В.Дремов², Ю.С.Панасенкова²

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

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

Информация об авторах

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

Мирцхулава Нона Георгиевна – к. м. н., врач-пульмонолог, заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (918) 322-75-64; e-mail: Nona.Mirtskhulava@mail.ru

Дремов Денис Викторович – врач-пульмонолог пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (961) 533-38-85; e-mail: x-clio@yandex.ru

Панасенкова Юлия Сергеевна – к. м. н., врач-пульмонолог пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (918) 435-70-46; e-mail: Klia.85@mail.ru

Резюме

Гепатопульмональный синдром (ГПС) является тяжелым осложнением терминальных заболеваний печени. ГПС включает в себя триаду следующих признаков: заболевания печени; дилатация легочных сосудов; гипоксемия (при отсутствии кардиореспираторных заболеваний). Клиническим проявлением ГПС является цианоз, изменение концевых фаланг пальцев в виде барабанных палочек и платипноэ на фоне цирроза печени (ЦП). Представлено клиническое наблюдение ГПС у молодой женщины с ЦП, который разрешился после проведения ортотопической трансплантации печени.

Ключевые слова: гепатопульмональный синдром, гипоксемия, платипноэ, ортодекосия, трансплантация печени.

Для цитирования: Чучалин А.Г., Мирцхулава Н.Г., Дремов Д.В., Панасенкова Ю.С. Гепатопульмональный синдром у женщины с циррозом печени. *Пульмонология*. 2019; 29 (4): 493–498. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-493-498

Hepatopulmonary syndrome in a woman with hepatic cyrrhosis

Aleksandr G. Chuchalin¹, Nona G. Mirtskhulava², Denis V. Dremov², Yuliya S. Panasenkova²

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

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

Author information

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

Nona G. Mirtskhulava, Candidate of Medicine, pulmonologist, Head of Pulmonology Department, odar Territorial Teaching Hospital No.2, Healthcare Ministry of Krasnodar krai; tel.: (918) 322-75-64; e-mail: Nona.Mirtskhulava@mail.ru

Denis V. Dremov, pulmonologist, Pulmonology Department, odar Territorial Teaching Hospital No.2, Healthcare Ministry of Krasnodar krai; tel.: (961) 533-38-85; e-mail: x-clio@yandex.ru

Yuliya S. Panasenkova, Candidate of Medicine, Pulmonology Department, odar Territorial Teaching Hospital No.2, Healthcare Ministry of Krasnodar krai; tel.: (918) 435-70-46; e-mail: Klia.85@mail.ru

Abstract

Hepatopulmonary syndrome (HPS) in a severe complication of advanced hepatic diseases. IHPS comprises the following triad of signs: 1) hepatic disease, 2) pulmonary vessels dilation, 3) hypoxemia without cardiorespiratory diseases. Clinical manifestations of HPS are cyanosis, finger clubbing, and platypnoea under the hepatic cyrrhosis. A clinical case of HPS in young woman with hepatic cyrrhosis is described in this article. HPS was resolved after the orthotopic liver transplantation.

Key words: hepatopulmonary syndrome, hypoxemia, platypnea-orthodeoxia, liver transplantation.

For citation: Chuchalin A.G., Mirtskhulava N.G., Dremov D.V., Panasenkova Yu.S. Hepatopulmonary syndrome in a woman with hepatic cyrrhosis. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (4): 493–498 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-493-498

Гепатопульмональный синдром (ГПС) – это гипоксемия (парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO₂) < 70 мм рт. ст.), развивающаяся

в результате дилатации легочных сосудов на фоне заболевания печени и портальной гипертензии при отсутствии кардиореспираторных заболеваний [1].

По данным Европейской ассоциации по изучению болезней печени (*The European Association for the Study of the Liver – EASL*), ГПС обнаруживается у 10–17 % пациентов с циррозом печени (ЦП). ГПС приводит к гипоксемии, при этом может потребоваться оксигенотерапия [2].

Прогноз ГПС довольно неблагоприятный. В одном из проспективных исследований [3] выживаемость пациентов с ЦП и ГПС составила 10,6 мес., в то время как у больных без ГПС – 40,8 мес.

Картина хронической дыхательной недостаточности (ХДН) (диффузный цианоз, изменение концевых фаланг пальцев в виде барабанных палочек, и ногтей в виде часовых стекол) является основой клинической картины ГПС, однако ее выраженность значительно различается. У больных ЦП одышка может быть обусловлена асцитом, атрофией поперечнополосатых мышц, в т. ч. дыхательных, сопутствующей патологией со стороны сердца и легких. У большинства лиц с ГПС отмечаются симптомы и признаки хронических заболеваний печени. При ГПС часто обнаруживаются сосудистые телеангиоэктазии на коже верхней половины туловища.

При ГПС у пациентов наблюдается платипноэ (усиление одышки при вертикальном положении тела). Часто платипноэ сопровождается ортодеоксией (снижение как периферической сатурации артериальной крови кислородом (SpO_2), так и PaO_2 на 5 % при изменении горизонтального положения тела на вертикальное) [4–6]. При вертикальном положении внутрилегочное шунтирование крови возрастает, чем и обоснована ортодеоксия. Платипноэ и ортодеоксия являются специфичными признаками ГПС [1, 7].

Функциональная вазодилатация сосудов легочного кровотока связана с неадекватным синтезом или метаболизмом поврежденной печени вазоактивных субстанций, из которых важную роль играет оксид азота [8, 9].

Дилатация легочных сосудов является морфологической основой ГПС, что приводит к вентиляционно-перфузионному и диффузионно-перфузионному дисбалансу, анатомическому и функциональному шунтированию [10]. Диффузионно-перфузионный дисбаланс является уникальным механизмом гипоксемии, т. к. встречается только при ГПС [11]. При расширении легочных капилляров (в норме – 7–15 мкр, расширение – до 500 мкр) увеличивается время транспорта кислорода от альвеолы до центра капилляра, где проходит основной поток эритроцитов. Таким образом, неадекватная оксигенация гемоглобина приводит к развитию системной гипоксемии.

В зависимости от степени изменений сосудов легких выделяются 2 типа ГПС:

- 1-й – расширение сосудов на прекапиллярном уровне, при котором показатели оксигенации крови улучшаются после вдыхания 100%-го кислорода;
- 2-й – наличие артериовенозных шунтов. В этом случае состояние оксигенации крови не улучшается после ингаляции 100%-го кислорода [6, 12].

Диагностическими критериями ГПС являются наличие подтвержденной патологии печени и отсутствие хронической легочной патологии, на фоне которой отмечались бы клинические признаки ХДН (диффузный цианоз, изменение концевых фаланг пальцев в виде барабанных палочек и ногтей в виде часовых стекол), симптом платипноэ и ортодеоксии ($PaO_2 < 70$ мм рт. ст.). Из инструментальных методов используются двухмерная эхокардиография (ЭхоКГ) с контрастированием, при которой происходит полуколичественная оценка выраженности дилатации легочных сосудов, а также дифференциация внутрилегочного и внутрисердечного шунтов [13], компьютерная томография с внутривенным контрастированием, при которой выявляется расширение дистальных сегментарных артерий [14]. Перфузионная сцинтиграфия легких с использованием макроагрегатов альбумина, меченного Tc , является более сложным методом с точки зрения интерпретации результатов, т. к. зависит от мнения специалиста, проводящего исследование [15].

Далее представлено клиническое наблюдение ГПС у молодой женщины с ЦП, который разрешился после проведения ортотопической трансплантации печени (ТП).

Клиническое наблюдение

Больная 36 лет с прогрессирующей беременностью 9–10 нед., с 2008 г. страдающая ЦП в исходе аутоиммунного гепатита, госпитализирована в пульмонологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2 г. Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2 г. Краснодара» Минздрава Краснодарского края).

Жалобы при поступлении – на одышку в покое, значительно усиливающуюся при минимальных физических нагрузках и уменьшающуюся в горизонтальном положении тела; сухой умеренный кашель; увеличение живота и тяжесть в области живота.

Анамнез заболевания: считает себя больной с 2008 г., когда впервые стали беспокоить носовые кровотечения и кровотечения из желудочно-кишечного тракта. По месту жительства проведена экстренная лапароскопия, спленэктомия по поводу тромбоза селезеночных вен, взята биопсия печени. По результатам биопсии печени – признаки хронического гепатита с умеренным фиброзом, гистологическое исследование селезенки – венозное полнокровие. Маркеры вирусных гепатитов – отрицательные. Выписана с диагнозом хронический гепатит неуточненной этиологии. Рекомендовано лечение и наблюдение у гастроэнтеролога. До 2014 г. состояние пациентки оставалось удовлетворительным, за медицинской помощью не обращалась. В 2014 г. в связи с нарастающей слабостью и увеличением живота больная госпитализирована в Центр хирургии и трансплантологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И.Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ГНЦ РФ – ФМБЦ им. А.И.Бурназяна» ФМБА), где проведена повторная биопсия печени.

Гистологическое заключение: морфологическая картина мульти- и монолокулярного ЦП с явлениями крупнокапельной жировой дистрофии на фоне хронического гепатита. Установлен диагноз криптогенный ЦП. В лист ожидания пересадки печени не поставлена ввиду компенсированной функции печени [16].

До 2017 г. наблюдалась у гастроэнтеролога, получала гепатопротекторы, регулярно проводились ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, биохимические анализы крови. Показатели обследований стабильны. С 2016 г. отмечались одышка при умеренных физических нагрузках, сухой умеренный кашель. Обследовалась у участкового терапевта (рентгенография органов

грудной клетки — без патологических изменений), амбулаторная терапия по поводу бронхита — без эффекта.

С ноября 2017 г. отмечается нарастание слабости, увеличение живота в объеме; пациентка госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение. Повторные анализы на вирусные гепатиты — отрицательные. Антинуклеарные антитела — положительные, антимитохондриальные антитела — сомнительны.

Осмотрена гематологом — патология не выявлена, ревматологом — данные за ревматологическое заболевание отсутствуют. По данным фиброгастроуденоскопии — варикозное расширение вен пищевода I степени. По данным УЗИ печени — диффузные изменения печени, признаки портальной гипертензии.

В конце 2017 г. у пациентки наступает беременность, с угрозой прерывания которой в январе 2018 г. она поступает в гинекологическое отделение по месту жительства. В связи с выраженной ДН (SpO_2 — 86–87 %) 9 января 2018 г. переводится в пульмонологическое отделение ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2 г. Краснодара» Минздрава Краснодарского края.

Анамнез жизни: в детском возрасте носовых кровотечений не отмечено, редкие острые респираторные инфекции. Курение, в т. ч. пассивное, отрицает, алкоголем не злоупотребляла. Близкие родственники здоровы; 15 лет работала оператором на автозаправочной станции.

Осмотр и физикальное исследование: объективно обращало на себя внимание наличие внешних проявлений ХДН — диффузный цианоз, пальцы рук в виде барабанных палочек, ногти в виде часовых стекол. На коже — телеангиоэктазии в небольшом количестве. На нижних конечностях отмечены варикозно расширенные подкожные вены, небольшая пастозность. В легких дыхание везикулярное, в нижних отделах — несколько ослабленное, в базальных отделах легких выслушиваются незвучные влажные хрипы. Частота дыхательных движений — 22–25 в минуту. Сердечные тоны правильные, частота сердечных сокращений — 105 в минуту, артериальное давление — 110 / 70 мм рт. ст.

Живот увеличен, при пальпации несколько напряжен. Перкуторно край печени выступает на 2 см из-под правой реберной дуги.

Результаты инструментально-лабораторных обследований: SpO_2 :

- в вертикальном положении — 86–87 % (табл. 1);
- в горизонтальном положении — 93–94 %;
- при минимальном движении — 82–84 %.

Показатели спирометрии:

- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 2,38 л (71 %);
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) — 1,96 л (68 %);
- $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ — 82,3.

Данных за нарушение легочной вентиляции как по обструктивному, так и по рестриктивному типу не выявлено.

Таблица 1
Газы крови (артерия) в вертикальном положении
тела (январь 2018 г.)

Table 1
Arterial blood gas analysis in the upright position,
January, 2018

Наименование теста	Результат	Референсный интервал
Тип пробы	Артерия	0–0
FiO_2 , %	21	0–0
Температура тела, °C	37	0–0
pH	7,507	7,35–7,45
$PaCO_2$, мм рт. ст.	32,5	32–48
PaO_2 , мм рт. ст.	51,2	83–108
Концентрация Hb, г / дл	12,4	12–17,5

Примечание: FiO_2 — содержание кислорода во вдыхаемом воздухе; PaO_2 — парциальное давление кислорода в артериальной крови; $PaCO_2$ — напряжение углекислого газа в артериальной крови; Hb — гемоглобин.

ЭхоКГ: правые отделы сердца — без особенностей; систолическое давление легочной артерии (СДЛА) — 30 мм рт. ст.; TAPSE — 25 мм.

Ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей — данных за тромбоз вен нижних конечностей не выявлено.

При проведении УЗИ желудочно-кишечного тракта признаков диффузных изменений печени, портальной гипертензии и малого гидрперитонеума не обнаружено.

Фиброгастроуденоскопия — варикозное расширение вен пищевода I–II степени.

Биохимический анализ крови:

- С-реактивный белок — 34 мг / л;
- общий билирубин — 30,4 мкмоль / л (прямой — 14,8);
- общий белок — 58 г / л (альбумин — 27 г / л);
- γ -глутамилтрансфераза — 55 ед / л.

Результаты общего анализа крови, содержания аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, D-димера, креатинфосфокиназы, креатинина — в пределах нормы.

Показатели сатурации кислородом артериальной крови ($SatO_2$) в горизонтальном и вертикальном положении тела (табл. 1, 2), а также разница PaO_2 при изменении положения тела доказывали наличие у этой пациентки симптома ортодеоксии.

На основании диагностированного ЦП, признаков ХДН (диффузный цианоз, симптомы «барабанных палочек» и «часовых стекол») при отсутствии хронической легочной патологии, наличия сосудистой патологии (сосудистые мальформации), симптома ортодеоксии и платипноэ (показатели SpO_2 — 86–87 % в вертикальном, 93–94 % — в горизонтальном положении тела; артериальная гипоксемия — SpO_2 51,5 мм рт. ст. в вертикальном, 54,5 мм рт. ст. — в горизонтальном положении тела).

По данным компьютерной томографии, при проведении которой выявлено расширение легочных артерий и отсутствие значимого повышения давления в легочной артерии (СДЛА — 30 мм рт. ст., TAPSE — 25 мм) (рис. 1) и ЭхоКГ установлен следующий клинический диагноз: ЦП аутоиммунный (ANA-положительный в титре > 1 : 160; AMA — сомнительный), класс В по Чайлд–Пью. Синдром портальной гипертензии: асцит, варикозное расширение вен пищевода I–II степени. Состояние после спленэктомии (2008). Синдром гепатоцеллюлярной недостаточности I–II степени (гипоальбуминемия, гипохолестераземия, гипербилирубинемия). ГПС. Гипоксемическая ХДН. Прогрессирующая беременность 10 нед.

На основании полученных данных назначено следующее лечение:

- прерывание беременности по жизненным показаниям (в связи с высокой степенью ДН — Приказ Министерства здравоохранения и социального развития от 03.12.07 № 736);
- кислородотерапия (поток 100%-го кислорода 7 л в минуту, SpO_2 — 96 %);
- гепатопротекторы;
- ТП [16].

Таблица 2
Газы крови (артерия) в горизонтальном положении
тела (спустя 30 мин) (январь 2018 г.)

Table 2
Arterial blood gas analysis in the supine position
(30 min later), January, 2018

Наименование теста	Результат	Референсный интервал
Тип пробы	Артерия	0–0
FiO_2 , %	21	0–0
Температура тела, °C	37	0–0
pH	7,502	7,35–7,45
$PaCO_2$, мм рт. ст.	32,5	32–48
PaO_2 , мм рт. ст.	54,5	83–108
Концентрация Hb, г / дл	12,4	12–17,5

Примечание: FiO_2 — содержание кислорода во вдыхаемом воздухе; PaO_2 — парциальное давление кислорода в артериальной крови; $PaCO_2$ — напряжение углекислого газа в артериальной крови; Hb — гемоглобин.

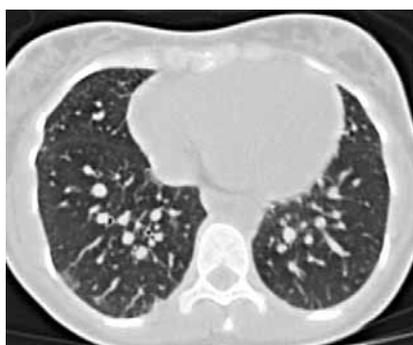


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки с контрастированием: значительное расширение легочных сосудов
Figure 1. Contrast-enhanced chest computed tomography showed a significant dilation of pulmonary vessels



Рис. 2. Компьютерная томограмма с контрастированием от 12.09.18
Figure 2. Contrast-enhanced chest computed tomography, September 12, 2018

Согласно клиническим рекомендациям EASL (2016), ГПС служит показанием к ТП (степень I–II / III), при этом также рассматриваются следующие положения:

- ГПС приводит к гипоксемии, при этом может потребоваться оксигенотерапия;
- поскольку после ТП шунты закрываются, ТП является единственным радикальным методом лечения;
- тяжесть ГПС не связана с тяжестью поражения печени и может быть отдельным показанием к ТП. Важно правильно оценить тяжесть ГПС, т. к. у пациентов с $PaO_2 < 50$ мм рт. ст., которое не меняется при вдыхании 100%-го кислорода, отмечаются риск развития необратимой ДН в послеоперационный период и высокий риск смерти во время операции;
- необходима оценка функции дыхания, в особенности – наличия и стадии ГПС и портопульмональной гипертензии (степень II–III).

В рекомендациях EASL при определении уровня доказательств использована система GRADE:

- I – рандомизированные контролируемые исследования;
- II.1 – контролируемые исследования без рандомизации;
- II.2 – когортные исследования или аналитические исследования «случай–контроль»;
- II.3 – множественные серии наблюдений: впечатляющие неконтролируемые эксперименты;

Таблица 3
Классификация степени тяжести гепатопульмонального синдрома
Table 3
Severity of hepatopulmonary syndrome

Степень тяжести ГПС*	Показатель, мм. рт. ст.
Легкая PaO_2	> 80
Среднетяжелая PaO_2	< 80 > 60
Тяжелая PaO_2	< 60 > 50
Очень тяжелая PaO_2	< 50

Примечание: ГПС – гепатопульмональный синдром; $PaCO_2$ – напряжение углекислого газа в артериальной крови; * – альвеолярно-артериальный градиент ($P(A-a)O_2$) ≤ 15 мм рт. ст. [2, 14, 15].
Note. *, alveolar-arterial gradient ($P(A-a)O_2$) ≤ 15 mm Hg [2, 14, 15].

- III – мнения признанных экспертов и авторитетных источников, описательная эпидемиология.
- Особенностью данного клинического наблюдения является то, что по классификации степени тяжести ГПС, основанной на показателях PaO_2 и альвеолярно-артериального градиента ($P(A-a)O_2$), у данной пациентки установлена тяжелая степень ГПС (табл. 3).

На основании хорошего ответа на кислородотерапию, несмотря на предельные цифры PaO_2 (51,2 мм рт. ст.), $P(A-a)$ (60 мм рт. ст.), опираясь на клинические рекомендации EASL, пациентке рекомендована родственная ТП [2, 5].

11.04.18 в Центре хирургии и трансплантологии ФГБУ «ГНЦ РФ – ФМБЦ им. А.И.Бурназяна» ФМБА выполнены гепатэктомия и ортотопическая трансплантация правой доли печени от родственного донора. Операцию пациентка перенесла удовлетворительно. Выписана через 2 мес. после операции на кислородотерапии. Спустя 5 мес. после операции пациентка полностью отказалась от кислородотерапии.

Повторно обследована в условиях пульмонологического отделения ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2 г. Краснодара» Минздрава Краснодарского края в сентябре 2018 г. По результатам повторного обследования показано следующее (рис. 2):

Таблица 4
Газы крови (артерия) в вертикальном положении тела (повторное обследование, сентябрь 2018 г.)
Table 4
Arterial blood gas analysis in the upright position (repeated test), September, 2018

Наименование теста	Результат	Референсный интервал
Тип пробы	Артерия	0–0
FiO_2 , %	21	0–0
Температура тела, °C	37	0–0
pH	7,41	7,35–7,45
$PaCO_2$, мм рт. ст.	33	32–48
PaO_2 , мм рт. ст.	86,3	83–108
Концентрация Hb, г / дл	12,5	12–17,5

Примечание: FiO_2 – содержание кислорода во вдыхаемом воздухе; PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови; $PaCO_2$ – напряжение углекислого газа в артериальной крови; Hb – гемоглобин.

SpO₂:

- в горизонтальном положении – 98 %;
- в вертикальном положении тела – 96 % (табл. 4);
- при умеренной физической нагрузке – 95–94 %.

Спирометрия:

- ФЖЕЛ – 2,79 л (84 %);
- ОФВ₁ – 2,42 л (81 %);
- ОФВ₁ / ФЖЕЛ – 86,6.

ЭхоКГ:

- правые отделы – без особенностей.
- СДЛА – 25 мм рт. ст.

Отмечается значительная положительная динамика в виде уменьшения диаметра сосудов легочно-го русла.

Заключение

Таким образом, на примере приведенного клинического наблюдения подчеркивается, что ДН на фоне поражения печени и портальной гипертензии может наблюдаться в рамках ГПС как системное проявление основного заболевания при исключении болезней органов дыхания.

Респираторные осложнения ГПС при ЦП могут превышать по своей выраженности тяжесть ЦП и явиться самостоятельным показанием к ТП.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Krowka M.J. Hepatopulmonary syndromes. *Gut*. 2000; 46 (1): 1–4. DOI: 10.1136/gut.46.1.1.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J. Hepatol.* 2016; 64 (2): 433–485. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.006.
3. Schenk P., Schöniger-Hekele M., Fuhrmann V. et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2003; 125 (4): 1042–1052. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)01207-1.
4. Seward J.B., Hayes D.L., Smith H.C. et al. Platypnea-orthodeoxia: clinical profile diagnostic workup, management and report of seven cases. *Mayo Clin. Proc.* 1984; 59 (4): 221–231. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)61253-1.
5. Авдеев С.Н. Гепатопульмональный синдром. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (3): 30–35. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.3.30-35.
6. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. Гепатопульмональный синдром. *Трансплантология*. 2009; (2): 5–8.
7. Robin E.D., Laman D., Horn B.R., Theodore J. Platypnea related to orthodeoxia caused by true vascular lung shunts. *N. Engl. J. Med.* 1976; 294 (17): 941–943. DOI: 10.1056/NEJM197604222941711.
8. Bruix J., Bosch J., Kravetz D. et al. Effects of prostaglandin inhibition on systemic and hepatic hemodynamic in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology*. 1985; 88 (2): 430–435. DOI: 10.1016/0016-5085(85)90503-7.
9. Cremona G., Higenbottam T.W., Mayoral V. et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary synd-

rome. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (11): 1883–1885. DOI: 10.1183/09031936.95.08111883.

10. Gotway M., Dotson R., Dawn S. et al. Hypoxemia in a patient with end-stage liver disease. *Clin. Pulm. Med.* 2005; 12 (1): 61–66. DOI: 10.1097/01.cpm.0000151446.75296.3e.
11. Davis H.H., Schwart D.J., Lefrak S.S. et al. Alveolar-capillary oxygen disequilibrium in hepatic cirrhosis. *Chest*. 1978; 73 (4): 507–511. DOI: 10.1378/chest.73.4.507.
12. Krowka M.J., Cortese D.A. Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo Clinic experience and the experimental use almitrine bimesylate. *Mayo Clin. Proc.* 1987; 62 (3): 164–173. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)62438-0.
13. Offer J., Green L., Houghton A.R., Campbell J. A case of hepatopulmonary syndrome. *Echo. Res. Pract.* 2015; 2 (2): K25–27. DOI: 10.1530/ERP-14-0100.
14. Kamath P.S. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 17 (Suppl. 3): S253–255. DOI: 10.1046/j.1440-1746.17.s3.9.x.
15. Abrams G.A., Nanda N.C., Dubovsky E.V. et al. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology*. 1998; 114 (2): 305–310. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70481-0.
16. Трансплантация печени: Национальные клинические рекомендации. М.: Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество»; 2013. Доступно на: http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacionalnye_klinicheskie_rekomendacii_po_transplantacii_pecheni.pdf
17. Rodrigues-Roisin R., Krowka M.J., Hervé P. et al. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (5): 861–880. DOI: 10.1183/09031936.04.00010904.

Поступила 09.11.18

References

1. Krowka M.J. Hepatopulmonary syndromes. *Gut*. 2000; 46 (1): 1–4. DOI: 10.1136/gut.46.1.1.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J. Hepatol.* 2016; 64 (2): 433–485. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.006.
3. Schenk P., Schöniger-Hekele M., Fuhrmann V. et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2003; 125 (4): 1042–1052. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)01207-1.
4. Seward J.B., Hayes D.L., Smith H.C. et al. Platypnea-orthodeoxia: clinical profile diagnostic workup, management and report of seven cases. *Mayo Clin. Proc.* 1984; 59 (4): 221–231. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)61253-1.
5. Avdeev S.N. [Hepatopulmonary syndrome]. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (3): 30–35. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.3.30-35 (in Russian).
6. Ivashkin V.T., Morozova M.A., Maevskaya M.V. [Hepatopulmonary syndrome]. *Transplantologiya*. 2009; (2): 5–8 (in Russian).
7. Robin E.D., Laman D., Horn B.R., Theodore J. Platypnea related to orthodeoxia caused by true vascular lung shunts. *N. Engl. J. Med.* 1976; 294 (17): 941–943. DOI: 10.1056/NEJM197604222941711.
8. Bruix J., Bosch J., Kravetz D. et al. Effects of prostaglandin inhibition on systemic and hepatic hemodynamic in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology*. 1985; 88 (2): 430–435. DOI: 10.1016/0016-5085(85)90503-7.

9. Cremona G., Higenbottam T.W., Mayoral V. et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (11): 1883–1885. DOI: 10.1183/09031936.95.08111883.
10. Gotway M., Dotson R., Dawn S. et al. Hypoxemia in a patient with end-stage liver disease. *Clin. Pulm. Med.* 2005; 12 (1): 61–66. DOI: 10.1097/01.cpm.0000151446.75296.3e.
11. Davis H.H., Schwart D.J., Lefrak S.S. et al. Alveolar-capillary oxygen disequilibrium in hepatic cirrhosis. *Chest.* 1978; 73 (4): 507–511. DOI: 10.1378/chest.73.4.507.
12. Krowka M.J., Cortese D.A. Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo Clinic experience and the experimental use almitrine bimesylate. *Mayo Clin. Proc.* 1987; 62 (3): 164–173. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)62438-0.
13. Offer J., Green L., Houghton A.R., Campbell J. A case of hepatopulmonary syndrome. *Echo. Res. Pract.* 2015; 2 (2): K25–27. DOI: 10.1530/ERP-14-0100.
14. Kamath P.S. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 17 (Suppl. 3): S253–255. DOI: 10.1046/j.1440-1746.17.s3.9.x.
15. Abrams G.A., Nanda N.C., Dubovsky E.V. et al. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology.* 1998; 114 (2): 305–310. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70481-0.
16. [Liver Transplantation. National Guidelines]. Moscow: Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya transplantologov «Rossiyskoe transplantologicheskoe obshchestvo»; 2013. Available at http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_po_transplantacii_pecheni.pdf (in Russian).
17. Rodrigues-Roisin R., Krowka M.J., Hervé P. et al. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (5): 861–880. DOI: 10.1183/09031936.04.00010904.

Received November 09, 2018

Ингаляционная терапия у детей: новые возможности

Э.Э.Локшина, О.В.Зайцева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Москва, ул. Деlegatesкая, 20 / 1

Информация об авторах

Локшина Эвелина Эдуардовна – к. м. н., доцент кафедры педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 603-31-73; e-mail: elokshina@yandex.ru

Зайцева Ольга Витальевна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 268-72-95; e-mail: olga6505963@yandex.ru

Резюме

Ингаляционная терапия широко используется при комплексном лечении острых респираторных инфекций и бронхиальной астмы у детей, обеспечивая быструю доставку препарата в дыхательные пути (ДП). Успехи в лечении заболеваний органов дыхания у детей определяются не только правильным выбором лекарственного средства, режимом дозирования, но и способом доставки препарата. Выбор системы доставки у детей во многом зависит от возраста и способности ребенка выполнять инструкции, связанные с техникой ингаляции. При неверно выполненной ингаляции лекарственное вещество в ДП распределяется неправильно, необоснованно увеличивается объем терапии, возрастает не только число побочных эффектов, но и общая стоимость лечения. На современном рынке существует множество разнообразных систем доставки лекарственных средств – дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), ДАИ со спейсером и лицевой маской, дозированные порошковые ингаляторы, небулайзеры. Наиболее оптимальной системой доставки лекарственных средств в ДП у детей любого возраста является небулайзер. В статье изложены преимущества и недостатки разных систем доставки, приводится описание современных небулайзеров, используемых при заболеваниях верхних и нижних отделов ДП, в т. ч. возможности комбинированного небулайзера *DuoBaby* с назальным аспиратором («два-в-одном»).

Ключевые слова: дети, ингаляционная терапия, небулайзер, назальный аспиратор, острые респираторные инфекции, бронхиальная обструкция, бронхиальная астма.

Для цитирования: Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Ингаляционная терапия у детей: новые возможности. *Пульмонология*. 2019; 29 (4): 499–507. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-499-507

Inhalation therapy in children: new opportunities

Evelina E. Lokshina, Olga V. Zaytseva

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia, Moscow: ul. Delegateskaya 20, build. 1, Moscow, 127473, Russia

Author information

Evelina E. Lokshina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 603-31-73; e-mail: elokshina@yandex.ru

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; tel.: (499) 268-72-95; e-mail: olga6505963@yandex.ru

Abstract

Inhalation therapy is widely used for treatment of acute respiratory infections and asthma in children, and provides more rapid drug delivery in the airways. Treatment success in children with respiratory diseases is defined not only by an adequate choice of the drug and the dosage regimen, but also by inhalation drug delivery system. The choice of drug delivery device in children depends on the child's age and ability to carry out instructions related to the inhalation technique. Incorrect inhalation technique is associated with inappropriate distribution of the drug in the respiratory tract and an unreasonable increase in the volume of therapy, risk of adverse effects, and the total cost of the treatment. Currently, a great number of various drug delivery systems are commercially available, such as a pressurised metered dose inhaler (MDI), a MDI with spacer and facemask, a dry powder inhaler, and a nebulizer. The most optimal inhalation drug delivery device for children is a nebulizer. In this article, the authors discussed benefits and limitations of various drug delivery systems and modern nebulizers used for treatment of the upper and the lower airways including DuoBaby nebulizer 2-in-1 with a nasal aspirator.

Key words: children, inhalation therapy, nebulizer, nasal aspirator, respiratory infections, wheezing, asthma.

For citation: Lokshina E.E., Zaytseva O.V. Inhalation therapy in children: new opportunities. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (4): 499–507 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-499-507

В настоящее время в общей структуре заболеваемости у детей лидируют болезни органов дыхания. Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются самым частым поводом для обращения к врачам-педиатрам. В среднем в течение 1 года регистрируются около 30 млн эпизодов ОРИ, хотя истинная заболеваемость значительно выше, т. к. пациенты с ОРИ не всегда обращаются за медицинской помо-

щью. По официальным данным, с января по декабрь 2018 г. зарегистрировано 30 883 968 случаев заболевания острыми инфекциями верхних дыхательных путей (ВДП), в т. ч. у детей до 17 лет ($n = 22\,085\,400$), среди которых преимущественно преобладали больные ($n = 20\,426\,631$) до 14 лет. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в эпи-

демический сезон заболеваемость ОРИ среди детей составляет от 60 до 74 % — значительно выше, чем среди взрослых¹. Наиболее высокий уровень заболеваемости респираторными инфекциями отмечается у детей дошкольного и младшего школьного возраста, посещающих организованные коллективы. Заболеваемость ОРИ может значительно различаться в разные годы наблюдения. Наиболее характерен подъем заболеваемости в период с сентября по апрель, а пик заболеваемости ОРИ чаще приходится на февраль-март. Кроме того, в современных условиях необходимо принимать во внимание, что ОРИ обусловлены существенные экономические потери как для государства (в среднем — около 80 % ущерба от все инфекционных заболеваний), так и для конкретной семьи². Среди ОРИ традиционно выделяются заболевания ВДП и нижних дыхательных путей (НДП). К заболеваниям ВДП относятся риносинусит, назофарингит, фарингит, тонзиллит, эпиглоттит, ларингит; среди заболеваний НДП выделяются трахеит, простой и обструктивный бронхиты, бронхолит и пневмония. Такое подразделение ОРИ, связанное с поражением слизистой оболочки дыхательных путей (ДП) на различных ее уровнях, неслучайно. Лимфоидная ткань глотки и голосовых связок является естественным барьером на пути внедрения микроорганизмов, в норме колонизирующих носоглотку и ротоглотку, в НДП [1]. Еще совсем недавно НДП здорового человека считались стерильными. Однако по данным многочисленных исследований продемонстрировано наличие бактериальной ДНК в НДП у здоровых людей. В настоящее время существуют убедительные доказательства, что ДП постоянно подвергаются воздействию микроорганизмов посредством ингаляции или микроаспирации, что позволило сделать выводы о существовании здорового микробиома респираторного тракта. Кроме того, доказано, что при снижении микробного разнообразия и увеличении численности патогенных микроорганизмов развиваются как острые, так и хронические заболевания органов дыхания — бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких, осложненное течение муковисцидоза [2–7].

Острые обструктивные состояния ДП в практике педиатра также встречаются достаточно часто, особенно у детей первых 6 лет жизни, что связано прежде всего с анатомо-физиологическими особенностями респираторного тракта в этом возрасте. Наиболее распространенными причинами острых обструктивных состояний ДП на фоне ОРИ являются острый обструктивный ларингит (круп), острый обструктив-

ный бронхит, бронхолит или БА. Частота развития бронхиальной обструкции на фоне ОРИ у детей первых лет жизни составляет от 5 до 50 %. Наиболее часто обструктивные состояния отмечаются у детей с отягощенным семейным анамнезом по аллергии или при рекуррентных респираторных инфекциях. В западной литературе дополнительно используется термин «*wheezing*» — синдром «шумного дыхания», объединяющий ларинготрахеальные причины острых обструктивных состояний ДП и бронхообструктивный синдром. Отмечено, что свистящие хрипы и одышка хотя бы 1 раз в жизни отмечаются у 50 % детей, а рецидивирующее течение бронхообструкции характерно для 25 % детей [8–11]. К 3 годам у 33 % детей выявляется по крайней мере 1 эпизод свистящих хрипов / бронхиальной обструкции. Рабочей группой Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* — ERS) еще в 2008 г. предложено выделять фенотипы свистящих хрипов (*wheezing*) у детей дошкольного возраста: эпизодический (вирусный) — свистящие хрипы наблюдаются в течение ограниченного периода, часто связаны с инфекциями ВДП и отсутствием симптомов между эпизодами; мультитриггерный — свистящие хрипы могут быть между эпизодами бронхиальной обструкции, например во время сна, на фоне физической активности, смеха, при плаче. Однако экспертами ERS (2014) признано, что выделенные фенотипы свистящих хрипов / бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста непостоянны, могут модифицироваться, а для выбора тактики лечения необходимо оценивать не только триггеры, но и тяжесть и частоту свистящих хрипов, наличие коморбидных аллергических заболеваний (экзема, аллергический ринит, пищевая аллергия) и данные семейного анамнеза [12].

Среди хронических заболеваний органов дыхания у детей наиболее часто педиатрами диагностируется БА. Так, в 2017 г. в России зарегистрированы 262 793 случаев БА (1 028,6 случая на 100 000 детского населения до 14 лет)³.

Учитывая локализацию патологического процесса в ДП, наиболее эффективным методом оказалось местное применение лекарственных препаратов путем ингаляций. При таком способе применения лекарств, в отличие от их приема внутрь, исключается эффект «*first pass*» (первого прохода) и снижение активности препарата в печени. Существенным преимуществом ингаляционной терапии (ИТ) является высокая концентрация медикаментов в ДП при незначительном общем количестве препарата и низкой его концентрации во всем организме за счет

¹ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь–декабрь 2018. Доступно на: https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277 [Дата обращения: 25.07.19].

² Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. Доступно на: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=8345 [Дата обращения: 25.07.19].

³ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Статистический сборник 2017 г. Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2017 году. Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> [Дата обращения: 25.07.19].

разбавления после поглощения. Ингаляционные формы препаратов являются наиболее предпочтительными, поскольку клинический эффект наступает значительно быстрее при минимальных побочных эффектах терапии [1].

ИТ применяется для лечения заболеваний органов дыхания с древних времен. Известно, что ингаляции паров ментола и эвкалипта использовались в античном Египте, Индии, Китае. Упоминания об ингаляциях ароматных дымов различных растений (красавки) встречаются в трудах Гиппократ и Галена. Для вдыхания паров лекарственных веществ были созданы различные типы устройств для ингаляции. *J.Sales-Gyrons* (1858) сконструировал первый ингаляционный аппарат, превращавший в аэрозоль водные растворы лекарственных средств, где в качестве источника энергии использовалась струя пара. Термин «небулайзер» (от латинского *nebulula* — туман, облако) впервые был использован в 1874 г. для обозначения «инструмента, превращающего жидкое вещество в аэрозоль для медицинских целей» [13, 14].

ИТ широко используется при комплексном лечении заболеваний ВДП и НДП, БА у детей. Выбор средств доставки у детей зависит от возраста и способности ребенка выполнять инструкции, связанные с техникой ингаляции (табл. 1).

У многих детей возникают определенные трудности при применении ингаляторов, поэтому подбор оптимального устройства очень важен для положительного терапевтического эффекта. Основной проблемой является то, что дети в большинстве случаев не могут синхронизировать активацию ингалятора и вдох. Неверно выполненная ингаляция приводит к неправильному распределению лекарственного вещества в ДП, необоснованному увеличению объема терапии, росту числа побочных эффектов и повышению общей стоимости лечения.

Для успешной ИТ необходим не только правильный выбор эффективного и безопасного лекарственного средства, но и обучение ингаляционной технике детей и их родителей, подбор оптимальной системы доставки препарата, который будет обеспечивать высокую респираторную фракцию препарата и приверженность лечению [16, 17].

Таблица 1
Выбор средств доставки в зависимости от
возраста [18]

Table 1
A choice of inhalation drug delivery system dependently
on the child's age

Средство доставки	До 4 лет	4–6 лет	7 лет и старше
Небулайзер	+	+	+
ДАИ + спейсер небольшого объема	+		
ДАИ + спейсер большого объема (750 мл)		+	+
Порошковый ингалятор		±	+
ДАИ			+

Примечание: ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор.

В качестве средств доставки могут быть использованы дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), ДАИ со спейсером и лицевой маской, дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ), жидкостные ингаляторы и небулайзеры.

ДАИ обеспечивают ингаляцию определенной дозы суспензии лекарственного вещества, находящейся в баллончике под определенным давлением. К преимуществам ДАИ можно отнести его компактность, оптимальный размер выделяемых частиц лекарственного препарата (3–4 мкм), позволяющий достигать слизистой оболочки бронхов и трахеи, но при этом не проникать и не подвергаться абсорбции в дистальных отделах легких, а также невысокая стоимость. К недостатками ДАИ относятся слишком высокая скорость аэрозольного облака после активации ингалятора, невозможность назначения больших доз препарата и, самое главное, технические сложности при ингаляции, приводящие к значительным потерям лекарственного средства [18].

Использование спейсера совместно с ДАИ позволяет во многом избежать проблемы координации вдоха и ингаляции (что важно для детей), снижается также риск побочных эффектов за счет уменьшения депозиции ингалируемого препарата на слизистой оболочке ротоглотки и уменьшается системная биодоступность. По данным исследований [19, 20], эффективность ДАИ в комбинации со спейсером сопоставима с таковой при использовании небулайзеров, однако количество вещества, поступающего при этом в легкие, может сильно различаться. Так, у 38 % детей первых лет жизни ингаляции сопровождаются плачем, при этом в случае использования ДАИ со спейсером легочная депозиция препаратов снижается примерно в 6 раз. В то же время при ингаляции через небулайзер влияние плача выражено существенно меньше и депозиция снижается лишь в 2,4 раза [21]. К недостаткам спейсеров также относятся большие их размеры.

При использовании ДПИ распределение препаратов в легких лучше или сходно с таковым у ДАИ; при этом обеспечивается возможность визуального контроля качества доставки препарата и отсутствие проблемы синхронизации; ДПИ имеют компактные размеры, однако при использовании данного типа ингаляторов существуют возрастные ограничения. К недостаткам ДПИ можно отнести нестабильное дозирование при разной скорости вдоха, вероятность значительного осаждения препарата в ротоглотке и потерю эффекта, если больной произведет выдох через устройство. При использовании ДПИ требуется достаточно высокая скорость вдоха (60–90 л / мин). Это обстоятельство ограничивает их использование в педиатрической практике [1].

Наиболее оптимальной системой доставки лекарственных препаратов в ДП у детей любого возраста является небулайзер. При использовании небулайзера не требуется специальной техники вдоха, небулайзерная терапия может применяться даже у новорожденных. Согласно рекомендациям ERS

и Международного общества по использованию аэрозолей в медицине (*International Society for Aerosols in Medicine – ISAM*), небулайзеры могут применяться у пациентов с плохой и хорошей координацией вдоха с активацией ингалятора независимо от величины создаваемого инспираторного потока [22].

Небулайзеры – это устройства для распыления (т. е. преобразования жидкости в аэрозоль) различных лекарственных препаратов и их доставки в ДП. Основной целью небулайзерной терапии является доставка терапевтической дозы требуемого препарата в аэрозольной форме за короткий период (обычно 5–10 мин). К ее преимуществам относятся легко выполняемая техника ингаляции, возможность доставки более высокой дозы ингалируемого вещества и обеспечение проникновения его в плохо вентилируемые участки бронхов. При использовании небулайзера отмечаются положительная динамика клинических показателей, достаточный бронхорасширяющий эффект периферических отделов бронхов; техника его использования практически безошибочна. У детей раннего возраста необходимо использовать маску соответствующего размера, а с 3–4 лет – мундштук, т. к. при применении маски снижается доза ингалируемого вещества за счет его оседания в носоглотке.

Эффективность ИТ во многом зависит от дозы аэрозоля, оседающего в различных частях ДП, и определяется следующими факторами:

- дисперсностью аэрозоля (соотношением частиц в аэрозоле по размеру);
- производительностью распылителя (количеством аэрозоля, образующегося в единицу времени);
- плотностью аэрозоля (содержанием распыляемого вещества в 1 л аэрозоля);
- жизненной емкостью легких больного;
- потерями препарата во время ингаляции.

Аэрозольные частицы высокой дисперсности долго сохраняются во взвешенном состоянии и медленно оседают. Так, частицы аэрозоля величиной < 1 мкм практически не оседают на слизистой ДП, они свободно вдыхаются и выдыхаются, не задерживаясь в ДП и не оказывая терапевтического эффекта. Аэрозольные частицы величиной 3–5 мкм способны оседать на стенках альвеол, бронхиол, бронхов II порядка; аэрозоли величиной 5–25 мкм оседают в бронхах I порядка, крупных бронхах, трахее. Нестабильность особенно характерна для крупнокапельных и мелкокапельных частиц, которые быстро оседают на поверхности, возвращаясь к состоянию обычного раствора. Исходя из этого, для лечения БА рекомендуется применять аэрозоли высокой и средней степени дисперсности, а для лечения заболеваний трахеи и носоглотки – средней и низкой дисперсности [14].

Для ингаляции через небулайзер должны использоваться только специально предназначенные для этой цели лекарственные формы – растворы и суспензии, разрешенные к применению Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения Российской Федерации. К основным препаратам,

используемым для небулайзерной терапии, относятся бронхолитические, антибактериальные и муколитические препараты, ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС), некоторые другие лекарственные средства. Не рекомендуется применять в небулайзере эфирные масла, вязкие субстанции, сборы трав, настои и отвары трав; растворы для полоскания, препараты, не имеющие ингаляционных форм (субстрата прямого воздействия на слизистую ДП), такие как метилксантины (теофиллин, эуфиллин и др.), антигистаминные препараты (дифенгидрамин и др.), системные ГКС (гидрокортизон, дексаметазон, преднизолон и др.) [1, 14].

В зависимости от вида энергии, превращающей жидкость в аэрозоль, выделяются 3 основных типа небулайзеров – компрессорные, ультразвуковые и меш-небулайзеры.

Принцип работы компрессорного (струйного) небулайзера основан на эффекте Бернулли. Воздух или кислород (рабочий газ) входит в камеру небулайзера через узкое отверстие Вентури, на выходе из которого давление падает и скорость газа значительно возрастает, что приводит к засасыванию в эту область пониженного давления жидкости из резервуара камеры. При встрече жидкости с воздушным потоком под действием газовой струи она разбивается на мелкие частицы размерами 15–50 мкм – т. н. первичный аэрозоль. В дальнейшем эти частицы сталкиваются с «заслонкой», в результате чего образуется «вторичный» аэрозоль – ультрамелкие частицы размерами от 0,5 до 10 мкм (около 0,5 % первичного аэрозоля), который затем ингалируется, а большая доля частиц первичного аэрозоля (около 99,5 %) осаждаются на внутренних стенках камеры небулайзера и вновь вовлекается в процесс образования аэрозоля. Следует отметить, что эффективность небулайзера зависит и от устройства клапанов. Так, у современных компрессорных небулайзеров с технологией виртуальных клапанов (*Virtual Valve Technology – V.V.T.*) силиконовые клапаны заменены специальными прорезями в загубнике и крышке резервуара, что позволяет достигать высокой эффективности ингаляции и исключает вероятность деформации и потери клапанов при обработке.

В ультразвуковых небулайзерах для продукции аэрозоля используется энергия высокочастотных колебаний пьезокристалла. Сигнал высокой частоты (1–4 МГц) деформирует кристалл, и вибрация от него передается на поверхность раствора препарата, где происходит формирование «стоячих» волн. При достаточной частоте ультразвукового сигнала на перекрестье этих волн происходит образование «микрофонтана», т. е. образование и высвобождение аэрозоля. Размер частиц обратно пропорционален акустической частоте сигнала. Частицы большого диаметра высвобождаются на вершине «микрофонтана», а меньшего – у его основания. Как и в компрессорном небулайзере, частицы аэрозоля сталкиваются с «заслонкой», более крупные возвращаются обратно в раствор, а более мелкие – ингалируются. Продукция аэрозоля в таких небулайзерах практиче-

ски бесшумная и более быстрая. Однако их недостатками являются неэффективность производства аэрозоля из суспензий и вязких растворов (в т. ч. будесонида); как правило, это большой остаточный объем, повышение температуры лекарственного раствора во время небулизации и возможность разрушения структуры лекарственного препарата.

Устройство работы меш-небулайзеров (мембранных) принципиально другое – в них используется вибрирующая мембрана или пластина с множественными микроскопическими отверстиями (сито), через которую пропускается жидкая лекарственная субстанция, что приводит к генерации аэрозоля. В данных устройствах частицы первичного аэрозоля соответствуют размерам респираторных частиц (чуть больше диаметра отверстий), поэтому не требуется использования «заслонки» и длительной рециркуляции первичного аэрозоля. Технология мембранных небулайзеров предполагает использование небольших объемов наполнения и достижение более высоких значений легочной депозиции по сравнению с обычными струйными или ультразвуковыми небулайзерами. В мембранных небулайзерах используется небольшой объем наполнения, обеспечивая высокую легочную депозицию лекарственных препаратов. Время ингаляции при использовании нового поколения небулайзеров значительно короче, чем у традиционных небулайзеров, что очень важно при терапии детей раннего возраста. К потенциальным недостаткам мембранных небулайзеров относится возможность засорения миниатюрных отверстий частицами аэрозоля при несоблюдении правил эксплуатации. При блокаде пор небулайзер может оставаться способным к генерации аэрозоля, однако специфические характеристики аэрозоля могут быть значительно нарушены, что в свою очередь приводит к снижению эффективности ИТ [14, 23].

В настоящее время небулайзерная терапия может быть использована для лечения широкого круга заболеваний органов дыхания у детей – обструктив-

ного бронхита, обструктивного ларингита; риносинусита (при использовании дополнительных насадок) и других заболеваний ВДП и НДП, БА.

Необходимо также учитывать, что для нормального функционирования бронхолегочной системы важна защитная функция полости носа, состоящая в нейтрализации вредных свойств вдыхаемого воздуха. Особенности анатомического строения полости носа (относительная узость, извитые носовые ходы, соответствующее строение стенок полости носа и др.) способствуют ускорению и турбулентности воздушного потока, фильтрации ингалируемых частиц и полноценному мукоцилиарному клиренсу. При вдохе воздух проникает в ВДП (нос, глотка, гортань), где он согревается за счет большого количества кровеносных сосудов, увлажняется и очищается. Определенную роль в регуляции бронхолегочного сопротивления играют и нервно-рефлекторные влияния, исходящие из области ВДП, – постоянная тоническая импульсация, возникающая при прохождении дыхательной струи, патологическая рефлекторная импульсация при раздражении рефлексогенных зон полости носа, которая может явиться причиной бронхиальной обструкции.

Таким образом, при воспалительных процессах в носоглотке холодный и неочищенный воздух через открытый рот поступает в НДП и оказывает раздражающее действие на бронхи. Кроме того, накопление назального секрета и воспаление слизистой носоглотки приводят к нарушению мукоцилиарного транспорта, особенно у маленьких детей, способствуя развитию вирулентности и росту патогенных микроорганизмов [24, 25].

ВДП и НДП представляют собой единую, уникальную, взаимосвязанную систему. При этом заболевания ВДП и НДП часто имеют схожие причины и факторы риска, патофизиологические механизмы, что привело к разработке концепции «Заболевания объединенных дыхательных путей» (*United airway disease*) – «Один дыхательный путь – одно заболева-

Таблица 2
Характеристики назальных аспираторов разных типов
Table 2
Characteristics of different nasal aspirates

Тип назального аспиратора			
аспиратор-спринцовка	механический	электронный	вакуумный
Преимущества			
Простота использования	Простота использования	Бесшумность	Простота использования
Доступность по стоимости	Доступность по стоимости	Простое использование	Постоянная сила всасывания
Возможность оценить вид и объем полученного секрета	Удобство в уходе	Отсутствие болезненных ощущений	Удобство в уходе
Недостатки			
Возможность повреждения слизистой оболочки	Недостаточная сила аспирации при густом секрете	Высокая стоимость	Высокий уровень шума
Невозможно регулировать силу аспирации	Необходимость использования расходных материалов	Недостаточная сила аспирации при густом секрете	Для работы необходим пылесос
Трудно оценить вид и объем полученного секрета		Невозможность регулировать силу аспирации	Высокая стоимость

ние». По данным многочисленных исследований продемонстрирована связь между развитием патологии ВДП и НДП, например, в случае аллергического ринита и БА. Согласно этой концепции, своевременное и адекватное лечение инфекции ВДП будет способствовать уменьшению степени тяжести инфекции НДП [26–31]. При лечении заболеваний ВДП большинством врачей дополнительно рекомендуется освобождать носовую полость от слизи (аспирация, промывание), ведь заложенность носа и наличие назального секрета у детей оказывает значительное влияние на качество жизни. Затрудненное дыхание может приводить к нарушению сна, повышенному риску синдрома обструктивного апноэ, трудностям при кормлении [32–34]. Применение назальных аспираторов (табл. 2) позволяет облегчить состояние ребенка, при этом уменьшается заложенность носа у младенцев и детей, а также снижается риск развития отита и других осложнений [35, 36].

Это подтверждено и по результатам недавно проведенного исследования «Дыши свободно, малыш» (*Breathe-Free-Baby*), в котором изучалась эффективность совместного применения назального аспиратора и небулайзера у детей с повторной бронхиальной обструкцией [37]. В исследовании, проведенном в 3 педиатрических клиниках Германии в период с декабря 2016 по февраль 2017 г., приняли участие дети ($n = 89$) в возрасте от 3 мес. до 6 лет, у которых в течение последнего года отмечались 1 или несколько эпизодов бронхообструкции. Критериями исключения являлись наличие анатомических пороков развития как причины хронической назальной и / или бронхиальной обструкции; тяжелое хроническое заболевание; противопоказания к применению β_2 -адреномиметиков. В ходе исследования пациенты случайным образом были разделены на 2 группы: больные группы «Случай» получили для домашнего использования небулайзер с назальным аспиратором (OMRON *DuoBaby*, *Healthcare*, Япония), группа «Контроль» – небулайзер без назального аспиратора. Небулайзер с назальным аспиратором «два-в-одном» OMRON *DuoBaby* имеет европейский сертификат для стандартного использования у детей. Прибор оснащен двумя различными насадками, одна из которых предназначена специально для лечения заболеваний ВДП (MMAD – приблизительно 9 мкм), а вторая – для лечения заболеваний НДП (MMAD – приблизительно 4 мкм). Кроме того, *DuoBaby* оснащен назальным аспиратором, который благодаря эффекту присасывания создает вакуум с силой всасывания от 0,15 до 0,2 бар, что позволяет удалить слизь из носовой полости и поместить ее в специальный отсек.

Во время первого посещения родители пациента заполняли опросники, учились правильно использовать оборудование (небулайзер, назальный аспиратор, электронный дневник). В течение 3 мес. родители пациентов ежедневно регистрировали в электронном дневнике (*BreathMonitor*, TPS, Италия) наличие респираторных симптомов, не-

обходимость применения назального аспиратора, ингаляций с сальбутамолом, информацию о качестве жизни младенцев. Исследование завершилось итоговым осмотром пациентов и анкетированием во время последнего посещения.

Средний возраст пациентов составил $32,5 \pm 20,5$ мес.; 61 (69 %) больной – мужского пола. Пациенты наблюдаемых групп были сопоставимы по полу, возрасту, наличию респираторных симптомов, критериям качества жизни. В результате проведенного исследования выявлено уменьшение продолжительности респираторных симптомов у детей при совместном использовании назального аспиратора и небулайзера в сравнении с группой контроля, т. е. отмечено меньшее количество дней с симптомами заболеваний ВДП (25,0 % vs 46,4 %; $p = 0,004$) и НДП (21,8 % vs 32,8 %; $p = 0,022$). Таким образом, в группе совместного использования назального аспиратора и небулайзера отмечено более быстрое разрешение таких симптомов, как насморк, кашель, выявлено меньшее количество дней с затрудненным дыханием, болью в ухе и нарушениями сна. Детям, у которых проводилась комбинированная терапия с использованием прибора *DuoBaby*, реже требовались ингаляции с сальбутамолом (12,2 % vs 16,9 %; $p < 0,001$). В течение 3 мес. наблюдения эпизоды ОРИ стали короче, но не реже, – как в группе совместного использования назального аспиратора и небулайзера, так и в контрольной группе, т. е. при регулярной назальной аспирации может сократиться продолжительность эпизода ОРИ, но не предотвращается ее повторение. Однако при регулярной аспирации носа возможно предотвратить стекание слизи по задней стенке глотки в отделы, расположенные ниже, – т. н. постназальный синдром, что приводит к уменьшению кашля. По результатам данного исследования продемонстрировано, что совместное использование автоматического назального аспиратора и небулайзера у детей с повторными эпизодами бронхиальной обструкции напрямую связано с уменьшением продолжительности респираторного заболевания и улучшением качества жизни детей [37]. Таким образом, небулайзер в сочетании с назальным аспиратором может более широко применяться у детей с повторными эпизодами бронхиальной обструкции, при этом тщательный туалет носа способствует улучшению качества жизни, способствует профилактике возможных осложнений, уменьшая проявления бронхиальной обструкции.

Заключение

Таким образом, в настоящее время ИТ является наиболее эффективным методом лечения заболеваний органов дыхания. Это связано с оптимальной возможностью доставки необходимых препаратов непосредственно в ДП, что оказывает более высокий терапевтический эффект, способствует скорейшему купированию симптомов и уменьшению тяжести течения заболеваний. Современное ингаляционное

оборудование в значительной степени модифицировано, продолжает совершенствоваться, появляются новые варианты небулайзеров с дополнительными возможностями (назальный аспиратор, насадки для ВДП и НДП и т. п.), что позволяет улучшить результаты комплексного лечения респираторных заболеваний, способствует уменьшению осложнений, особенно у детей раннего возраста.

Благодарности

Публикация осуществлена при поддержке компании «АО «КомплектСервис» официального дистрибьютора OMRON Healthcare в России. Мнение автора может не совпадать с позицией компании. Компания «АО «КомплектСервис» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

Acknowledgments

The publication was made with the support of the "ComplectService" company which is an official OMRON Healthcare distributor in Russia. The author's opinion and the company may not coincide. The author's opinion could differ from the position of the "ComplectService" company. The "ComplectService" company 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. Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В. Ингаляционная терапия респираторных заболеваний у детей. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2012; (4): 41–45.
2. Захарова И.Н., Касьянова А.Н., Климов Л.Я. и др. Микробиом респираторного тракта: что известно сегодня? *Педиатрия* (Прил. к журн. *Consilium Medicum*). 2018; 4: 10–17. DOI: 10.26442/24138460.2018.4.180129.
3. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Freeman C.M. et al. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (6): 821–830. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201501-0290C.
4. Bassis C.M., Erb-Downward J.R., Dickson R.P. et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *MBio*. 2015; 6 (2): e00037. DOI: 10.1128/mBio.00037-15.
5. Charlson E.S., Bittinger K., Haas A.R. et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (8): 957–963. DOI: 10.1164/rccm.201104-0655OC.
6. Prevaes S.M., de Winter-de Groot K.M., Janssens H.M. et al. Development of the nasopharyngeal microbiota in infants with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (5): 504–515. DOI: 10.1164/rccm.201509-1759OC.
7. Hoen A.G., Li J, Moulton L.A. et al. Associations between gut microbial colonization in early life and respiratory outcomes in cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 2015; 167 (1): 138–147. e1–3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.02.049.
8. Зайцева С.В., Снитко С.Ю., Зайцева О.В., Локшина Э.Э. Терапия острого обструктивного синдрома у детей с острыми респираторными заболеваниями. *Лечащий врач*. 2013; (11): 50–55.
9. Зайцева О.В. Острые обструктивные состояния дыхательных путей у детей. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2005; (2): 6–10.
10. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей. *Педиатрия*. 2005; 84 (4): 94–104.
11. Симонова О.И., Горинова Ю.В., Алексеева А.А., Томилова А.Ю. Бронхообструктивный синдром у детей: новое решение старой проблемы. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (2): 276–280.
12. Brand P.L., Caudri D., Eber E. et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (4): 1172–1177. DOI: 10.1183/09031936.00199913.
13. Muers M.F. Overview of nebulizer treatment. *Thorax*. 1997; 52 (Suppl. 2): S25–30. DOI: 10.1136/thx.52.2008.s25.
14. Зайцева О.В., Зайцева С.В. Небулайзеры в лечении заболеваний органов дыхания у детей. *Русский медицинский журнал*. 2013; 21 (25): 1228–1232.
15. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет; 2017.
16. Downs K.E. et al. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. *Chest*. 2000; 117 (2): 542–550. DOI: 10.1378/chest.117.2.542.
17. Зайцева С.В., Лаврентьев А.В., Зайцева О.В. Аэрозоль-терапия в лечении бронхиальной астмы у детей. *Лечащий врач*. 2000; (3): 28–31.
18. Жестков А.В., Светлова Г.Н., Косов А.И. Короткодействующие β_2 -агонисты: механизмы действия и фармакотерапия бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (3): 99–103.
19. Фисенко В.П., Чичкова Н.В. Современная лекарственная терапия бронхиальной астмы. *Врач*. 2006; (1): 56–60.
20. Giraud V., Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (2): 246–251. DOI: 10.1183/09031936.02.00218402.
21. Schuepp K.G., Devadason S.G., Roller C. et al. Aerosol delivery of nebulised budesonide in young children with asthma. *Respir. Med.* 2009; 103 (11): 1738–1745. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.04.029.
22. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (6): 1308–1407. DOI: 10.1183/09031936.00166410.
23. Авдеев С.Н. Новое поколение небулайзеров. *Медицинский алфавит*. 2010; 1–2 (8): 30–34.
24. Chonmaitree T., Revai K., Grady J.J. et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46 (6): 815–823. DOI: 10.1086/528685.
25. Revai K., Dobbs L.A., Nair S. et al. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics*. 2007; 119 (6): e1408–1412. DOI: 10.1542/peds.2006-2881.
26. Licari A., Brambilla I., De Filippo M. et al. The role of upper airway pathology as a co-morbidity in severe asthma. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2017; 11 (11): 855–865. DOI: 10.1080/17476348.2017.1381564.
27. Kohli N., DeCarlo D., Goldstein N.A., Silverman J. Asthma outcomes after adenotonsillectomy: a systematic review. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2016; 90: 107–112. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.08.030.
28. Compalati E., Ridolo E., Passalacqua G. et al. The link between allergic rhinitis and asthma: the united airways disease. *Exp. Rev. Clin. Immunol.* 2010; 6 (3): 413–423. DOI: 10.1586/eci.10.15.

29. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
30. Bousquet J., Addis A., Adcock I. et al. Integrated care pathways for airway diseases (AIRWAYS-ICPs). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (2): 304–323. DOI: 10.1183/09031936.00014614.
31. Giavina-Bianchi P., Aun M.V., Takejima P. et al. United airway disease: current perspectives. *J. Asthma Allergy*. 2016; 9: 93–100. DOI: 10.2147/JAA.S81541.
32. Chirico G., Quartarone G., Malfefet P. Nasal congestion in infants and children: a literature review on efficacy and safety of non-pharmacological treatments. *Minerva Pediatr.* 2014; 66 (6): 549–557.
33. Verger T.J., Verger E.E. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* 2012; 24 (4): 555–572. DOI: 10.1016/j.ccell.2012.07.008.
34. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M. et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013; 68 (9): 1102–1116. DOI: 10.1111/all.12235.
35. Casati M., Picca M., Marinello R., Quartarone G. Safety of use, efficacy and degree of parental satisfaction with the nasal aspirator Narhinel in the treatment of nasal congestion in babies. *Minerva Pediatr.* 2007; 59 (4): 315–325.
36. Montanari G., Ceschin F., Masotti S. et al. Observational study on the performance of the Narhinel method (nasal aspirator and physiological saline solution) versus physiological saline solution in the prevention of recurrences of viral rhinitis and associated complications of the upper respiratory tract infections (URTI), with a special focus on acute rhinosinusitis and acute otitis of the middle ear. *Minerva Pediatr.* 2010; 62 (1): 9–21.
37. Pizzulli A., Perna S., Bennewitz A. et al. The impact of nasal aspiration with an automatic device on upper and lower respiratory symptoms in wheezing children: a pilot case-control study. *Ital. J. Pediatr.* 2018; 44 (1): 68. DOI: 10.1186/s13052-018-0489-6.
- 2016; 193 (5): 504–515. DOI: 10.1164/rccm.20150917590C.
7. Hoen A.G., Li J, Moulton L.A. et al. Associations between gut microbial colonization in early life and respiratory outcomes in cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 2015; 167 (1): 138–147. e1–3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.02.049.
8. Zaytseva S.V., Snitko S.Yu., Zaytseva O.V., Lokshina E.E. [Treatment of acute bronchial obstruction in children with acute respiratory diseases]. *Lechashchiy vrach*. 2013; (11): 50–55 (in Russian).
9. Zaytseva O.V. [Acute airway obstruction in children]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2005; (2): 6–10 (in Russian).
10. Zaytseva O.V. [Bronchial obstruction in children]. *Pediatriya*. 2005; 84 (4): 94–104 (in Russian).
11. Simonova O.I., Gorinova Yu.V., Alekseeva A.A., Tomilova A.Yu. [Bronchial obstruction in children: a new solution to an old problem]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2015; 14 (2): 276–280 (in Russian).
12. Brand P.L., Caudri D., Eber E. et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (4): 1172–1177. DOI: 10.1183/09031936.00199913.
13. Muers M.F. Overview of nebulizer treatment. *Thorax*. 1997; 52 (Suppl. 2): S25–30. DOI: 10.1136/thx.52.2008.s25.
14. Zaytseva O.V., Zaytseva S.V. [Nebulizers for treatment of respiratory diseases in children]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 21 (25): 1228–1232 (in Russian).
15. Bronchial Asthma in Children. A Strategy of Treatment and Prevention. A National Programme. 5th Revised and Enlarged Edition. Moscow: Original-maket; 2017 (in Russian).
16. Downs K.E. et al. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. *Chest*. 2000; 117 (2): 542–550. DOI: 10.1378/chest.117.2.542.
17. Zaytseva S.V., Lavrent'ev A.V., Zaytseva O.V. [Aerosolized therapy of bronchial asthma in children]. *Lechashchiy vrach*. 2000; (3): 28–31 (in Russian).
18. Zhestkov A.V., Svetlova G.N., Kosov A.I. [Short-acting β_2 -agonists: mechanisms of action and pharmacological therapy of asthma and chronic obstructive pulmonary disease]. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (3): 99–103 (in Russian).
19. Fisenko V.P., Chichkova N.V. [Current pharmacological therapy of bronchial asthma]. *Vrach*. 2006; (1): 56–60 (in Russian).
20. Giraud V., Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (2): 246–251. DOI: 10.1183/09031936.02.00218402.
21. Schuepp K.G., Devadason S.G., Roller C. et al. Aerosol delivery of nebulised budesonide in young children with asthma. *Respir. Med.* 2009; 103 (11): 1738–1745. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.04.029.
22. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (6): 1308–1407. DOI: 10.1183/09031936.00166410.
23. Avdeev S.N. [A new generation of nebulizers]. *Meditsinskiy al'favit*. 2010; 1–2 (8): 30–34 (in Russian).
24. Chonmaitree T., Revai K., Grady J.J. et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46 (6): 815–823. DOI: 10.1086/528685.
25. Revai K., Dobbs L.A., Nair S. et al. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract

Поступила 30.07.19

References

1. Lokshina E.E., Zaytseva O.V., Zaytseva S.V. [Inhalation therapy of respiratory diseases in children]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2012; (4): 41–45 (in Russian).
2. Zakharova I.N., Kas'yanova A.N., Klimov L.Ya. et al. [Respiratory tract microbiome: what is known today?]. *Pediatriya* (Suppl. *Consilium Medicum*). 2018; (4): 10–17. DOI: 10.26442/24138460.2018.4.180129 (in Russian).
3. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Freeman C.M. et al. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (6): 821–830. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201501-0290C.
4. Bassis C.M., Erb-Downward J.R., Dickson R.P. et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *MBio*. 2015; 6 (2): e00037. DOI: 10.1128/mBio.00037-15.
5. Charlson E.S., Bittinger K., Haas A.R. et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (8): 957–963. DOI: 10.1164/rccm.201104-0655OC.
6. Prevaes S.M., de Winter-de Groot K.M., Janssens H.M. et al. Development of the nasopharyngeal microbiota in infants with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*

- infection: the effect of age. *Pediatrics*. 2007; 119 (6): e1408–1412. DOI: 10.1542/peds.2006-2881.
26. Licari A., Brambilla I., De Filippo M. et al. The role of upper airway pathology as a co-morbidity in severe asthma. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2017; 11 (11): 855–865. DOI: 10.1080/17476348.2017.1381564.
27. Kohli N., DeCarlo D., Goldstein N.A., Silverman J. Asthma outcomes after adenotonsillectomy: a systematic review. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2016; 90: 107–112. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.08.030.
28. Compalati E., Ridolo E., Passalacqua G. et al. The link between allergic rhinitis and asthma: the united airways disease. *Exp. Rev. Clin. Immunol.* 2010; 6 (3): 413–423. DOI: 10.1586/eci.10.15.
29. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
30. Bousquet J., Addis A., Adcock I. et al. Integrated care pathways for airway diseases (AIRWAYS-ICPs). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (2): 304–323. DOI: 10.1183/09031936.00014614.
31. Giavina-Bianchi P., Aun M.V., Takejima P. et al. United airway disease: current perspectives. *J. Asthma Allergy*. 2016; 9: 93–100. DOI: 10.2147/JAA.S81541.
32. Chirico G., Quartarone G., Mallefet P. Nasal congestion in infants and children: a literature review on efficacy and safety of non-pharmacological treatments. *Minerva Pediatr.* 2014; 66 (6): 549–557.
33. Verger T.J., Verger E.E. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* 2012; 24 (4): 555–572. DOI: 10.1016/j.ccell.2012.07.008.
34. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M. et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013; 68 (9): 1102–1116. DOI: 10.1111/all.12235.
35. Casati M., Picca M., Marinello R., Quartarone G. Safety of use, efficacy and degree of parental satisfaction with the nasal aspirator Narhinel in the treatment of nasal congestion in babies. *Minerva Pediatr.* 2007; 59 (4): 315–325.
36. Montanari G., Ceschin F., Masotti S. et al. Observational study on the performance of the Narhinel method (nasal aspirator and physiological saline solution) versus physiological saline solution in the prevention of recurrences of viral rhinitis and associated complications of the upper respiratory tract infections (URTI), with a special focus on acute rhinosinusitis and acute otitis of the middle ear. *Minerva Pediatr.* 2010; 62 (1): 9–21.
37. Pizzulli A., Perna S., Bennewiz A. et al. The impact of nasal aspiration with an automatic device on upper and lower respiratory symptoms in wheezing children: a pilot case-control study. *Ital. J. Pediatr.* 2018; 44 (1): 68. DOI: 10.1186/s13052-018-0489-6.

Received July 30, 2019



OMRON



DuoBaby

Небулайзер
и назальный
аспиратор 2-в-1

- Сокращает продолжительность респираторного заболевания
- Снижает лекарственную нагрузку
- Родители рекомендуют³



ДЫШИ СВОБОДНО, МАЛЫШ.



Удаление слизи из носовой полости и облегчение дыхания



Снижение риска развития респираторных инфекций



Эффективное лечение заболеваний верхних и нижних дыхательных путей



Легкая обработка и дезинфекция

¹ Согласно данным базы ООО «АЙКЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит мед. приборов в РФ» позиция № 1 за период 2017, 2018 год по объему продаж в рублях в оптовых ценах и в упаковках в категории небулайзеры.

² Внимание! В клинически апробированном небулайзере OMRON Duo Baby используют только специально предназначенные лекарственные препараты для ингаляционной терапии. Небулайзеры OMRON соответствуют Европейскому стандарту EN 13544-1.

³ А. Пищули и соавторы. Ital J Pediatr. 2018;44-68.

Ингалятор компрессорный OMRON DuoBaby (NE-C301-RU) P3H 2018/7770 от 30.10.2018г.

**КЛИНИЧЕСКИ
АПРОБИРОВАН**
с лекарственными препаратами²



Сис Эс МЕДИКА

Эксклюзивный дистрибьютор
медицинской техники OMRON в России

www.csmedica.ru

Бесплатная горячая линия по России
8-800-555-00-80

/csmedica

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ
С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Превенар 13

Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

*КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ
Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемия, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;

- в рамках национального календаря профилактических прививок;

- у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ – инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию, с анатомической/функциональной асплезией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующиеся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечнососудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой, недоношенным детям, лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии, длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурльщикам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции); повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;

острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации, введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введениями вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы.

Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2-25° С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8° С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Пфайзер Айрленд Фармасьютикалз, Ирландия Грейндж Кастрл Бизнес-парк, Клондакин, Дублин 22, Ирландия
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

УПАКОВКА:

000 «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. 000 «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
2. 000 «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1 Тел/факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1 Тел: (495) 698-4538; (499) 578-0230

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



PP-PNA-RUS-0156 Июнь 2018
На правах рекламы

Дупиксент® — биологический препарат, ингибирующий функции одновременно двух ключевых цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13, играющих роль в патогенезе астмы^{1,2}

T2-АСТМА³

Дупиксент®
(дупиумаб)

ПУТЬ К ДОЛГОСРОЧНОМУ КОНТРОЛЮ АСТМЫ⁴

В качестве дополнительной поддерживающей терапии для пациентов старше 12 лет со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой¹

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ
ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ

до **81%**

у пациентов с исходным уровнем ЭОЗ > 300 кл/мкл, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией*²

ПОЛНАЯ ОТМЕНА
ПГКС

до **48%**

пациентов, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией*⁵

УЛУЧШЕНИЕ ОФV₁

до **480** мл

к 52 неделе по сравнению с исходным уровнем у пациентов, с ЭОЗ > 300 кл/мкл, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией*⁴

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ЭОЗ — эозинофилы; кл/мкл — клеток в микролитре; к2н — каждые 2 недели; ПГКС — пероральные глюкокортикостероиды; ОФV₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду
* Базисная терапия включала в себя применение средних или высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с бета-2 агонистами и ПГКС у пациентов с гормонозависимой астмой

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019 г. 2. Wenzel S, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet. 2016; 388: 31–44. 3. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. GINA Pocket Guide for Health Care Professionals v.2.0. Global Initiative for Asthma, April 2019, 38 p. 4. Castro M, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2018; 378: 2486–2496. 5. Rabe KF, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med. 2018; 378: 2475–2485.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер: ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупилумаб — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субъединице рецептора интерлейкина-4. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых пациентов при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению, препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами; в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 18 лет у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения и детский возраст до 12 лет у пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленным эффектом и безопасностью применения. С осторожностью: при беременности (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). Способ применения и дозы: препарат Дупиксент® вводится подкожно. Атопический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов состоит из начальной дозы 600 мг и введения далее 300 мг каждые 2 недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг каждые 2 недели. Для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент® начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с атопическим дерматитом, были конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, блефарит, зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были эритема, отек и зуд в месте инъекции.

Для работников здравоохранения.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
SARU.DUP.19.05.0717 Май 2019

SANOFI GENZYME

Дупиксент®
(дупилумаб)



ДуоРесп Спиромакс

будесонид + формотерол

- ✔ **Интуитивный ингалятор** для использования в реальной клинической практике¹
- ✔ **Подготовка дозы одним щелчком** – просто окройте крышку!²
- ✔ **Точное дозирование** от первой дозы и до последней!¹
- ✔ **На 24% ниже риск обострений и на 44% выше вероятность стабильности необходимого объема лечения астмы** в сравнении с оригинальным препаратом^{2,3,4}
- ✔ **Разрешен для поддерживающей терапии и купирования симптомов (MART)** при астме²



Формы выпуска:

160/4,5 мкг/доза – 120 доз №1 и №3;
320/9 мкг/доза – 60 доз №1

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Торговое наименование: ДуоРесп Спиромакс. **Международное непатентованное наименование:** будесонид + формотерол. **Лекарственная форма:** порошок для ингаляций дозированных. **Состав:** 1 доставленная доза содержит действующие вещества: будесонид (микронизированный) 160 мкг/320 мкг, формотерола фумарата дигидрат (микронизированный) 4,5 мкг/9 мкг; вспомогательное вещество лактозы моногидрат 5 мг/10 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** бронходилатирующее средство комбинированное (бета2-адреномиметик селективный + глюкокортикостероид местный). **Код АТХ:** R03AK07. **Показания для применения:** бронхиальная астма (недостаточно контролируемая приёмом ингаляционных ГКС и β_2 -адреностимуляторов короткого действия в качестве терапии по требованию или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и β_2 -адреностимуляторами длительного действия); хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой ХОБЛ с постбронходилатационным ОФВ₁ < 70% от должного и с обострениями в анамнезе, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами длительного действия). **Противопоказания для применения:** повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе; детский возраст до 18 лет; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью** (полная информация – см. инструкцию по медицинскому применению): туберкулез легких; грибковые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания; тиреотоксикоз, феохромоцитома, сахарный диабет, снижение функции коры надпочечников; неконтролируемая гипокалиемия, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, удлинение интервала QT. **Способ применения и дозы** (полная информация – см. инструкцию по медицинскому применению): при БА ДуоРесп Спиромакс 160/4,5 мкг/доза в качестве поддерживающей терапии – 1-2 ингаляции два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 4 ингаляций два раза в день. ДуоРесп Спиромакс 160/4,5 мкг/доза в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов – 2 ингаляции в сутки, по 1 ингаляции утром и вечером или 2 ингаляции однократно только утром или только вечером. Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживающая доза препарата ДуоРесп Спиромакс 160/4,5 мкг/доза: 2 ингаляции два раза в сутки. Препарат ДуоРесп Спиромакс 320/9 мкг/доза – 1 ингаляция два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 2-х ингаляций 2 раза в день. При ХОБЛ: ДуоРесп Спиромакс 160/4,5 мкг/доза – 2 ингаляции препарата два раза в день; ДуоРесп Спиромакс 320/9 мкг/доза – 1 ингаляция препарата два раза в день. **Побочное действие** (полная информация – см. инструкцию по медицинскому применению): часто – головная боль, тремор, ощущение сердцебиения, кандидозы слизистой оболочки полости рта и глотки, раздражение глотки, кашель, хрипота, пневмония (у пациентов с ХОБЛ); нечасто – агрессия, психомоторное возбуждение, беспокойство, нарушения сна, головокружение, нарушение зрения, тахикардия, тошнота, кровоподтеки, мышечные судороги; редко – реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа (экзантема, крапивница, зуд, дерматит, ангиоэдема и анафилактическая реакция), гипокалиемия, аритмия (например, фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, экстрасистолия), бронхоспазм; очень редко – синдром Кушинга, адренальная супрессия, замедление роста, понижение минеральной плотности костной ткани, гипергликемия, признаки или симптомы системных глюкокортикостероидных эффектов (включая гиподензию надпочечников), депрессия, нарушения поведения, нарушения вкуса, катаракта и глаукома, стенокардия, удлинение интервала QT, колебания артериального давления (АД), парадоксальный бронхоспазм; с неизвестной частотой – центральная серозная нейропатия. **Срок годности:** 3 года. Срок годности препарата после вскрытия обертки из фольги – 6 месяцев. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Рег. номер:** ЛП-003678. **Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не для демонстрации пациентам.** **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению, DUOR-RU-NP-00007**

1. Chrystyn H, et al. Int J Pharm 2015; 1:491:268-76; Canonica et al. J Aerosol Med Pulm Drug Del 2015; 28: 309-319. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата ДуоРесп Спиромакс. 3. Voorham J, et al. Real-World effectiveness evaluation of budesonide/formoterol Spiromax for the management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the UK. BMJ Open 2018; 8:e022051. 4. Roche N, et al. Poster presented at the ERS, Milan, Italy, 9-13 September 2017. Poster PA937.

Общество с ограниченной ответственностью «Тева», Россия, 115054, г. Москва, ул. Вовалова, д. 35. Тел.: +7 495 664 22 34, факс: +7 495 664 22 35, e-mail: info@teva.ru, www.teva.ru
DUOR-RU-00202-DOC



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

