



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

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Вышел в свет 3-й номер журнала «Пульмонология» за 2020 год.

Передовая статья *Н.А.Дьяченко и соавт.* «Экспрессия микроРНК miR-21 и miR-146a у пациентов мужского пола с перекрестным фенотипом бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких» посвящена изучению эпигенетических механизмов регуляции генной активности при заболеваниях легких. Показано участие экспрессии микроРНК miR-21 и miR-146a в патогенезе изолированных форм бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Однако участие этих микроРНК в патогенезе перекрестного фенотипа (ПФ) БА и ХОБЛ осталось неясным, поскольку пациенты с ПФ БА + ХОБЛ до недавнего времени исключались из клинических исследований. У пациентов с ПФ БА + ХОБЛ выявлен более низкий уровень miR-21 и miR-146a по сравнению с БА, ХОБЛ и контролем, что представляется важным для разработки фенотип-специфической терапии больных с ПФ БА + ХОБЛ.

Известно, что низкоуровневое системное воспаление является важным фактором патогенеза многих социально-значимых заболеваний — сердечно-сосудистых, онкологических, нейродегенеративных. В статье *С.И.Овчаренко и соавт.* «Коррекция системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией под влиянием проводимой терапии» показано влияние индапамида на маркеры низкоуровневого системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, что представляет интерес для будущих терапевтических стратегий.

В работе *Г.Р.Сергеевой и соавт.* «Фиксированная обструкция дыхательных путей у больных бронхиальной астмой» представлены основные характеристики клинической картины (включая данные функциональных тестов) БА в сочетании с фиксированной обструкцией (ФО) в отличие от изолированной БА и БА в сочетании с ХОБЛ. Получены важные данные о фенотипе БА с ФО, выявлены факторы риска его развития. Установлено, что снизить степень тяжести ФО возможно при постоянной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и отказе от курения.

В статье *И.И.Дубровской и соавт.* «Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения с внебольничной пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких» приводятся данные ретроспективного исследования частоты первично диагностированного туберкулеза у пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение стационара. Установлено, что потенциальную группу риска по развитию туберкулеза составляют лица с внебольничной пневмонией и обострением ХОБЛ, которые нуждаются в дополнительном обследовании.

В дискуссионной статье *Е.С.Овсянникова и соавт.* «Ожирение у больных хронической обструктивной болезнью легких: предпосылки к выделению отдельного фенотипа» изучается влияние ожирения на клиническое течение ХОБЛ. Представлены результаты обследования больных ХОБЛ ($n = 176$) с нормальной массой тела и ожирением. У больных с ожирением отмечены менее тяжелые симптомы ХОБЛ и изменения функции внешнего дыхания, а также снижение частоты и тяжести обострений. По одной из гипотез, при выяснении причин этой ассоциации важная роль отводится особенностям баланса адипокинов в зависимости от индекса массы тела.

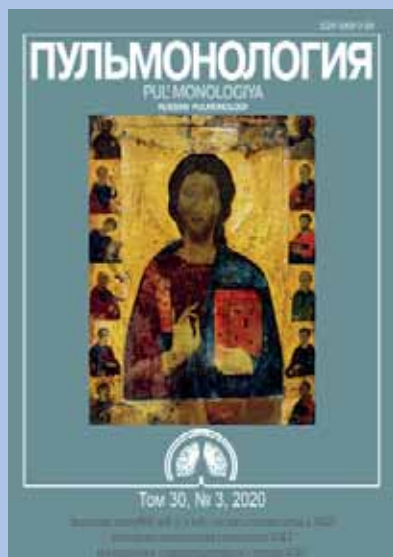
Обзор *С.К.Зырянова и О.И.Бутрановой* «Ингаляционные антибактериальные препараты: современные возможности применения при инфекциях дыхательных путей» посвящен проблеме катастрофической резистентности к антибактериальным препаратам (АБП). Приводятся результаты исследований нежелательных эффектов при терапии системными АБП, включая влияние на внутренние органы, кишечную флору и изменение экспрессии ряда генов, в т. ч. иммунных клеток и митохондрий, а также актуальные данные об ингаляционных АБП, их высокой эффективности и безопасности при заболеваниях дыхательных путей.

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV2, важен поиск новых, патогенетически обоснованных методов лечения. В статье *Е.Л.Аmeliной и соавт.* «Дорназа альфа в лечении COVID-19: разрушение нейтрофильных внеклеточных ловушек» рассматриваются литературные данные о роли нейтрофильных внеклеточных ловушек в патогенезе инфекции COVID-19, обсуждаются возможности применения препаратов человеческой дезоксирибонуклеазы-I при терапии этого заболевания, приводятся сведения о клинических исследованиях по данной тематике.

Надеемся, что представленный материал будет полезен читателям.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Спас Вседержитель поясной с двенадцатью поясными апостолами. Первая половина XIV в. Государственная Третьяковская галерея

Научно-практический журнал «Пульмонология»

Официальный печатный орган Российского респираторного общества

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.: (925) 744-72-98
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru>

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.
Научный редактор – Авдеев С.Н.
Редактор – Чучверя Л.В.
Компьютерная верстка – Хавкина О.В.
Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 29.07.2020
Формат 60 × 90 1/8. Печать офсет. Тираж 2 000 экз.
ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»
Отпечатано в типографии ООО «Медиа-Гранд»
©Пульмонология, 2020

Содержание

Передовая статья

- Дьяченко Н.А., Улитина А.С., Лукина О.В., Пчелина С.Н., Трофимов В.И., Миронова Ж.А.
Экспрессия микроРНК miR-21 и miR-146a у пациентов мужского пола с перекрестным фенотипом бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких263

Оригинальные исследования

- Полупанов А.Г., Толебаева А.А., Сабиров И.С., Алтымышева А.Т., Сабирова А.И., Ураимова А.А., Артыкова Н.П.
Глобальное исследование употребления табака среди молодежи в Киргизской Республике (исследование GYTS, 2019)270
- Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н., Морозова Т.Е.
Коррекция системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией под влиянием проводимой терапии278
- Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В., Зайцев А.А., Неклюдова Г.В., Пашкова Т.Л.
Импульсная осцилометрия в диагностике нарушений механики дыхания при хронической обструктивной болезни легких285
- Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лещенкова Е.В., Знахуренко А.А., Асатиани Н.З., Румянцев А.П.
Фиксированная обструкция дыхательных путей у больных бронхиальной астмой295
- Дубровская И.И., Багшиева Н.В., Мордык А.В., Небесная Е.Ю., Бахшиева Л.И.
Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения с внебольничной пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких305

Дискуссии

- Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В.
Ожирение у больных хронической обструктивной болезнью легких: предпосылки к выделению отдельного фенотипа312

Клиническая фармакология

- Зырянов С.К., Бутранова О.И.
Ингаляционные антибактериальные препараты: современные возможности применения при инфекциях дыхательных путей320
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Емельянов А.В., Демко И.В., Игнатов Г.Л., Трофименко И.Н., Шмелев Е.И.
Ингаляционные глюкокортикостероиды в лечении хронической обструктивной болезни легких330

Обзоры

- Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Шмарина Г.В., Красовский С.А., Кудлай Д.А., Маркова О.А., Авдеев С.Н.
Дорназа-альфа в лечении COVID-19: разрушение нейтрофильных внеклеточных ловушек344
- Тартаковский И.С., Рачин С.А., Синопальников А.И., Рачина С.А., Янович Ю.А., Хрулева Ю.В., Бондарь С.А.
Внебольничная пневмония, вызванная *Legionella pneumophila* («болезнь легионеров»): краткий обзор и клинические наблюдения350

Заметки из практики

- Кукулина Г.М., Шмелев Е.И., Макарьянц Н.Н.
Дифференциальная диагностика изменений в легких у пациентки с рецидивирующим течением папилломатоза гортани361

Некролог

- Памяти Валентины Борисовны Гервасиевой365

Хроника. Информация

- Куцев С.И., Кондратьева Е.И.
30 лет научно-клиническому отделу муковисцидоза 30 лет научно-клиническому отделу муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»367
- Драпкина О.М.
XXVII Российский национальный конгресс-онлайн «Человек и лекарство»375

Юбилей

- Андрей Львович Черняев. К 70-летию со дня рождения378

Contents

Editorial

- D'yachenko N.A., Ulitina A.S., Lukina O.V., Pchelina S.N., Trofimov V.I., Mironova Zh.A.*
MicroRNA miR-21 and miR-146a expression in male with a combination of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease263

Original studies

- Polupanov A.G., Tolebaeva A.A., Sabirov I.S., Altymysheva A.T., Sabirova A.I., Uraimova A.A., Artykova N.P.*
Global Study on Tobacco Use among Youth in the Kyrgyz Republic Republic (GYTS, 2019)270

- Ovcharenko S.I., Nersesyan Z.N., Morozova T.E.*
Correction of systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with arterial hypertension under the influence of the therapy278

- Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kryukov E.V., Zaytsev A.A., Neklyudova G.V., Pashkova T.L.*
Impulse oscillometry in the diagnosis of respiratory mechanics defects in chronic obstructive pulmonary disease285

- Sergeeva G.R., Emel'yanov A.V., Leshenkova E.V., Znakhurenko A.A., Asatiani N.Z., Rumyantsev A.Sh.*
Fixed airflow obstruction in patients with asthma295

- Dubrovskaya I.I., Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Nebesnaya E.Y., Bakhshieva L.I.*
Detection and differential diagnosis of tuberculosis in patients of the pulmonary department with community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease305

Discussions

- Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevskiy A.V.*
Obesity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: prerequisites for the isolation of a separate phenotype.312

Clinical pharmacology

- Zyryanov S.K., Butranova O.I.*
Inhalation antibacterial drugs: current opportunities for use in respiratory infections320

- Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Emel'yanov A.V., Demko I.V., Ignatova G.L., Trofimenko I.N., Shmelev E.I.*
Inhalation glucocorticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease330

Reviews

- Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Shmarina G.V., Krasovskiy S.A., Kudlay D.A., Markova O.A., Avdeev S.N.*
Dornase alfa in the treatment of COVID-19: destruction of neutrophil extracellular traps344

- Tartakovskiy I.S., Rachin S.A., Sinopal'nikov A.I., Rachina S.A., Yanovich Y.A., Hruleva Y.V., Bondar' S.A.*
Community-acquired pneumonia caused by *Legionella pneumophila* ("Legionnaire's Disease"): a brief overview and clinical observation350

Notes

- Kuklina G.M., Shmelev E.I., Makaryants N.N.*
Differential diagnosis of lung abnormalities in a patient with recurrent laryngeal papillomatosis361

Obituary

- Memories of Valentina B. Gervazieva365

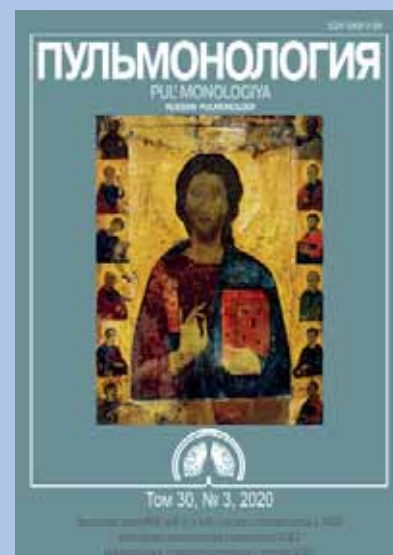
Chronicle. Information

- Kutsev S.I., Kondrat'eva E.I.*
30 years of Research and Clinical Department of Cystic Fibrosis of the Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center.367

- Drapkina O.M.*
XXVII Russian Online National Congress "Human and Drug"375

Anniversaries

- Andrey L. Chernyaev. To the 70th birthday.378



Christ the Pantocrator a belt with twelve belt Apostles. The first half of the 14th century. The State Tretyakov Gallery

Scientific and practical journal PUL'MONOLOGIYA

The official printed publication of the Russian Respiratory Society

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.: (925) 744-72-98
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
Computer-aided makeup – Oksana V. Khavkina
Art Editor – Petr P. Efremov

Редакционная коллегия

Главный редактор – Чучалин Александр Григорьевич,

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

Заместитель главного редактора – Дидковский Николай Антонович,

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

Ответственный секретарь – Солдатов Дмитрий Германович,

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

Члены редакционной коллегии

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

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

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

Валипур Аршанг, доктор медицины, профессор, стипендиат

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial board

Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin,

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

Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovskiy,

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

Associate Editor – Dmitriy G. Soldatov,

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

Editorial Members

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

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

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

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

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

Aleksandr A. Vazel', 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, ректор Смоленского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России, руководитель Сотрудничающего центра ВОЗ по укреплению потенциала в сфере надзора и исследований антимикробной резистентности (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 Тбилисского государственного университета имени И.Джавахишвили, заведующий департаментом пульмонологии центра неотложной кардиологии имени академика Г.Чапидзе, президент Грузинской респираторной ассоциации, главный пульмонолог Тбилиси, член группы по планированию и национальный координатор Всемирного Альянса по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями в 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)

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

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

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

Тарабрин Евгений Александрович, д. 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, President of Smolensk State Medical University, Chief Specialist on Clinical Microbiology and Antimicrobial Resistance, Healthcare Ministry of Russia, Head of WHO Collaborating Centre for Capacity Building on Antimicrobial Resistance Surveillance and Research (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 (Tbilisi, Georgia), Head of Department of Pulmonology academician G.Chapidze Emergency Cardiology Center, President of Respiratory Association of Georgia, Chief Pulmonologist of Tbilisi; GARD Planning Group GARD Country Coordinator of Georgia WHO GARD Region Planning Group, Europe Focal point (Tbilisi, Georgia)

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

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

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

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

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

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

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

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

Evgeniy A. Tarabrin, Doctor 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 клинко-биологических исследований имени Лейбница Европейской академии естественных наук, действительный член Медико-технической академии России и Военной академии России, заслуженный врач России (Саратов, Россия)

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

Лещенко Игорь Викторович, д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии Уральского государственного медицинского университета, главный пульмонолог Минздрава Свердловской области и Управления здравоохранения Екатеринбурга, 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)

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 безопасности жизнедеятельности, заслуженный деятель науки России (Алтайский край, Барнаул, Россия)

Шاپорова 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, 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)

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

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

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

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

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

Экспрессия микроРНК miR-21 и miR-146a у пациентов мужского пола с перекрестным фенотипом бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

Н.А.Дьяченко, А.С.Улитина, О.В.Лукина, С.Н.Пчелина, В.И.Трофимов, Ж.А.Миронова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Информация об авторах

Дьяченко Николай Александрович — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В.Черноруцкого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (905) 272-20-35; e-mail: diyachenko_nickolay@hotmail.com

Улитина Анна Сергеевна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-67-23; e-mail: anna.s.ulitina@yandex.ru

Лукина Ольга Васильевна — д. м. н., доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины, руководитель отделения рентгеновской компьютерной томографии № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-67-46; e-mail: griluk@yandex.ru

Пчелина Софья Николаевна — д. б. н., руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-67-23; e-mail: sopchelina@hotmail.com

Трофимов Василий Иванович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В.Черноруцкого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-67-46; e-mail: trofvi@mail.ru

Миронова Жанна Александровна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В.Черноруцкого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (905) 252-42-74; (812) 338-78-98, e-mail: zhanmir@mail.ru

Резюме

Пациенты с сочетанием бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — перекрестным фенотипом (ПФ) БА и ХОБЛ — представляют собой отдельную нозологическую группу. ПФ БА + ХОБЛ является мультифакторным заболеванием. Существует гипотеза, что генетический контроль над развитием ПФ БА + ХОБЛ на посттранскрипционном уровне осуществляется с помощью регуляции экспрессии генов с участием микроРНК (miR) miR-21 и miR-146a; данные молекулы могут рассматриваться в качестве потенциальных диагностических маркеров ПФ БА и ХОБЛ. **Целью** настоящего исследования явилась оценка экспрессии miR-21, miR-146a у пациентов мужского пола с сочетанием БА и ХОБЛ по сравнению с лицами с изолированными БА и ХОБЛ. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ($n = 65$) мужского пола ($n = 48$: 19 — с ПФ БА + ХОБЛ; 14 — БА, 15 — ХОБЛ) и лица контрольной группы ($n = 17$). У всех больных выполнено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование. Экспрессия miR-21, miR-146a оценена в периферической крови методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. **Результаты.** При ПФ БА + ХОБЛ установлены более низкие уровни miR-21 и miR-146a, чем в группах БА, ХОБЛ и контроля. У больных ПФ БА + ХОБЛ низкие уровни miR-21 и miR-146a, ассоциированные с меньшей длительностью заболевания и наличием коморбидной патологии (гипертоническая болезнь, стенокардия), выявлены у пациентов с дебютом заболевания в более старшем возрасте. Низкий уровень miR-21 ассоциировался с меньшей обратимостью бронхообструкции у этих пациентов, несмотря на эозинофильное воспаление в бронхах. **Заключение.** Продemonстрировано, что в рамках комплексной диагностики ПФ БА + ХОБЛ у мужчин целесообразно оценивать экспрессию miR-146a, miR-21 в периферической крови. МикроРНК miR-146a и miR-21 являются перспективными молекулярными мишенями для фенотип-специфической терапии у пациентов мужского пола с ПФ БА + ХОБЛ.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, перекрестный фенотип бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, эпигенетика, микроРНК, miR-21, miR-146a, молекулярная диагностика.

Для цитирования: Дьяченко Н.А., Улитина А.С., Лукина О.В., Пчелина С.Н., Трофимов В.И., Миронова Ж.А. Экспрессия микроРНК miR-21 и miR-146a у пациентов мужского пола с перекрестным фенотипом бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 263–269. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-263-269

MicroRNA miR-21 and miR-146a expression in male with a combination of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease

Nikolay A. D'yachenko, Anna S. Ulitina, Olga V. Lukina, Sofya N. Pchelina, Vasiliy I. Trofimov, Zhanna A. Mironova

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

Author information

Nikolay A. D'yachenko, Postgraduate student, Department of Hospital Therapy with a course of Allergy and Immunology, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (905) 272-20-35; e-mail: diyachenko_nikolay@hotmail.com
Anna S. Ulitina, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Molecular, Genetic and Nanobiological Technologies, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-67-23; e-mail: anna.s.ulitina@yandex.ru
Olga V. Lukina, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of Radiology and Radiation Medicine, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-67-46; e-mail: griluk@yandex.ru
Sofya N. Pchelina, Doctor of Biology, Head of Department of Molecular, Genetic and Nanobiological Technologies, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-67-23; e-mail: sopchelina@hotmail.com
Vasily I. Trofimov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Hospital Therapy with a course of Allergy and Immunology, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-67-46; e-mail: trofvi@mail.ru
Zhanna A. Mironova, Doctor of Medicine, Professor of Department, Hospital Therapy with a course of Allergy and Immunology, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (905) 252-42-74; (812) 338-78-98; e-mail: zhanmir@mail.ru

Abstract

Patients with a combination of bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) crossed phenotype (CP) BA and COPD are a separate nosological group. CP BA and COPD is a multifactorial disease. There is a hypothesis that genetic control of CP BA and COPD development at the posttranscriptional level is carried out by regulation of gene expression involving microRNA (miR) miR-21 and miR-146a; these molecules can be considered as potential diagnostic markers of CP BA and COPD. **The purpose** of this study was to evaluate the expression of miR-21, miR-146a in male with a combination of BA and COPD compared to those with isolated BA and COPD. **Methods.** We examined male patients ($n = 65$) ($n = 48$: 19 patients with CP BA and COPD; 14 patients with BA and COPD) and control group ($n = 17$). All the patients underwent a comprehensive clinical-laboratory and instrumental examination. The expression of miR-21, miR-146a was estimated in peripheral blood by a real-time polymerase chain reaction. **Results.** CP BA and COPD have lower levels of miR-21 and miR-146a than the BA, COPD, and control groups. CP BA and COPD patients have low levels of miR-21 and miR-146a associated with shorter duration of the disease and the presence of comorbid pathology (hypertension, angina pectoris), revealed in patients with the disease debut at an older age. Low miR-21 was associated with lower reversibility of bronchial obstruction in these patients, despite eosinophilic inflammation in the bronchi. **Conclusion.** It has been demonstrated that within the framework of complex diagnostics of CP BA and COPD in males it is reasonable to evaluate miR-146a and miR-21 expression in peripheral blood. MicroRNA miR-146a and miR-21 are promising molecular targets for phenotype-specific therapy in males with CP BA and COPD.

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, combination of bronchial asthma, and chronic obstructive pulmonary disease, epigenetics, microRNA, miR-21, miR-146a, molecular diagnostics.

For citation: D'yachenko N.A., Ulitina A.S., Lukina O.V., Pchelina S.N., Trofimov V.I., Mironova Zh.A. MicroRNA miR-21 and miR-146a expression in male with a combination of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 263–269 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-263-269

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относятся к наиболее распространенным хроническим заболеваниям органов дыхания и различаются по этиологии, патогенезу, клинической картине и стратегиям фармакотерапии. Однако обе нозологические формы иногда сочетаются у одного и того же пациента; в настоящее время признано, что БА и ХОБЛ могут сосуществовать как отдельный, перекрестный фенотип (ПФ) БА и ХОБЛ, выделение и изучение которого важно с позиций как фундаментальной науки, так и практической медицины. Внимание исследователей к фенотипу ПФ БА + ХОБЛ обусловлено несколькими факторами. Во-первых, число пациентов с ПФ БА + ХОБЛ в мире неуклонно возрастает наряду с увеличением распространенности изолированных БА и ХОБЛ. Во-вторых, при ПФ БА + ХОБЛ наблюдаются более частые и тяжелые обострения заболевания. Такие пациенты, как правило, характеризуются наличием выраженной гипоксии из-за необратимой обструкции дыхательных путей; с другой стороны, больные ХОБЛ с астматическим компонентом страдают не только от одышки при физической нагрузке, но нередко и от приступов удушья ночью или рано утром с дистантными хрипами. В-третьих, методы лечения ПФ БА и ХОБЛ, основанные на принципах доказательной медицины, сформированы недостаточно, т. к. пациенты с ПФ БА + ХОБЛ до недавнего времени систематически исключались из клинических испытаний [1].

Таким образом, изучение молекулярных основ патогенеза ПФ БА + ХОБЛ является актуальной научно-практической задачей, поскольку лица с ПФ

БА + ХОБЛ представляют собой отдельную категорию пульмонологических пациентов.

Благодаря значительному прогрессу в изучении взаимосвязей между генами, их продуктами и факторами окружающей среды стала очевидной роль эпигенетической изменчивости — изменений экспрессии генов, не связанных с нарушением структуры ДНК, однако способных устойчиво передаваться в ряду поколений. Существуют 3 уровня эпигенетической регуляции и соответственно 3 ее основных механизма — геномный (метилирование ДНК), протеомный (модификация гистонов) и транскриптомный (регуляция посредством РНК, в первую очередь микроРНК). МикроРНК представляют собой обширный класс малых некодирующих молекул РНК длиной 18–25 нуклеотидов, которые регулируют экспрессию генов путем комплементарного связывания с 3'-нетранслируемыми областями мРНК, в результате чего происходит разрушение молекулы мРНК или угнетение процесса трансляции [2]. МикроРНК участвуют в эпигенетической регуляции физиологических и патологических процессов в организме, в т. ч. органах дыхания [3]. Активность микроРНК, влияющих на состояние бронхов и легких, может изменяться под действием факторов внешней среды — сигаретного дыма, прочих поллютантов, диеты. Разработаны надежные методы детекции микроРНК в различных типах биологических образцов, в т. ч. периферической крови, с помощью которых можно осуществлять мониторинг этих малых молекул [4].

Данные последних лет дают основания полагать, что в патогенезе хронических бронхолегочных

заболеваний задействованы микроРНК miR-21 и miR-146a. Так, британскими исследователями [5] показано, что при увеличении уровня miR-146a снижается уровень интерлейкин (IL)-1b-индуцированного выброса IL-6 и IL-8 гладкомышечными клетками дыхательных путей и альвеолоцитами. Выявлена гиперэкспрессия miR-21 в эпителиальных клетках бронхов у больных БА независимо от лечения [6]. Коллективом китайских ученых под руководством Z.W.Yu [7] выдвинута гипотеза, что взаимное регулирование miR-21 и сигнального пути TGF β / Smad способствует ремоделированию дыхательных путей. Однако до сих пор в мировой литературе отсутствуют исследования, посвященные роли микроРНК miR-21 и miR-146a в патогенезе ПФ БА и ХОБЛ.

Целью данной работы являлась оценка экспрессии микроРНК miR-146a и miR-21 у пациентов мужского пола с сочетанием БА и ХОБЛ, а также у лиц с изолированными БА и ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследование были включены мужчины-европеоиды — жители Северо-Западного региона России в возрасте 20 лет и старше без онкологических заболеваний ($n = 65$: 19 пациентов с ПФ БА + ХОБЛ (средний возраст — $60,6 \pm 10,0$ года); 14 пациентов с атопической БА легкого течения (средний возраст — $24,1 \pm 5,3$ года); 15 пациентов с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения (средний возраст — $65,1 \pm 6,6$ года)). Все больные находились в фазе обострения. Группу контроля ($n = 17$; средний возраст — $25,8 \pm 3,7$ года) составили лица без хронических заболеваний дыхательной системы в анамнезе, аллерго- и онкопатологии и не являвшиеся курильщиками. Всем пациентам выполнено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее общеклинические методы, цитологический анализ мокроты, оценку функции внешнего дыхания (ФВД), компьютерную томографию органов грудной клетки, эхокардиографию, анкетирование при помощи международных опросников — оценочного теста по ХОБЛ (*COPD Assessment Test* — CAT), модифицированной шкалы одышки (*Modified Medical Research Council* — mMRC), вопросника по контролю над бронхиальной астмой (*Asthma Control Questionnaire* — ACQ), теста по контролю над астмой (*Asthma Control Test* — АСТ). Диагностика ПФ БА + ХОБЛ осуществлялась на основании Испанских диагностических критериев (2012), а также совместного документа Глобальной инициативы по профилактике и лечению бронхиальной астмы (*Global Initiative for Asthma* — GINA) и Глобальной стратегии по лечению хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* — GOLD, 2015) [8].

У всех пациентов, а также у лиц контрольной группы выполнялось молекулярно-генетическое исследование для определения экспрессии микроРНК miR-21 и miR-146a в периферической крови. Для этого венозная кровь в объеме 2,5 мл забиралась

в пробирки PAXgene® Blood RNA Tube (Pre Analyti X, Швейцария), выделялась микроРНК с помощью набора реагентов PAXgene® Blood miRNA Kit (QIAGEN, Германия). Определение уровней miR-21 и miR-146a производилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с помощью наборов реагентов TaqMan® MicroRNA Reverse Transcription Kit, TaqMan® Universal Master Mix II no UNG, TaqMan® MicroRNA Assay hsa-miR-21, TaqMan® MicroRNA Assay hsa-miR-146a (*Applied Biosystems*, США) в термоциклере C1000 Touch™ Thermal Cycler с оптическим блоком CFX96™ Real-time System (*Bio-Rad*, США). Для оценки относительной нормализованной экспрессии miR-21 и miR-146a в качестве эндогенных контролей использовались малая ядерная РНК (snRNA) U6 и малая ядрышковая РНК (snoRNA) U48. Относительная нормализованная экспрессия рассчитывалась методом $\Delta\Delta C_q$ в программе CFX Manager™ 3.1 (*Bio-Rad Laboratories*, США).

Статистическая обработка данных выполнена в программе SPSS 22.0 (IBM, США). Различия считались значимыми при $p < 0,050$. Переменные проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро—Уилка, а также на однородность дисперсии с помощью критерия Левина. При лог-нормальном распределении данных использовалось логарифмическое преобразование для приближения распределения к нормальному виду. Переменные с нормальным распределением представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — среднеквадратичное отклонение; для прочих переменных использовалось представление в виде медианы и квартилей. Для показателей, соответствующих критериям нормального распределения, сравнение выборок производилось методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), попарные сравнения выборок выполнялись с помощью Т-критерия Стьюдента, коэффициент корреляции рассчитывался по методу Пирсона. Для анализа показателей, не соответствующих критериям нормального распределения, использовались непараметрические методы — критерии Манна—Уитни и Крускала—Уоллеса, коэффициент корреляции рассчитывался по методу Спирмена. Номинативные (категориальные) переменные сравнивались с помощью критерия χ^2 ; для сравнения малых выборок использовались критерии χ^2 с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. При множественных попарных сравнениях выборок применялась поправка Бонферрони и критерий достоверно значимой разности Тьюки (HSD-тест).

Результаты и обсуждение

В данном исследовании впервые проведена оценка эпигенетического регулирования на уровне транскриптома, а именно — экспрессии микроРНК miR-21 и miR-146a у пациентов с ПФ БА + ХОБЛ мужского пола, проживающих в Северо-Западном регионе Российской Федерации. Ранее в работе [9] описаны гендерные различия в активности микроРНК

в организме человека, поэтому чтобы нивелировать гендерные различия и сделать выборку более однородной, в настоящее исследование принято решение включать только мужчин.

В группе ПФ БА + ХОБЛ у подавляющего большинства пациентов (94,7 %) наблюдалась средняя степень тяжести БА с недостаточным контролем над заболеванием ($ACQ = 2,3 \pm 1,0$; $ACT = 13,8 \pm 4,7$ балла), а в рамках ХОБЛ клинические группы В и D по GOLD регистрировались в 47,4 и 42,1 % случаев соответственно. У всех больных изолированной БА отмечена легкая степень заболевания с частичным контролем над БА ($ACQ = 1,1 \pm 0,8$; $ACT = 19,0 \pm 3,4$ балла), а в группе ХОБЛ – тяжелая и крайне тяжелая степень (клиническая группа D по GOLD). Практически у всех пациентов с ПФ БА + ХОБЛ в анамнезе отмечены профессиональные вредности в виде контакта с горюче-смазочными материалами, металлической стружкой (94,7 %) и табакокурение (89,5 %), при этом средний стаж курения составил 35 пачко-лет.

Результаты сравнительного анализа уровней miR-21 и miR-146a в периферической крови у обследованных лиц приведены в табл. 1. Уровни

Таблица 1
Уровни микроРНК miR-21 и miR-146a в периферической крови у пациентов с перекрестным фенотипом бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, изолированными бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, а также у лиц контрольной группы
Table 1
MicroRNA levels of miR-21 and miR-146a in peripheral blood in patients with crossed phenotype bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, and chronic obstructive pulmonary disease, and in the control group

Группы обследованных лиц	Log ₁₀ (уровень микроРНК в крови), относительные единицы	
	miR-21	miR-146a
ПФ БА и ХОБЛ (n = 19)	-0,41 ± 0,30	-0,35 ± 0,26
БА (n = 14)	0,23 ± 0,33	-0,03 ± 0,18
ХОБЛ (n = 15)	0,19 ± 0,39	-0,05 ± 0,19
Лица контрольной групп, n = 17	-0,07 ± 0,47	0,03 ± 0,19
Анализ одномоментного сравнения всех групп:		
• ANOVA, F	10,23	11,71
• df	3	3
• p	< 0,001	< 0,001
Анализ попарного сравнения групп, p		
ПФ БА и ХОБЛ vs:		
• БА	< 0,001	0,001
• ХОБЛ	< 0,001	0,002
• лиц контрольной группы	0,049	0,001
БА vs:		
• ХОБЛ	0,995	0,994
• лиц контрольной группы	0,185	0,860
ХОБЛ vs лиц контрольной группы	0,257	0,702

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ПФ БА и ХОБЛ – перекрестный фенотип бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких; ANOVA – analysis of variance, дисперсионный анализ.

микроРНК представлены в относительных (безразмерных) единицах, поскольку в ходе данной работы оценивалась относительная нормализованная экспрессия, т. е. соотношение экспрессии изучаемых микроРНК и малых РНК со стабильными уровнями, выступавших в качестве эндогенного контроля. МикроРНК miR-21 и miR-146a продемонстрировали лог-нормальное распределение уровней, что позволило применить логарифмическое преобразование данных с последующим анализом при помощи параметрических методов статистики.

У пациентов мужского пола с ПФ БА + ХОБЛ уровни miR-21 и miR-146a в периферической крови были ниже, чем в группах БА, ХОБЛ и контроля, что свидетельствует об изменении эпигенетического регулирования при ПФ БА + ХОБЛ на уровне транскриптома. При этом ни для miR-21, ни для miR-146a статистически значимых различий в уровнях экспрессии этих молекул в контрольной группе по сравнению с группами БА и ХОБЛ, а также при сравнении между собой групп БА и ХОБЛ, не выявлено.

В данном исследовании впервые показана ассоциация экспрессии микроРНК miR-21 и miR-146a в периферической крови с патогенетическими и клиническими параметрами, а также с особенностями терапии у пациентов с ПФ БА + ХОБЛ мужского пола. Уровни обеих изученных микроРНК положительно коррелировали друг с другом ($r = 0,837$; $p < 0,001$), и большинство выявленных корреляционных связей оказались однонаправленными для miR-21 и miR-146a.

Обращал на себя внимание тот факт, что дебют заболевания при ПФ БА + ХОБЛ возникал раньше, чем при изолированной ХОБЛ – в возрасте $44,3 \pm 12,9$ и $57,3 \pm 8,2$ года соответственно, в то время как БА дебютировала в молодом возрасте – $17,9 \pm 8,8$ года ($\chi^2 = 25,32$; $df = 2$; $p < 0,001$). Для ПФ БА + ХОБЛ также была характерна большая продолжительность заболевания, чем при изолированной ХОБЛ – 12,0 (9,0; 27,0) и 7,0 (3,0; 12,0) года соответственно ($U = 74,50$; $p = 0,017$). Уровни miR-21 и miR-146a отрицательно коррелировали с возрастом начала заболевания ПФ БА + ХОБЛ ($r = -0,524$; $p = 0,021$ и $r = -0,473$; $p = 0,041$ соответственно) и положительно – с продолжительностью заболевания ($r = 0,529$; $p = 0,020$ и $r = 0,531$; $p = 0,019$ соответственно).

Таким образом, несмотря на то, что начало заболевания ПФ БА + ХОБЛ возникало раньше по сравнению с изолированными БА и ХОБЛ, отмечена следующая зависимость: чем старше возраст пациентов при дебюте ПФ БА + ХОБЛ и меньше продолжительность болезни, тем меньше уровни miR-21 и miR-146a соответственно.

У 9 пациентов группы ПФ БА + ХОБЛ отмечена гипертоническая болезнь (ГБ) II стадии, у 6 пациентов – III стадии; при этом уровни miR-21 и miR-146a снижались по мере прогрессирования ГБ (ANOVA – $F = 6,88$; $df = 2$; $p = 0,007$ и $F = 3,63$; $df = 2$; $p = 0,050$ соответственно). Кроме того, при стенокардии

напряжения наблюдались более низкие уровни miR-21 и miR-146a по сравнению с лицами без таковой ($T = -2,64$; $p = 0,017$ и $T = -2,53$; $p = 0,022$ соответственно).

По характеру воспаления группы ПФ БА + ХОБЛ и ХОБЛ были сопоставимы: по данным гемографии, нейтрофильное воспаление отмечено у 73,3 % пациентов с ХОБЛ и 68,4 % лиц с ПФ БА + ХОБЛ; при этом системный воспалительный ответ, оцененный с помощью таких показателей, как скорость оседания эритроцитов, уровень фибриногена и С-реактивного белка, был несколько выше в группе ХОБЛ. Также обращало на себя внимание, что у большинства больных ПФ БА + ХОБЛ наряду с этими изменениями в анализе мокроты выявлен эозинофильный характер воспалительной реакции, в отличие от группы больных ХОБЛ (72,2 и 30,8 % соответственно; $p = 0,027$). Эозинофилия в периферической крови представлена в большей степени в группе изолированной БА vs ПФ БА + ХОБЛ, однако эти различия не достигали уровня статистической значимости. У пациентов с ПФ БА + ХОБЛ с эозинофилией мокроты отмечен более низкий уровень miR-21, чем у лиц без таковой ($T = -2,64$; $p = 0,018$) и наблюдалась отрицательная корреляция уровня miR-21 с содержанием эозинофилов в мокроте ($r = -0,533$; $p = 0,028$).

При ПФ БА + ХОБЛ, так же, как и при изолированной ХОБЛ, характерно наличие обструктивных нарушений с поражением дистальных отделов дыхательных путей; при этом у пациентов с ПФ БА + ХОБЛ обратимость показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) была выше, чем при изолированной ХОБЛ. Резкие обструктивные нарушения были более характерны для ХОБЛ (93,3 %), чем для ПФ БА + ХОБЛ (68,4 %), а при БА

не выявлены ни у одного пациента ($\chi^2 = 27,53$; $df = 2$; $p < 0,001$). Для пациентов в группах ПФ БА + ХОБЛ и ХОБЛ отмечена обструкция на уровне дистальных отделов бронхов, которая оценивалась по степени снижения максимальной объемной скорости выдоха на уровне 50 % форсированной жизненной емкости легких (МОС₅₀) – 10 (9; 2) и 8 (7; 10) %_{долж.} – для ПФ БА + ХОБЛ и изолированной ХОБЛ соответственно ($U = 80,50$; $p = 0,030$). При этом для ПФ БА + ХОБЛ, в отличие от изолированной ХОБЛ, наблюдался хороший прирост МОС₅₀ после приема бронхолитического препарата – 40 (34, 78) и 7 (–8; 41) % соответственно ($U = 63,00$; $p = 0,005$). Наличие бронхоспазма более характерно для больных изолированной БА (92,9 %; средний прирост ОФВ₁ – 12 %) и группы ПФ БА + ХОБЛ (73,7 %; средний прирост ОФВ₁ – 34 %), в то время как для изолированной ХОБЛ бронхоспазм был малохарактерен (33,3 %) ($\chi^2 = 12,24$; $df = 2$; $p = 0,002$). Рестриктивные нарушения, так же, как и обструктивные, в большей степени преобладали в группе больных ХОБЛ (33,3 %), для больных ПФ БА + ХОБЛ они были нехарактерны (5,3 %), а при изолированной БА – отсутствовали ($\chi^2 = 8,86$; $df = 2$; $p = 0,012$).

В данном исследовании впервые описаны корреляции уровней miR-21 и miR-146a с показателями ФВД у пациентов с ПФ БА + ХОБЛ (табл. 2).

Так, у больных ПФ БА + ХОБЛ низкие уровни микроРНК miR-21 и miR-146a ассоциировались с меньшим сопротивлением бронхов на выдохе, но при этом – с меньшим приростом таких показателей, как ОФВ₁, индекс Тиффно и специфическая проводимость дыхательных путей (*specific airway conductance* – sG_{aw}). Эти результаты свидетельствуют о том, что для ПФ БА + ХОБЛ характерно наличие обструктивных нарушений, однако меньшая обратимость бронхоспазма наблюдалась при низких уровнях miR-21 и miR-146a.

Развитие дыхательной недостаточности (ДН) диагностировано у 66,7 % лиц с ПФ БА + ХОБЛ и 53,3 % – с ХОБЛ. У больных ПФ БА + ХОБЛ ($n = 18$) выявлена корреляция ДН с парциальным давлением кислорода (PaO₂) ($r = -0,840$; $p < 0,001$) и бронхоспазмом ($n = 18$; $r = 0,492$; $p = 0,038$). Потребность в кислородотерапии была выше при ХОБЛ, чем при ПФ БА + ХОБЛ (53,3 и 42,1 % соответственно), а пациенты с БА в кислородотерапии не нуждались вовсе ($\chi^2 = 10,36$; $df = 2$; $p = 0,006$). При ПФ БА + ХОБЛ с низкими уровнями miR-146a наблюдались меньшие значения PaCO₂ в крови ($r = 0,472$; $p = 0,048$). Ассоциаций экспрессии изученных микроРНК с уровнем PaO₂ в группе ПФ БА + ХОБЛ не выявлено. Корреляция установлена лишь в группе ХОБЛ, где с ростом уровня miR-146a снижалось PaO₂ в крови ($r = -0,518$; $n = 15$; $p = 0,048$).

В случае терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) и антибактериальными препаратами при ХОБЛ тяжелого течения и ПФ БА + ХОБЛ не отмечено статистически значимых различий, однако потребность в системных ГКС (вводимых внутривенно) была несколько выше при

Таблица 2
Корреляция уровней микроРНК miR-21 и miR-146a в периферической крови с показателями функции внешнего дыхания у пациентов с перекрестным фенотипом бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

Table 2
Correlation of miRNA-21 and miR-146a levels in peripheral blood with respiratory function indicators in patients with crossed phenotype bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease

Показатель функции внешнего дыхания	Статистическая значимость корреляции ($n = 19$)			
	miR-21		miR-146a	
	r	p	r	p
Прирост ОФВ ₁ , %*	0,523	0,022	0,647	0,003
Прирост индекса Тиффно*, %	0,509	0,026	0,560	0,013
Прирост sG_{aw} *, %	0,606	0,013	0,586	0,017
R_{aw}	0,483	0,049	–	> 0,050

Примечание: ПФ – перекрестный фенотип; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; sG_{aw} (*specific airway conductance*) – специфическая проводимость дыхательных путей; R_{aw} (*airway resistance*) – сопротивление бронхальных путей на выдохе; * – показатели, измеренные после бронходилатационного теста, %_{долж.}

ПФ БА + ХОБЛ. Среднесуточная доза иГКС в пересчете на беклометазон в группах ХОБЛ и ПФ БА + ХОБЛ была одинаковой и составляла 1 140 мкг в сутки. Среднесуточная доза внутривенных ГКС в пересчете на преднизолон составила 38 мг в сутки при ПФ БА + ХОБЛ и 36 мг в сутки у — при ХОБЛ. Наряду с приведенной терапией ГКС большинство пациентов обеих групп получали антибактериальную терапию (84,2 % — при ПФ БА + ХОБЛ и 80 % — при ХОБЛ). У пациентов с БА среднесуточная доза иГКС в пересчете на беклометазон составила 500 мкг. Пациенты с низкими уровнями miR-146a в группе ПФ БА + ХОБЛ ($n = 19$) получали меньшие дозы иГКС ($r = 0,506$; $p = 0,027$) на фоне комбинированной терапии.

Одна из главных причин возросшего в настоящее время интереса к эпигенетике хронических болезней органов дыхания заключается в том, что однонуклеотидным полиморфизмом генов, изучаемым в ходе анализа полногеномных ассоциаций, нельзя объяснить фенотипическую вариабельность, наблюдаемую при БА и ХОБЛ, несмотря на существенную генетическую детерминированность этих заболеваний. Сочетание БА и ХОБЛ до сих пор остается малоизученной нозологией.

Выявлено, что для группы ПФ БА + ХОБЛ характерны следующие особенности: более ранний дебют заболевания, чем при изолированной ХОБЛ, и, соответственно, большая продолжительность самого заболевания. Эти данные находят свое подтверждение и в мировой литературе. Так, по данным [10], пациенты с ПФ БА + ХОБЛ по сравнению с изолированной ХОБЛ склонны к более раннему началу заболевания, большей длительности симптомов с более частыми обострениями. У пациентов мужского пола с ПФ БА + ХОБЛ уровни miR-21 и miR-146a в периферической крови оказались ниже, чем в группах БА, ХОБЛ и контроля, что свидетельствует об изменении эпигенетического регулирования на уровне транскриптома. Низкие уровни miR-21 и miR-146a в периферической крови у больных ПФ БА + ХОБЛ ассоциированы с более старшим возрастом пациентов в дебюте ПФ БА + ХОБЛ и соответственно — с меньшей продолжительностью заболевания. Предполагается, что в рамках группы ПФ БА + ХОБЛ в зависимости от транскриптома, а именно — экспрессии miR-21 и miR-146a, меняются особенности течения заболевания. Кроме того, у лиц с ПФ БА + ХОБЛ в анамнезе выявлены профессиональные вредности и факт табакокурения. Корреляционных связей уровней микроРНК с табакокурением и профессиональными вредностями в данном исследовании не выявлено, однако по данным литературы, окружающая среда способна изменять экспрессию генов через эпигенетический контроль. F.Schembri [11] показано, что курение влияет на экспрессию микроРНК в эпителии бронхов, причем 28 микроРНК имели более низкие уровни экспрессии у курильщиков по сравнению с лицами, никогда не курившими. Кроме того, при вдыхании сигаретного дыма снижается экспрессия нескольких

микроРНК, влияющих на транскрипционный фактор NF-kB, что приводит к активации NF-kB и усилению воспаления [12]. Полученные результаты в виде низкой экспрессии miR-146a у больных ПФ БА + ХОБЛ согласуются с данными китайских исследователей [13], описавших снижение экспрессии этих молекул в крови у пациентов с обострением ХОБЛ по сравнению с больными ХОБЛ стабильного течения и группой контроля, и отрицательную корреляцию — при ХОБЛ уровня miR-146a с уровнями фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов (IL)-6 и -8 и лейкотриена-4. Кроме того, низкие уровни изученных микроРНК были связаны с коморбидной патологией (ГБ, стенокардия).

По данным ФВД, у пациентов с ПФ БА + ХОБЛ низкий уровень miR-21 ассоциировался с менее выраженными бронхообструктивными нарушениями, но при этом характерна меньшая обратимость бронхообструкции. Кроме того, у больных ПФ БА + ХОБЛ низкий уровень miR-146a ассоциировался с более выраженным эозинофильным воспалением в бронхах и меньшей потребностью в иГКС. При обсуждении этого результата важно иметь в виду возможное влияние терапии ГКС на экспрессию микроРНК. По данным исследования в корейской популяции [14] показано, что экспрессия miR-146a снижалась на фоне лечения дексаметазоном, при этом сделан вывод, что miR-146a может быть ассоциирована с гиперчувствительностью бронхов при аллергической БА и ответом на терапию ГКС. R.Hammad et al. полагают, что miR-21 и miR-146a ассоциированы с воспалением при БА. Факт корреляции гиперэкспрессии miR-146a и miR-21 с эозинофильным воспалением нашел свое подтверждение по данным ряда других работ, по мнению авторов которых, эти биомаркеры могут быть использованы для диагностики эозинофильного Th2-ассоциированного эндотипа БА [15, 16]. Нельзя исключить, что miR-21 выполняет свою провоспалительную функцию путем отрицательного регулирования IL-12, который регулирует баланс Th1/Th2; таким образом, при БА снижение экспрессии IL-12 вызывает чрезмерный ответ Th2. Ранее A.E.Williams et al. наблюдалась повышенная экспрессия miR-146a в биоптатах дыхательных путей у пациентов с БА легкой степени [17]. К тому же Th2-опосредованные цитокины, являясь факторами воспаления, могут повышать уровень miR-146a в гладких мышцах дыхательных путей [18]. Выявленные корреляционные связи между miR-21 и miR-146a с бронхообструктивными нарушениями при ПФ БА + ХОБЛ косвенно подтверждаются данными литературы, согласно которым, корреляция уровней микроРНК miR-21 и miR-146a с показателем ОФВ₁ обнаружена у пациентов с БА молодого возраста — выявлена линейная связь между экспрессией miR-21 и miR-146a с ОФВ₁, причем уровни miR-21 и miR-146a оказались повышенными у детей с БА [15].

Таким образом, экспрессия miR-21 и miR-146a у больных ПФ БА + ХОБЛ ассоциирована с возрастом пациентов, длительностью заболевания и его

патогенетическими механизмами (обратимость бронхообструкции, эозинофильное воспаление), может изменяться под действием факторов внешней среды — сигаретного дыма, прочих поллютантов, а также терапии.

Заключение

В ходе исследования впервые показана более низкая экспрессия микроРНК miR-21 и miR-146a в периферической крови у пациентов с ПФ БА + ХОБЛ по сравнению с группами БА, ХОБЛ и контроля. Впервые была показана ассоциация экспрессии микроРНК miR-21 и miR-146a в периферической крови с патогенетическими и клиническими параметрами, а также с особенностями терапии у пациентов с ПФ БА + ХОБЛ мужского пола. Низкие уровни miR-21 и miR-146a свойственны пациентам с ПФ БА + ХОБЛ, у которых дебют заболевания возник в более старшем возрасте и, соответственно, был ассоциирован с меньшей продолжительностью заболевания, наличием коморбидной патологии (ГБ, стенокардия). У этих больных низкий уровень микроРНК miR-21 ассоциирован с меньшей обратимостью бронхообструкции, несмотря на эозинофильное воспаление в бронхах.

Методика определения экспрессии микроРНК miR-21 и miR-146a в периферической крови осуществима в условиях лабораторной практики Российской Федерации и позволяет использовать эти показатели в рамках комплексной диагностики ПФ БА + ХОБЛ у лиц мужского пола. В формирование фенотипа ПФ БА + ХОБЛ вносит существенный вклад эпигенетическая изменчивость, поэтому miR-21 и miR-146a могут рассматриваться как диагностические и прогностические молекулярные маркеры в сложных диагностических случаях, а также в качестве мишеней для таргетного фармакологического воздействия в будущем, что перспективно с позиции персонализированного подхода к терапии ПФ БА + ХОБЛ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of Interest

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

Литература / References

- Yanagisawa S., Ichinose M. Definition and diagnosis of asthma—COPD overlap (ACO). *Allergol. Int.* 2018; 67 (2): 172–178. DOI: 10.1016/j.alit.2018.01.002.
- Vishnoi A., Rani S. MiRNA Biogenesis and regulation of diseases: an overview. *Methods Mol. Biol.* 2017; 1509: 1–10. DOI: 10.1007/978-1-4939-6524-3_1.
- Stolzenburg L.R., Harris A. The role of microRNAs in chronic respiratory disease: recent insights. *Biol. Chem.* 2018; 399 (3): 219–234. DOI: 10.1515/hsz-2017-0249.
- Pritchard C.C., Cheng H.H., Tewari M. MicroRNA profiling: approaches and considerations. *Nat. Rev. Genet.* 2012; 13 (5): 358–369. DOI: 10.1038/nrg3198.
- Perry M.M., Moschos S.A., Williams A.E. et al. Rapid changes in microRNA-146a expression negatively regulate the IL-1beta-induced inflammatory response in human lung alveolar epithelial cells. *J. Immunol.* 2008; 180 (8): 5689–5698. DOI: 10.4049/jimmunol.180.8.5689.
- Wu X.B., Wang M.Y., Zhu H.Y. et al. Overexpression of microRNA-21 and microRNA-126 in the patients of bronchial asthma. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014; 7 (5): 1307–1312.
- Yu Z.W., Xu Y.Q., Zhang X.J. et al. Mutual regulation between miR-21 and the TGFβ/Smad signaling pathway in human bronchial fibroblasts promotes airway remodeling. *J. Asthma.* 2019; 56 (4): 341–349. DOI: 10.1080/02770903.2018.1455859.
- Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: Asthma, COPD and Asthma—COPD Overlap Syndrome (ACOS). Based on the Global Strategy for Asthma Management and Prevention and the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2015. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLD_ACOS_2015.pdf
- Cui C., Yang W., Shi J. et al. Identification and analysis of human sex-biased microRNAs. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2018; 16 (3): 200–211. DOI: 10.1016/j.gpb.2018.03.004.
- Bai J.W., Mao B., Yang W.L. et al. Asthma—COPD overlap syndrome showed more exacerbations however lower mortality than COPD. *QJM.* 2017; 110 (7): 431–436. DOI: 10.1093/qjmed/hcx005.
- Schembri F., Sridhar S., Perdomo C. et al. MicroRNAs as modulators of smoking-induced gene expression changes in human airway epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106 (7): 2319–2324. DOI: 10.1073/pnas.0806383106.
- Rupani H., Sanchez-Elsner T., Howarth P. MicroRNAs and respiratory diseases. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (3): 695–705. DOI: 10.1183/09031936.00212011.
- Chen B.B., Li Z.H., Gao S. Circulating miR-146a/b correlates with inflammatory cytokines in COPD and could predict the risk of acute exacerbation COPD. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (7): e9820. DOI: 10.1097/MD.00000000000009820.
- Trinh H.K.T., Pham D.L., Kim S.C. et al. Association of the miR-196a2, miR-146a, and miR-499 polymorphisms with asthma phenotypes in a Korean population. *Mol. Diagn. Ther.* 2017; 21 (5): 547–554. DOI: 10.1007/s40291-017-0280-1.
- Hammad R.H.M., Hamed D.H.E.D., Eldosoky M.A.E.R. et al. Plasma microRNA-21, microRNA-146a and IL-13 expression in asthmatic children. *Innate Immun.* 2018; 24 (3): 171–179. DOI: 10.1177/1753425918763521.
- Specjalski K., Niedozytko M. MicroRNAs: future biomarkers and targets of therapy in asthma? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2020; 26 (3): 285–292. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000673.
- Williams A.E., Larner-Svensson H., Perry M.M. et al. MicroRNA expression profiling in mild asthmatic human airways and effect of corticosteroid therapy. *PLoS One.* 2009; 4 (6): e5889. DOI: 10.1371/journal.pone.0005889.
- Comer B.S., Camoretti-Mercado B., Kogut P.C. et al. MicroRNA-146a and microRNA-146b expression and anti-inflammatory function in human airway smooth muscle. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2014; 307 (9): L727–734. DOI: 10.1152/ajplung.00174.2014.

Поступила 21.05.20
Received: May 21, 2020

Глобальное исследование потребления табака среди молодежи в Кыргызской Республике (исследование GYTS, 2019)

А.Г.Полупанов¹, А.А.Толбаева², И.С.Сабиров², А.Т.Алтымышева³, А.И.Сабирова², А.А.Ураимова⁴, Н.П.Артыкова³

1 – Национальный центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики: 720040, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3;

2 – Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кыргызско-Российский Славянский университет»: 720065, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Киевская, 44;

3 – Страновой офис Всемирной организации здравоохранения в Кыргызстане: 720040, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Орозбекова, 52–54;

4 – Департамент профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора Министерства здравоохранения Кыргызской Республики: 720033, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Фрунзе, 535

Информация об авторах

Полупанов Андрей Геннадьевич – д. м. н., профессор отделения артериальной гипертензии Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики; тел.: (99655) 055-45-98; e-mail: polupanov_72@mail.ru (Author ID: 634978; eLibrary SPIN: 3197-4686; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4621-3939>)

Толбаева Айчурек Алайбековна – аспирант кафедры терапии № 2 Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кыргызско-Российский Славянский университет»; тел.: (99655) 550-77-50; e-mail: chura.88@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6328-9153>)

Сабиров Ибрагим Самижонович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кыргызско-Российский Славянский университет»; тел.: (99655) 581-68-42; e-mail: sabirov_is@mail.ru (eLibrary SPIN: 2222-5544; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8387-5800>)

Алтымышева Алийна Тариеловна – к. м. н., национальный сотрудник Странового офиса Всемирной организации здравоохранения в Кыргызстане; тел.: (99655) 155-10-57; e-mail: altymyshevaa@who.int

Сабирова Азиза Ибрагимовна – старший преподаватель кафедры хирургической стоматологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кыргызско-Российский Славянский университет»; тел.: (99670) 362-65-52; e-mail: azizasabirova@bk.ru

Ураимова Алтын Ааматовна – начальник организационно-методического отдела Департамента профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора Министерства здравоохранения Кыргызской Республики; тел.: (99650) 172-75-01; e-mail: uaa822@mail.ru

Артыкова Назира Пулатовна – руководитель Странового офиса Всемирной организации здравоохранения в Кыргызстане; тел.: (99650) 633-22-22; e-mail: artykovan@who.int

Резюме

Целью исследования явилась оценка ситуации, связанной с потреблением табачных изделий среди подростков 13–15 лет в Кыргызской Республике. **Материалы и методы.** В исследовании использовался двухстадийный отбор школьников 7–9-х классов (подростки 13–15 лет) для проведения анкетирования. На 1-й стадии собиралась информация обо всех школах республики, в которых обучаются дети целевой группы. Методом статистической выборки в соответствии с числом учащихся 7–9-х классов были отобраны школы, в которых в дальнейшем проводилось анкетирование. На 2-й стадии методом случайной выборки в каждой школе устанавливались классы, учащиеся которых приняли участие в анкетном опросе. В обследование включены 43 вопроса из Стандартного основного вопросника Глобального исследования потребления табака среди молодежи (*Global Youth Tobacco Survey* – GYTS) и 30 дополнительно выбранных вопросов (всего 73 вопроса) с несколькими вариантами ответа. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программного обеспечения SUDAAN (Центр по контролю и профилактики заболеваний США); для расчета взвешенных оценок распространенности и стандартных ошибок (SE) рассчитывался 95%-ный доверительный интервал. **Результаты.** По результатам опроса установлено, что в настоящее время различные виды табака используют 6,0 % школьников (9,5 % мальчиков и 2,4 % девочек); 4,4 % школьников в настоящее время потребляют табак (6,8 % мальчиков и 2,0 % девочек); 2,4 % школьников курят сигареты; 2,4 % потребляют бездымный табак, 2,8 % – другие табачные изделия (кальян); 2,8 % школьников курят электронные сигареты (3,9 % мальчиков и 1,7 % девочек). Наиболее часто потребление табачных изделий начинается в возрасте либо до 7 лет, либо после 12 лет. Воздействию табачного дыма в домашних условиях подвергаются 16,8 % школьников, из них 14,2 % – в закрытых, 14,8 % – в открытых общественных местах. Приобретают сигареты в магазине, киоске, у уличного торговца и на рынке 87,2 % школьников. Во время посещения пункта продаж рекламу табака и акции заметили 26,7 %; 49,7 % увидели антитабачные сообщения в средствах массовой информации. Определенно думают, что курение табака другими людьми вредно для них, 71,2 % школьников. **Заключение.** Отмечена высокая доля подростков, потребляющих электронные сигареты, кальян и бездымные табачные изделия, хотя > 50 % из них осведомлены об опасностях потребления табака. Каждый 6-й школьник является пассивным курильщиком. Подавляющее большинство школьников 13–15 лет, пытающихся бросить курить, не получают помощи специалиста при отказе от потребления табака, к тому же подвергаются воздействию протабачных маркетинговых кампаний в средствах массовой информации.

Ключевые слова: табакокурение, распространенность, подростки, кальян, электронные сигареты, насвай, табачный маркетинг.

Для цитирования: Полупанов А.Г., Толбаева А.А., Сабиров И.С., Алтымышева А.Т., Сабирова А.И., Ураимова А.А., Артыкова Н.П. Глобальное исследование потребления табака среди молодежи в Кыргызской Республике (исследование GYTS, 2019). *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 270–277. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-270-277

Global Study on Tobacco Use among Youth in the Kyrgyz Republic (GYTS, 2019)

Andrey G. Polupanov¹, Aichurek A. Tolebaeva², Ibragim S. Sabirov², Aliyna T. Altymysheva³, Aziza I. Sabirova², Altyn A. Uraimova⁴, Nazira P. Artykova³

- 1 – Academician M.M.Mirrahimov Cardiology and Therapy Kyrgyz National Center: ul. Togolok Moldo 3, Bishkek, 720040, Kyrgyz Republic;
- 2 – Kyrgyz–Russian Slavic University of the State Educational Institution of Higher Professional Education: ul. Kievskaya 44, Bishkek, 720065, Kyrgyz Republic;
- 3 – World Health Organization Country Office in Kyrgyz Republic: ul. Orozbekova 52 – 54, Bishkek, 720040, Kyrgyz Republic;
- 4 – Department of Disease Prevention and State Sanitary and Epidemiological Surveillance, Healthcare Ministry of Kyrgyz Republic: ul. Frunze 535, Bishkek, 720033, Kyrgyz Republic

Author information

Andrey G. Polupanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Arterial Hypertension, Academician M.M.Mirrahimov Cardiology and Therapy Kyrgyz National Center; tel.: (99655) 055-45-98; e-mail: polupanov_72@mail.ru (Author ID: 634978; eLibrary SPIN: 3197-4686; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4621-3939>)

Aichurek A. Tolebaeva, postgraduate student, Department of Therapy No.2, Kyrgyz–Russian Slavic University of the State Educational Institution of Higher Professional Education; tel.: (99655) 550-77-50; e-mail: chura.88@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6328-9153>)

Ibragim S. Sabirov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Therapy Department No.2, Kyrgyz–Russian Slavic University of the State Educational Institution of Higher Professional Education; tel.: (99655) 581-68-42; e-mail: sabirov_is@mail.ru (eLibrary SPIN: 2222-5544; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8387-5800>)

Aliyna T. Altmysheva, Candidate of Medicine, World Health Organization Country Office in Kyrgyz Republic; tel.: (99655) 155-10-57; e-mail: altmyshevaa@who.int

Aziza I. Sabirova, Senior Lecturer, Department of Surgical Dentistry, Kyrgyz–Russian Slavic University of the State Educational Institution of Higher Professional Education; tel.: (99670) 362-65-52; e-mail: azizasabirova@bk.ru

Altyn A. Uraimova, Head of Department of Disease Prevention and State Sanitary and Epidemiological Surveillance, Healthcare Ministry of Kyrgyz Republic; tel.: (99650) 172-75-01; e-mail: uaa822@mail.ru

Nazira P. Artykova, Head of World Health Organization Country Office in Kyrgyz Republic; tel.: (99650) 633-22-22; e-mail: artykovan@who.int

Abstract

The aim of the study was to assess the situation related to tobacco consumption among adolescents aged 13 – 15 in the Kyrgyz Republic. **Methods.** The study used a two-stage selection of schoolchildren in grades 7 – 9 (teenagers 13 – 15 years old) to conduct the survey. At the 1st stage, information was collected about all schools of the republic, where children of the target group study the schools in which the survey was subsequently conducted were selected by the statistical sampling method according to the number of students in grades 7 – 9. The grades whose students participated in the questionnaire were set at stage 2 by random sampling in each school. The survey includes 43 questions from the Standard main Questionnaire of the Global Youth Tobacco Survey (GYTS) and 30 supplementary questions (73 in total) with multiple choice of answers. The statistical processing was performed using the SUDAAN software package (US Centers for Disease Control and Prevention); a 95% confidence interval was calculated to calculate weighted prevalence estimates and standard errors (SE). **Results.** The survey found that 6.0% of schoolchildren (9.5% of boys and 2.4% of girls) currently use various types of tobacco; 4.4% of schoolchildren currently use tobacco (6.8% of boys and 2.0% of girls); 2.4% of schoolchildren smoke cigarettes; 2.4% use smokeless tobacco, 2.8% use other tobacco products (hookah); 2.8% of schoolchildren smoke electronic cigarettes (3.9% of boys and 1.7% of girls). Tobacco use most often begins before age 7 or after age 12. 16.8% of schoolchildren are exposed to tobacco smoke at home, of which 14.2% are in closed places and 14.8% in open public places. 87.2% of schoolchildren purchase cigarettes in a shop, kiosk, from a street vendor, and in the market. During the visit to the point of sale 26.7% noticed tobacco advertising and promotions; 49.7% saw anti-tobacco messages in the mass media. Definitely think that smoking tobacco by other people is bad for them, 71.2% of schoolchildren. **Conclusion.** A high percentage of teenagers consuming e-cigarettes, hookah, and smokeless tobacco products has been noted, although > 50% of them are aware of the dangers of tobacco use. Every 6th student is a passive smoker. The vast majority of schoolchildren aged 13 – 15 who try to quit smoking do not receive professional help in quitting tobacco use, and are exposed to protobacco media marketing campaigns.

Key words: tobacco smoking, prevalence, teenagers, hookah, electronic cigarettes, naswar, tobacco marketing.

For citation: Polupanov A.G., Tolebaeva A.A., Sabirov I.S., Altmysheva A.T., Sabirova A.I., Uraimova A.A., Artykova N.P. Global Study on Tobacco Use among Youth in the Kyrgyz Republic (GYTS, 2019). *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 270–277 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-270-277

Потребление табака широко распространено во всем мире, что обусловлено отсутствием осведомленности о связанных с ним опасностях, доступностью в связи с низкими ценами, агрессивным и повсеместным стимулированием сбыта, а также непоследовательностью государственной политики, направленной против его потребления [1]. Во всем мире курильщиками являются > 1 млрд человек [2]. Потребление табака вызывает 1 из 6 случаев заболеваемости неинфекционными болезнями [3] и является фактором риска 6 из 8 ведущих причин смерти в мире [2], приводя к гибели почти 6 млн человек в год [4]. Вторичное воздействие табачного дыма является причиной преждевременной смерти и болезней у некурящих детей и взрослых, ежегодно жертвами становятся > 1,2 млн человек [5]. По данным исследования [6], в 2004 г. 47 % всех смертей, вызванных вторичным воздействием табачного дыма, пришлось на женщин, 28 % – на детей и 26 % – на мужчин.

Учитывая, что большинство людей начинают потреблять табак в возрасте до 18 лет [7], одним из

приоритетных является направление, связанное с борьбой против табачной зависимости среди подростков.

В 1998 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Инициативой по освобождению от табачной зависимости, Управлением по вопросам курения и здравоохранения в сотрудничестве с Центром по контролю и профилактики заболеваний США инициирована реализация проекта «Глобальное обследование потребления табака среди молодежи» (*Global Youth Tobacco Survey – GYTS*). Целью GYTS является предоставление всесторонней информации по профилактике и борьбе против табака среди молодежи. Обследование GYTS является международным стандартом осуществления систематического мониторинга распространенности потребления табака среди подростков 13–15 лет и отслеживания ключевых показателей контроля над табакокурением.

В ответ на глобализацию табачной эпидемии 191 государством-членом ВОЗ на 56-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения единогласно приня-

та Рамочная конвенция по борьбе против табака, являющаяся основой глобального ответа на пандемию вызванных табаком смертей и болезней. Договор представляет собой скоординированный, эффективный и срочный план действий по сокращению потребления табака.

Министры здравоохранения 53 государств-членов европейского региона ВОЗ подписали Дорожную карту действий, следование которой позволит будущим поколениям вести здоровый образ жизни без табака и может привести к снижению уровня потребления табака среди людей старше 15 лет к 2025 г., а в дальнейшем — полному отказу жителей страны от потребления табака [8].

Целью настоящего исследования явилась оценка ситуации, связанной с потреблением табачных изделий среди подростков 13–15 лет в Кыргызской Республике.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В мае 2019 г. в Кыргызской Республике проведен двухстадийный отбор школьников 7–9-х классов (подростки 13–15 лет) для проведения анкетирования. На 1-й стадии собиралась информация обо всех школах республики, в которых обучались дети целевой группы. Методом статистической выборки в соответствии с числом учащихся 7–9-х классов были отобраны школы, в которых в дальнейшем проводилось анкетирование. На 2-й стадии методом случайной выборки устанавливались классы, которые в каждой школе принимали участие в опросе. Все классы и школьники в отобранных школах были включены в отбор. Опрос был анонимным. Отобраны 84 школы, из них 24 — в больших городах, 24 — в малых и 36 школ — в сельских регионах республики. Опрошены учащиеся 7–9-х классов ($n = 6\,145$), из них в возрасте 13–15 лет — 5 447 (2 666 (48,9 %) мальчиков, 2 781 (51,1 %) девочка).

Вопросник. В обследование включены 73 вопроса из стандартного основного вопросника GYTS и дополнительно выбранных вопросов с несколькими вариантами ответа. Окончательный опросник был переведен на русский язык, затем для проверки точности — на английский язык. Также анкета была переведена с русского языка на кыргызский (для школ с обучением на кыргызском языке).

Сбор данных. Координация и выполнение исследования осуществлялись Департаментом профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора Министерства здравоохранения Кыргызской Республики в сотрудничестве с экспертами ВОЗ и специалистами Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики. До проведения исследования все отобранные школы были извещены письмом о том, что они будут участниками опроса в рамках GYTS. До проведения

исследования с координаторами исследования проведен однодневный обучающий семинар по требованиям анкетирования. Для сбора данных координаторы приезжали в школы и проводили опрос в течение 1 урока в отобранных классах с соблюдением требований обеспечения анонимности анкетирования. Все собранные данные отправлялись на обработку в Центр по контролю и профилактике заболеваний США, где выполнялись сканирование и первичная статистическая обработка.

Анализ данных. К записи каждого учащегося для корректировки вероятности отбора, отсутствия ответа и корректировки после стратификации в соответствии с показателями по населению применялся весовой коэффициент. При статистическом анализе сложных данных обследования использовался пакет программного обеспечения SUDAAN, для расчета взвешенных оценок распространенности и стандартных ошибок (SE) рассчитывался 95%-ный доверительный интервал. Разработаны также частотные таблицы для вопросов обследования, которые считаются ключевыми показателями борьбы против табака GYTS.

Результаты и обсуждение

Потребление табака. По данным исследования GYTS выявлен относительно небольшой процент школьников 13–15 лет, которые курили какие-либо табачные изделия в течение последних 30 дней: 4,4 % респондентов (6,8 % мальчиков и 2,0 % девочек) являются курильщиками в настоящее время (табл. 1). Сигареты курят 2,4 % школьников (4,2 % мальчиков и 0,6 % девочек), часто курящими (т. е. курили ≥ 20 дней за последние 30 дней) оказались 0,2 % подростков (только мальчики). Другой табак (кальян) за последние 30 дней использовали 2,8 % опрошенных (4,1 % мальчиков и 1,6 % девочек). Удручает число когда-либо потреблявших табачные изделия школьников — 17,2 %.

Бездымный табак (насвай) за последние 30 дней потребляли 2,4 % подростков 13–15 лет (4,3 % мальчиков и 0,6 % девочек); когда-либо потреблявших бездымный табак оказалось 5,1 % (8,2 % мальчиков и 2,0 % девочек).

В целом потребляли бездымный табак или курили за последние 30 дней 6,0 % школьников (9,5 % мальчиков и 2,4 % девочек). Когда-либо потребляли табачные изделия, включая курение и потребление бездымного табака 18,7 % (27,4 % мальчиков и 10,1 % девочек) школьников.

Набирает стремительный рост потребление электронных сигарет подростками. В Кыргызской Республике за последние 30 дней электронные сигареты курили 2,8 % (3,9 % мальчиков и 1,7 % девочек) школьников, т. е. частота их использования сопоставима, а у девочек даже выше, чем частота курения обычных сигарет. Когда-либо использовали электронные сигареты 5,1 % опрошенных, чаще мальчики (7,4 %) в сравнении с девочками (2,8 %).

Таблица 1
Статус потребления табака среди школьников в возрасте 13–15 лет (95%-ный доверительный интервал)
(GYTS, Кыргызская Республика, 2019)
Table 1
Tobacco consumption status among schoolchildren aged 13 – 15 years (95% confidence interval)
(GYTS, Kyrgyz Republic, 2019)

	Общее число	Мальчики	Девочки
Табачный дым			
Нынешние потребители табака*	4,4 (3,1–6,3)	6,8 (4,4–10,3)	2,0 (1,2–3,2)
Нынешние потребители сигарет**	2,4 (1,4–4,1)	4,2 (2,2–7,8)	0,6 (0,3–1,2)
Частые потребители сигарет***	0,2 (0,1–0,4)	0,3 (0,1–0,8)	0,0 (0,0–0,1)
Нынешние потребители других табачных изделий****	2,8 (2,1–3,8)	4,1 (3,1–5,4)	1,6 (1,0–2,7)
Бездымный табак			
Нынешние потребители бездымного табака#	2,4 (1,7–3,5)	4,3 (2,9–6,3)	0,6 (0,3–1,2)
Когда-либо потреблявшие бездымный табак##	5,1 (3,9–6,5)	8,2 (6,3–10,7)	2,0 (1,3–3,1)
Потребление табака			
Нынешние потребители табачных изделий***	6,0 (4,5–7,9)	9,5 (6,8–13,1)	2,4 (1,6–3,6)
Когда-либо потреблявшие табачные изделия****	18,7 (15,9–21,9)	27,4 (23,0–32,2)	10,1 (8,1–12,5)
Потребители электронных сигарет			
Нынешние потребители электронных сигарет	2,8 (2,1–3,7)	3,9 (2,8–5,4)	1,7 (1,1–2,6)
Когда-либо потреблявшие электронные сигареты	5,1 (4,1–6,4)	7,4 (5,9–9,2)	2,8 (1,9–4,0)

Примечание: GYTS (Global Youth Tobacco Survey) – Глобальное исследование потребления табака среди молодежи; * – потребляли табак в течение последних 30 дней; ** – курили сигареты в течение последних 30 дней; *** – курили сигареты ≥ 20 дней за последние 30 дней; **** – курили другой табак, кроме сигарет, в течение последних 30 дней; # – потребляли бездымный табак в течение последних 30 дней; ## – когда-либо потребляли бездымный табак; ### – табачный дым и / или бездымный табак в течение последних 30 дней; **** – когда-либо курили табак и / или использовали бездымный табак.

Note: GYTS (Global Youth Tobacco Survey); *, consumed tobacco in the last 30 days; **, smoked cigarettes in the last 30 days; ***, smoked cigarettes ≥ 20 days in the last 30 days; ****, smoked tobacco other than cigarettes in the last 30 days; #, consumed smokeless tobacco in the last 30 days; ##, ever smokeless tobacco; ###, tobacco smoke and/or smokeless tobacco consumed in the last 30 days; ****, ever smoked tobacco and/or used smokeless tobacco.

Возраст начала потребления табачных изделий. При анализе возраста начала курения среди школьников 13–15 лет оказалось, что впервые табачные изделия попробовали курить 22,1 % школьников до 7 лет (32,9 % девочек и 19,3 % мальчиков), 14,1 % – в возрасте 8–9 лет (14,1 % мальчиков и 13,6 % девочек), в возрасте 10–11 лет – 12,4 % (13,3 % мальчиков и 8,9 % девочек), 12–13 лет – 26,4 % (29,4 % мальчиков и 15,4 % девочек), 14–15 лет – 25,0 % (23,9 % мальчиков и 29,2 % девочек). Таким образом, наиболее частым возрастом начала курения сигарет, на который приходится до 75 % всех случаев начала курения, является возраст либо до 7 лет, либо после 12 лет.

Количество выкуриваемых сигарет. При оценке интенсивности курения оказалось, что большинство школьников выкуривали до 5 сигарет в сутки. Так, до 1 сигареты в день выкуривали 43 % опрошенных, 1 сигарету в день выкуривали 29,6 %, 2–5 сигарет

в день – 18 % респондентов; 8,2 % школьников выкуривали от 6 до 10 сигарет в сутки (7,4 % мальчиков и 13 % девочек). «Злостными» курильщиками (> 10 сигарет в сутки) оказались только мальчики – 11–20 сигарет выкуривали 0,4 % из них, а > 20 сигарет в сутки – 1,0 %.

Прекращение курения. Следует отметить значительное число школьников, которые хотят избавиться от этой вредной привычки. Так, 56,0 % курящих школьников пытались бросить курить в течение последних 12 мес. Хотят бросить курить в настоящее время еще большее число респондентов – 73,4 % и думают, что бросят курить, если захотят, 89,2 % школьников. В то же время реальную помощь в отказе от курения получил только каждый 4-й школьник (29,4 %) (табл. 2).

Пассивное курение. В течение последних 7 дней 16,8 % школьников 13–15 лет (19,9 % мальчиков и 13,6 % девочек) подвергались воздействию табачного дыма в домашних условиях. Пассивному воздействию

Таблица 2
Показатели прекращения курения среди нынешних потребителей табачных изделий в возрасте 13–15 лет
(95%-ный доверительный интервал) (GYTS, Кыргызская Республика, 2019)
Table 2
Smoke-free rates among current tobacco users aged 13 – 15 years (GYTS, Kyrgyz Republic, 2019)

	Общее число	Мальчики	Девочки
Нынешние потребители табака, которые:	4,4 (3,1–6,3)	6,8 (4,4–10,3)	2,0 (1,2–3,2)
• пытаются бросить курить в течение последних 12 мес.	56,0 (38,8–71,9)	58,2 (25,7–77,8)	41,5 (24,5–60,8)
• хотят бросить курить сейчас	73,4 (47,9–89,2)	80,0 (57,7–92,1)	30,5 (16,4–49,4)
• когда-либо получали помощь / консультацию специалистов в рамках программы по прекращению курения	29,4 (15,7–48,1)	27,4 (11,6–52,3)	34,6 (21,8–50,2)

Примечание: GYTS (Global Youth Tobacco Survey) – Глобальное исследование потребления табака среди молодежи.

Note: GYTS (Global Youth Tobacco Survey).

табачного дыма в любых закрытых общественных местах в течение последних 7 дней в целом подвергались 14,2 % опрошенных, а 14,8 % – в любых открытых общественных местах. Видели, как кто-то курит в здании школы или снаружи на территории школы в течение последних 30 дней 32,9 % (33,1 % мальчиков и 32,6 % девочек) школьников в возрасте 13–15 лет (табл. 3).

Доступ и доступность. Хотя продажа табачных изделий лицам, не достигшим 18 лет, запрещена на территории Кыргызской Республики, 48,4 % школьников приобретали сигареты в магазине, еще 22,1 % – у уличных торговцев, 11,7 % респондентов – в киосках. Существенно реже сигареты приобретались на рынке (5,1 %), были получены от кого либо другого (6,5 %) или каким-либо другим способом (6,2 %) (табл. 4). При этом поштучно сигареты покупали 44,0 % школьников, по пачке – 44,8 %, по упаковке – 6,9 %, по блоку – 1,0 %; курили самокрутки 3,3 % учащихся.

Воздействие антитабачной информации. За последние 30 дней около половины школьников (49,7 %, в т. ч. 50,3 % мальчиков и 49,1 % девочек) видели или слышали любые антитабачные сообщения в средствах массовой информации. Замечали антитабачные сообщения во время спортивных или общественных мероприятий 21,9 % школьников. Непосредственно среди тех, кто посещал спортивные или общественные мероприятия за последние 30 дней антитабачные сообщения заметили 43,7 % школьников.

О том, что за последние 12 мес. преподаватели в школе говорили об опасностях потребления табака, сообщили 70,1 % школьников (табл. 5); 73,1 % нынешних курильщиков за последние 30 дней замечали предупреждения о вреде курения на пачках сигарет. Среди нынешних потребителей табака 25,2 % (26,6 % мальчиков и 20,6 % девочек) задумывались о прекращении курения из-за предупреждений о вреде курения на сигаретных пачках.

Табачный маркетинг. Осведомленность о маркетинге табака в пунктах продаж или средствах массовой информации оценивалась по следующим показателям. Видели какую-либо рекламу табака или акции стимулирования продаж табачных изделий в пунктах продаж (среди всех учащихся за последние 30 дней) 16,5 % школьников (18,0 % мальчиков и 15,1 % девочек). Видели рекламу табака или акции в точках продаж табачных изделий (среди всех учащихся, которые посещали пункты продаж в течение последних 30 дней) 26,7 % школьников 13–15 лет. Среди всех опрошенных 13–15 лет 51,1 % заметили за последние 30 дней сцены потребления табака на телевидении, видео или фильмах. Среди школьников, которые смотрели телевизор, видео или кинофильмы за последние 30 дней, 67,6 % заметили сцены потребления табака.

Представители табачных компаний когда-либо предлагали бесплатные табачные изделия для стимулирования продаж 4,5 % школьников 13–15 лет (5,8 % мальчиков и 3,2 % девочек) (табл. 6).

Таблица 3
Распределение по полу школьников в возрасте 13–15 лет, подвергавшихся пассивному воздействию табачного дыма (95%-ный доверительный интервал) (GYTS, Кыргызская Республика, 2019)

Table 3
Distribution by sex of schoolchildren aged 13 – 15 years who were exposed to exposure to tobacco smoke (GYTS, Kyrgyz Republic, 2019)

Воздействие табачного дыма	Общее число	Мальчики	Девочки
За последние 7 дней:			
• в домашних условиях	16,8 (14,1–20,0)	19,9 (16,6–23,8)	13,6 (10,8–17,0)
• в любых закрытых общественных местах	14,2 (11,8–17,0)	14,0 (10,8–18,0)	14,4 (12,0–17,1)
• в любых открытых общественных местах	14,8 (12,3–17,6)	15,4 (11,9–19,6)	14,2 (12,0–16,7)
Видевшие курящих людей снаружи или в здании школы на территории за последние 30 дней	32,9 (28,8–37,2)	33,1 (28,8–37,7)	32,6 (28,0–37,7)

Примечание: GYTS (Global Youth Tobacco Survey) – Глобальное исследование потребления табака среди молодежи.

Note: GYTS (Global Youth Tobacco Survey).

Таблица 4
Источники получения сигарет курящими школьниками 13–15 лет в зависимости от пола (95%-ный доверительный интервал) (GYTS, Кыргызская Республика, 2019)

Table 4
Sources of cigarettes smoked by schoolchildren aged 13 – 15, depending on gender (GYTS, Kyrgyz Republic, 2019)

Источники приобретения сигарет	Общее число	Мальчики	Девочки
В магазине	48,4 (40,9–55,9)	44,3 (33,5–55,7)	76,1 (50,8–90,7)
У уличного торговца	22,1 (9,6–43,1)	25,3 (12,8–43,9)	0
В киоске	11,7 (4,8–26,0)	13,5 (4,9–32,2)	0
На рынке	5,1 (1,6–14,6)	5,8 (1,7–18,2)	0
У другого человека	6,5 (2,1–18,6)	6,8 (2,0–20,3)	4,8 (0,6–28,3)
Другим способом	6,2 (2,1–17,0)	4,3 (1,0–16,8)	19,1 (5,5–48,8)

Примечание: GYTS (Global Youth Tobacco Survey) – Глобальное исследование потребления табака среди молодежи.

Note: GYTS (Global Youth Tobacco Survey).

Какую-либо вещь (футболка, ручка, рюкзак) с нанесенным логотипом бренда табачного изделия имели 4,9 % школьников (6,4 % мальчиков и 3,4 % девочек). При этом 20,3 % (24,6 % мальчиков и 16,9 % девочек) опрошенных оказались восприимчивыми к маркетингу табака, у них отмечен повышенный риск его потребления в будущем (к таковым лицам относили тех, кто использовал и носил какую-либо вещь с нанесенным логотипом бренда табачного изделия или может носить его в будущем).

Знание и отношение. Убеждение о том, что курение вызывает сильную зависимость, поддерживали 30,1 % (28,9 % мальчиков и 31,4 % девочек) школьников 13–15 лет, которые определенно считали, что если кто-то начал курить табак, то бросить курить сложно. В то же время 29 % (31,5 % мальчиков и 26,3 % девочек) учащихся полагают, что курение табака помогает людям чувствовать себя более комфортно на торжествах, вечеринках или других общественных мероприятиях.

Убеждение об опасности пассивного курения разделяют 71,2 % опрошенных школьников, которые определенно считают, что дым от курения табака другими людьми для них вреден; 77,7 % школьников поддерживают запрет на курение в закрытых обще-

ственных местах. Примерно такое же число респондентов (74,5 %) поддерживают запрет на курение в открытых общественных местах (табл. 7).

По результатам исследования GYTS, проведенного в Кыргызской Республике (2019), получена важная информация по потреблению табачных изделий, прекращению курения, пассивному курению, табачной и антитабачной политике средств массовой информации, а также знаниям, отношению и убеждениям о потреблении табака среди молодежи 13–15 лет. Полученные результаты помогут оценить политику борьбы против табака, основополагающим критерием которой является утверждение о том, каким образом лучше защитить молодежь от табачного дыма, понять экономические аспекты и роль средств массовой информации в повышении осведомленности об опасностях потребления табака.

На основании полученных результатов GYTS сделан вывод о том, что в Кыргызской Республике необходимо создание и внедрение концепции эффективных стратегических мероприятий по борьбе с потреблением табака и табачных изделий:

- в Кыргызской Республике быстро распространяются новые средства потребления никотина и табака. Однако несмотря на то, что в стране

Таблица 5
Информирование школьников 13–15 лет об опасностях потребления табака (95%-ный доверительный интервал) (GYTS, Кыргызская Республика, 2019)

Table 5
Informing schoolchildren aged 13 – 15 about the dangers of tobacco use (GYTS, Kyrgyz Republic, 2019)

Источник информации	Общее число	Мальчики	Девочки
Антитабачные сообщения в средствах массовой информации* за последние 30 дней**	49,7 (47,1–52,3)	50,3 (47,1–53,5)	49,1 (45,6–52,6)
Школьная программа (за последние 12 мес.)	70,1 (66,1–73,9)	67,7 (63,5–71,6)	72,6 (68,2–76,6)
Предупреждения о вреде для здоровья на сигаретных пачках среди:			
• потребителей табака в настоящее время	73,1 (60,8–82,6)	75,5 (62,2–85,3)	65,5 (46,2–80,8)
• некурящих, которые не собираются начать курить из-за предупреждений о вреде для здоровья на сигаретных пачках за последние 30 дней	22,6 (19,3–26,3)	24,1 (19,5–29,5)	21,3 (17,6–25,6)

Примечание: GYTS (Global Youth Tobacco Survey) – Глобальное исследование потребления табака среди молодежи; * – телевидение, радио, интернет, рекламные щиты, плакаты, газеты, журналы, фильмы; ** – среди всех школьников в возрасте 13–15 лет.

Note: GYTS (Global Youth Tobacco Survey); *, Television, radio, internet, billboards, posters, newspapers, magazines, movies; **, All schoolchildren aged 13 – 15 years old.

Таблица 6
Осведомленность школьников 13–15 лет о маркетинге табачных изделий (95%-ный доверительный интервал) (GYTS, Кыргызская Республика, 2019)

Table 6
Awareness of tobacco marketing among schoolchildren 13 – 15 years old (GYTS, Kyrgyz Republic, 2019)

Вид маркетинга	Общее число	Мальчики	Девочки
Реклама табака или акции в точках продаж, увиденные школьниками за последние 30 дней:			
• среди всех школьников	16,5 (15,3–17,8)	18,0 (16,5–19,6)	15,1 (13,6–16,7)
• среди посетивших пункт продаж	26,7 (24,8–28,7)	29,6 (27,6–31,8)	23,9 (21,6–26,4)
Примеры потребления табака на телевидении, видео или фильмах, увиденных школьниками за последние 30 дней:			
• среди всех школьников	51,1 (47,6–54,6)	52,0 (48,3–55,7)	50,1 (45,9–54,3)
• среди смотревших телевизор, видео или фильмы	67,6 (64,1–71,0)	68,0 (63,2–72,5)	67,1 (63,8–70,2)
Предложение бесплатного табачного продукта от представителя табачной компании	4,5 (3,9–5,2)	5,8 (4,8–6,9)	3,2 (2,6–4,0)

Примечание: GYTS (Global Youth Tobacco Survey) – Глобальное исследование потребления табака среди молодежи.

Note: GYTS (Global Youth Tobacco Survey).

Таблица 7
Знание и отношение школьников 13–15 лет к пассивному курению (95%-ный доверительный интервал)
(GYTS, Кыргызская Республика, 2019)
Table 7
Knowledge and attitude of schoolchildren aged 13 – 15 to passive smoking (GYTS, Kyrgyz Republic, 2019)

	Общее число	Мальчики	Девочки
Школьники, которые:			
• определенно думают, что курение табака другими людьми вредно для них	71,2 (67,5–74,6)	67,7 (63,5–71,6)	74,6 (70,8–78,0)
• поддерживают запрет на курение в закрытых общественных местах	77,7 (74,2–80,9)	74,9 (70,8–78,6)	80,5 (76,8–83,8)
• поддерживают запрет на курение в открытых общественных местах	74,5 (70,9–77,8)	71,5 (67,3–75,3)	77,6 (73,8–80,9)

Примечание: GYTS (Global Youth Tobacco Survey) – Глобальное исследование потребления табака среди молодежи.

Note: GYTS (Global Youth Tobacco Survey).

имеется обширная информационная и законодательная база для борьбы против распространения табака и табачных изделий, отмечается значительный правовой и информационный вакуум, касающийся курения кальянов и электронных сигарет;

- значительное число учащихся подвергаются воздействию табачного дыма дома и в общественных местах, при этом 8 из 10 школьников считают, что курение в общественных местах должно быть запрещено. Существует необходимость эффективного соблюдения законов, которые запрещают курение табака в общественных местах, и принятие всеобъемлющих законов, обеспечивающих 100%-ную защиту от табачного дыма;
- с целью предупреждения молодежи об опасностях, связанных с потреблением табака, рекомендуется поддержать эффект предупреждений (в т. ч. иллюстративных) о вреде здоровью на пачках сигарет путем размещения иллюстрированных предупреждений на всех типах табачных изделий. Усилить работу средств массовой информации по сокращению в телепередачах, видео и кинофильмах количества сцен, демонстрирующих потребление табака;
- необходимо усиление мониторинга и мер контроля над запретом на рекламу и маркетинг со стороны табачных компаний для обеспечения соблюдения существующего закона о запрете рекламы табака, особенно в пунктах продаж. Снизить доступность для подростков и тем самым предотвратить начало курения поможет регулярное повышение налогов на табачные изделия;
- для профилактики и борьбы против потребления табака, повышения осведомленности школьного сообщества, включая учителей, родителей, необходимо сформулировать правила и политику школ о вреде потребления различных видов табачных изделий, не только сигарет, но и кальяна, электронных сигарет, а также о вреде пассивного курения путем регулярных и систематических информационных кампаний в школах, средствах массовой информации и внедрения соответствующих тем в школьную программу;
- на базе специально созданных антитабачных кабинетов следует активизировать работу меди-

цинского персонала по проведению мероприятий и внедрению профилактических программ по профилактике и снижению распространенности потребления табака среди молодежи и оказание социально-психологической помощи. В школах вести специальный предмет «Уроки здорового образа жизни» с привлечением родителей школьников.

Заключение

Данные исследования GYTS в Кыргызской Республике (2019) свидетельствуют о раннем возрасте начала потребления табачных изделий среди подростков и стремительном росте новых средств доставки табака — электронных сигарет, кальяна и насвая. Подростки, которые пытаются бросить курить, к сожалению, не получают помощи специалиста при отказе от потребления табака. Значительное число учащихся подвергаются вторичному воздействию табачного дыма дома и в общественных местах. Удручает тот факт, что школьники по-прежнему сообщают о воздействии протабачных кампаний табачного маркетинга в средствах массовой информации.

Конфликте интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Литература

1. Currie C. et al., eds. Social determinants of health and well-being among young people. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: international report from the 2009/2010 survey. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2012. (Health Policy for Children and Adolescents, No.6). Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/163857/Social-determinants-of-health-and-well-being-among-young-people.pdf [Accessed: July 12, 2014].
2. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008. The MPOWER package. Geneva: WHO; 2008. Available at: https://www.who.int/tobacco/mpower/gtcr_download/en/
3. Beaglehole R., Bonita R., Horton R. et al. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *Lancet*. 2011; 377 (9775): 1438–1447. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60393-0.

4. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2011: warning about the dangers of tobacco. Geneva: WHO; 2011. Available at: https://www.who.int/tobacco/global_report/2011/en/
5. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.
6. Öberg M., Jaakkola M.S., Woodward A. et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*. 2011; 377 (9760): 139–146. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61388-8.
7. Всемирная организация здравоохранения. Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии, 2011 г. — Предупреждение об опасности табака. Женева, ВОЗ; 2011. Доступно на: https://www.who.int/tobacco/global_report/2011/ru/
8. Всемирная организация здравоохранения. Дорожная карта действий с целью усиления мер по осуществлению Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака в Европейском регионе на 2015–2025 гг.: оставить табак в прошлом (2015). Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2015. Доступно на: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/tobacco/publications/2015/making-tobacco-a-thing-of-the-past-roadmap-of-actions-to-strengthen-implementation-of-the-who-framework-convention-on-tobacco-control-in-the-european-region-2015-2025-2015>
- No.6). Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/163857/Social-determinants-of-health-and-well-being-among-young-people.pdf [Accessed: July 12, 2014].
2. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008. The MPOWER package. Geneva: WHO; 2008. Available at: https://www.who.int/tobacco/mpower/gtcr_download/en/
3. Beaglehole R., Bonita R., Horton R. et al. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *Lancet*. 2011; 377 (9775): 1438–1447. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60393-0.
4. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2011: warning about the dangers of tobacco. Geneva: WHO; 2011. Available at: https://www.who.int/tobacco/global_report/2011/en/
5. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.
6. Öberg M., Jaakkola M.S., Woodward A. et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*. 2011; 377 (9760): 139–146. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61388-8.
7. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic 2011: Warning about the dangers of tobacco. Geneva: WHO; 2008. Available at: https://www.who.int/tobacco/global_report/2011/en/
8. World Health Organization. Making tobacco a thing of the past. Roadmap of actions to strengthen implementation of the WHO Framework Convention on Tobacco Control in the European Region 2015 – 2025. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2015. Available at: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/tobacco/publications/2015/making-tobacco-a-thing-of-the-past-roadmap-of-actions-to-strengthen-implementation-of-the-who-framework-convention-on-tobacco-control-in-the-european-region-2015-2025-2015>

Поступила 22.02.20

References

Received: February 22, 2020

Коррекция системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией под влиянием проводимой терапии

С.И.Овчаренко, З.Н.Нерсисян, Т.Е.Морозова

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

Информация об авторах

Овчаренко Светлана Ивановна — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (916) 406-67-78; e-mail: svetftk@mail.ru

Нерсисян Зара Никитична — к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (995) 000-76-76, e-mail: zara_nersesyan@mail.ru

Морозова Татьяна Евгеньевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 766-46-16; e-mail: temorozova@gmail.com

Резюме

Одним из основных патогенетических механизмов, объединяющих хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и артериальную гипертензию (АГ), является персистирующее системное воспаление, ведущее к формированию эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая служит независимым предиктором неблагоприятного прогноза большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); при этом в схему терапии больных ХОБЛ в сочетании с АГ требуется включение препаратов, оказывающих благоприятное воздействие при указанных патологических состояниях. Индапамид пролонгированного действия обладает рядом плейотропных эффектов, однако большинство исследований по изучению его влияния на состояние эндотелия и интенсивность системного воспаления проводились у больных с АГ без сопутствующих бронхообструктивных заболеваний. Работ, проведенных в условиях коморбидности с ХОБЛ и по данным которых оценивалось бы влияние диуретических препаратов на маркеры системного воспаления и ЭД у больных, не обнаружено, в связи с чем инициировано и выполнено настоящее исследование. **Целью** исследования явилась оценка динамики маркеров системного воспаления и ЭД при включении диуретических препаратов в комплексную терапию больных ХОБЛ в сочетании с АГ. **Материалы и методы.** В исследование включены больные ($n = 65$: 50 мужчин и 15 женщин) ХОБЛ I–IV стадии, страдающих АГ I–III степени, с исходно повышенными уровнями маркеров системного воспаления и ЭД, у которых проводимая антигипертензивная терапия оказалась недостаточно эффективной. **Результаты.** Представлены результаты исследования по оценке динамики маркеров системного воспаления — высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (sICAM-1) и ЭД — эндотелина-1, sP-селектина при включении диуретических препаратов в терапию больных ХОБЛ с АГ. При анализе динамики изучаемых маркеров отмечено снижение их уровня, однако статистически значимые изменения получены только у больных на фоне лечения индапамидом пролонгированного действия. Показаны также дополнительные плейотропные эффекты индапамида, заключающиеся в снижении активности маркеров системного воспаления и ЭД. Продemonстрирована его высокая эффективность в достижении и поддержании целевых уровней АД по сравнению с гидрохлортиазидом. **Заключение.** Продemonстрирована целесообразность включения индапамида пролонгированного действия в комплексную терапию больных ХОБЛ в сочетании с АГ на первой линии антигипертензивной терапии благодаря его дополнительным плейотропным свойствам, заключающимся во влиянии на общие патогенетические звенья формирования и прогрессирования АГ при ХОБЛ и его высокой антигипертензивной эффективности по сравнению с гидрохлортиазидом.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, диуретические препараты, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, С-реактивный белок, эндотелин-1, плейотропные эффекты.

Для цитирования: Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н., Морозова Т.Е. Коррекция системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией под влиянием проводимой терапии. *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 278–284. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-278-284

Correction of systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with arterial hypertension under the influence of the therapy

Svetlana I. Ovcharenko, Zara N. Nersesyan, Tat'yana E. Morozova

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

Author information

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor, Faculty Therapy Department No.1, N.V.Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (916) 406-67-78; e-mail: svetftk@mail.ru

Zara N. Nersesyan, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Faculty Therapy Department No.1, N.V.Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (995) 000-76-76; e-mail: zara_nersesyan@mail.ru

Tat'yana E. Morozova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General Medical Practice, Institute of Professional Education, I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (499) 766-46-16; e-mail: temorozova@gmail.com

Abstract

One of the main pathogenetic mechanisms combining chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and arterial hypertension (AH) is a persistence systemic inflammation leading to the formation of endothelial dysfunction (ED), which serves as an independent predictor of the adverse prognosis of most cardiovascular diseases (CVD), while the treatment of patients with COPD in combination with AH requires the inclusion of drugs that have a beneficial effect on these pathological conditions. Prolonged-release indapamide has a number of pleiotropic effects, but most studies to study its effect on the state of endothelium and the intensity of systemic inflammation were conducted in patients with AH without associated bronchial obstructive diseases. The works carried out in conditions of comorbidity with COPD and according to the data of which the influence of diuretic drugs on the markers of systemic inflammation and ET in patients would be evaluated, were not found out, in this connection the present research was initiated and carried out. The aim of the study was to evaluate the dynamics of markers of systemic inflammation and ET in the inclusion of diuretics in the complex therapy of patients with COPD in combination with BA. **Methods.** Patients ($n = 65$: 50 men and 15 women) with stage I – IV COPD suffering from arterial hypertension (AH) I – III with initially elevated levels of systemic inflammation markers and ET, in whom the antihypertensive therapy performed was not effective enough, were included in the study. **Results.** The results of the research on estimation of dynamics of markers of system inflammation – highly sensitive C-reactive protein (hsCRP), an intercellular adhesion molecule of type 1 (sICAM-1) and ET – endothelin-1, sP-selectin at the inclusion of diuretics in the therapy of patients with COPD with AH are presented. When analyzing the dynamics of the studied markers, a decrease in their level was noted, but statistically significant changes were obtained only in patients against the background of prolonged-release indapamide treatment. Additional pleiotropic effects of indapamide, consisting in reduction of activity of markers of systemic inflammation and ET, are also shown. Its high efficiency in achieving and maintaining the target AH levels compared to hydrochlorothiazide has been demonstrated. **Conclusion.** The expediency of the inclusion of prolonged-release indapamide in the complex therapy of patients with COPD in combination with AH on the first line of antihypertensive therapy has been demonstrated due to its additional pleiotropic properties, which consist in the influence on the general pathogenetic links of the formation and progression of AH in COPD and its high antihypertensive efficiency in comparison with hydrochlorothiazide.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, antihypertensive therapy, diuretics, endothelial dysfunction, systemic inflammation, C-reactive protein, endothelin-1, pleiotropic effects.

For citation: Ovcharenko S.I., Nersesyan Z.N., Morozova T.E. Correction of systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with arterial hypertension under the influence of the therapy. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 278–284 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-278-284

В настоящее время отмечается тенденция к увеличению доли пациентов с сочетанной патологией, в т. ч. больных сердечно-сосудистыми и бронхообструктивными заболеваниями. Одним из наиболее частых коморбидных состояний у лиц старше 40 лет является артериальная гипертензия (АГ) и ее комбинация с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Частота АГ у больных ХОБЛ составляет 6,8–76,3 (в среднем 34,3 %) случаев [1–4]. При сочетании АГ и ХОБЛ значительно увеличивается суммарный сердечно-сосудистый риск и ухудшается прогноз течения каждого из этих заболеваний [5, 6]. В ряде проспективных исследований (CARDIA, Honolulu Heart Program, White hall Study, Busselton Health Study, Buffalo Health Study и др.) показана взаимосвязь между снижением легочных функций, кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью. Установлено, что при снижении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) на 10 % общая смертность увеличивается на 14 %, сердечно-сосудистая – на 28 % [7–9].

Одним из основных патогенетических механизмов, объединяющих ХОБЛ и АГ, является персистирующее системное воспаление, ведущее к формированию эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая служит независимым предиктором неблагоприятного прогноза большинства сердечно-сосудистых заболеваний, что делает эндотелий идеальной мишенью для терапии [10–12].

В условиях системного воспаления при ХОБЛ создается благоприятная ситуация для индукции процессов атерогенеза [13, 14]. Вследствие повреждения эндотелиальной выстилки сосудов и стен-

ки бронхиального дерева синтезируются факторы, способные модифицировать состав липидов [14]. Результатом может быть раннее поражение атеросклерозом каротидных артерий, которое связано со степенью редукции ОФВ₁ [15], способствующее развитию и прогрессированию ЭД.

Наиболее значимым объединяющим патогенетическим механизмом между АГ и ХОБЛ служит дисфункция сосудистого эндотелия. Развитие ЭД в виде клинически обозначенных нарушений эндотелиозависимых вазомоторных реакций на местном и системном уровнях, связанных в свою очередь с воспалением различного генеза, следует рассматривать в качестве центрального звена кардиореспираторного континуума [14]. Последовательность событий, приводящих к изменению функциональных свойств эндотелия и сосудистому старению в результате воздействия повреждающих факторов, инициируется избыточной активацией эндотелиозависимых субстанций с постепенным истощением компенсаторных возможностей эндотелия и его аномально искаженным ответом даже на обычные стимулы.

По результатам исследования [16] по оценке исходного уровня маркеров системного воспаления (hsCRP, sICAM-1) и ЭД (эндотелин-1, sP-селектин) у больных ХОБЛ в сочетании с АГ определены высокие уровни изучаемых маркеров (табл. 1).

По данным корреляционного анализа установлены статистически значимые взаимосвязи показателей маркеров воспалительного статуса и ЭД между собой и различными характеристиками, отражающими состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у обследуемых больных данной катего-

Таблица 1
Активность маркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией (n = 40)

Table 1
Activity of markers for systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with arterial hypertension (n = 40)

Маркеры	Исходный уровень маркеров, Ме [25, 75 перцентиль]	Референсные значения
Воспалительного статуса:		
• hsCRP, мг / л	6,30 [4,55; 8,15]	0–1,1
• sICAM-1, нг / мл	875,4 [763,2; 984,7]	102–825
ЭД:		
• эндотелин-1, фмоль / мл	3,97 [0,70; 7,03]	0,26 (Ме)
• sP-селектин, нг / мл	195,89 [115,59; 262,69]	67–193

Примечание: Ме – медиана; ЭД – эндотелиальная дисфункция.

рии. Выявленные статистически значимые линейные корреляционные связи между уровнем hsCRP, эндотелина-1 с ОФВ₁ и уровнем систолического артериального давления (САД) подтверждают роль бронхиальной обструкции в становлении и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии, свидетельствуют о наличии общих патогенетических процессов у больных ХОБЛ и АГ. В процессе обследования больных следует учитывать тот факт, что по мере повышения САД и ухудшения бронхиальной проходимости (снижения показателя ОФВ₁) возрастает степень нарушений маркеров воспалительного статуса и ЭД.

На основании изложенного продемонстрированы необходимость фармакологической коррекции данных патологических состояний и включение в терапию больных ХОБЛ в сочетании с АГ препаратов, благоприятно воздействующих на ЭД и системное воспаление при отсутствии у них негативных воздействий на дыхательную систему.

При широком выборе лекарственных средств со схожим антигипертензивным эффектом предпочтение следует отдавать препаратам с доказанным положительным влиянием на специфические биохимические маркеры, активность которых нарушена у больных ХОБЛ в сочетании с АГ [17, 18].

Проблема медикаментозной терапии АГ у больных ХОБЛ связана также с тем, что ряд препаратов у этих больных ограничен к применению. Так, при приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и неселективных β-адреноблокаторов, применяемых для лечения АГ и / или ишемической болезни сердца, может ухудшиться течение ХОБЛ (появление и / или усиление кашля, одышки, бронхиальной обструкции).

В клинической практике при лечении АГ широко применяются диуретические препараты. Согласно современным клиническим рекомендациям, они входят в число 5 основных классов лекарственных препара-

тов, используемых для лечения АГ. Диуретические препараты оказывают выраженный антигипертензивный эффект, сопоставимый с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами ангиотензиновых рецепторов, антагонистами кальция и неселективными β-адреноблокаторами. Тиазидные диуретические препараты напрямую не оказывают отрицательного влияния на бронхиальную проходимость и могут использоваться у пациентов с ХОБЛ [19]. Однако следует отметить, что в целом при приеме диуретических препаратов может снизиться уровень калия в плазме крови, что, в свою очередь, может привести к серьезной гипокалиемии на фоне назначения агонистов β₂-рецепторов и пероральных глюкокортикостероидов при лечении ХОБЛ [20]. Этих побочных проявлений лишен тиазидоподобный диуретический препарат индапамид пролонгированного действия, клиническая эффективность и органопротективные свойства которого при лечении АГ показаны по данным крупномасштабных многоцентровых исследований [21–23].

Индапамид пролонгированного действия, помимо доказанного гипотензивного действия, обладает рядом плейотропных эффектов, однако большинство исследований [24–26] по изучению его влияния на состояние эндотелия и интенсивность системного воспаления проводилось у больных с АГ без сопутствующих бронхообструктивных заболеваний. Подобных исследований в условиях коморбидности с ХОБЛ не обнаружено, как и исследований по оценке влияния тиазидных / тиазидоподобных диуретических препаратов на маркеры системного воспаления и ЭД у больных этой категории.

С учетом изложенных положений проведено исследование, целью которого явилась оценка динамики маркеров системного воспаления и ЭД при включении диуретических препаратов в комплексную терапию больных ХОБЛ в сочетании с АГ.

Материалы и методы

В исследование включены больные (n = 65: 50 мужчин, 15 женщин; средний возраст – 65,5 ± 8,5 года, индекс курения – 44,6 ± 19,9 пачко-лет; ОФВ₁ – 56,6 ± 18,2 %) ХОБЛ I–IV стадии стабильного течения, страдающих также АГ I–III степени, у которых проводимая ранее в амбулаторных условиях антигипертензивная терапия была недостаточно эффективной (без достижения целевого уровня АД). Основная характеристика обследованных представлена в табл. 2.

Продолжительность ХОБЛ с момента установления диагноза составляла 5,5 ± 4,1 года, АГ – 11,1 ± 8,7 года. У всех обследованных отмечалась эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь), становление которой существенно опережало развитие ХОБЛ. В представленной выборке преобладали больные со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ и гипертонической болезнью II стадии. При анализе распределения больных по степени повышения АД чаще отмечались показатели, соответствующие

Таблица 2
Характеристика больных хронической обструктивной болезнью легких ($n = 65$) в сочетании с артериальной гипертензией
Table 2
Characterization of patients with chronic obstructive pulmonary disease ($n = 65$) in combination with arterial hypertension

Характеристика	Значение
Пол, n (%):	
• мужской	50 (76,9)
• женский	15 (23,1)
Средний возраст, годы	$65,5 \pm 8,5$
ИМТ, $\text{кг} / \text{м}^2$	$27,2 \pm 3,9$
ИК, пачко-лет	$44,6 \pm 19,9$
Продолжительность заболевания, годы:	
• ХОБЛ	$5,5 \pm 4,1$
• АГ	$11,1 \pm 8,7$
Постбронходилатационный ОФВ ₁ , % _{доп.}	$56,6 \pm 18,2$
Стадия ХОБЛ (GOLD, 2008) или степень ограничения бронхиальной проходимости (GOLD, 2011), n (%):	
• I (легкая)	5 (7,7)
• II (среднетяжелая)	34 (52,3)
• III (тяжелая)	18 (27,7)
• IV (крайне тяжелая)	8 (12,3)
Степень повышения АГ, n (%):	
• I	4 (6,2)
• II	32 (49,2)
• III	29 (44,6)
Степень сердечно-сосудистого риска, n (%):	
• 1-я (низкий)	0
• 2-я (средний)	4 (6,2)
• 3-я (высокий)	33 (50,7)
• 4-я (очень высокий)	28 (43,1)
Исходная антигипертензивная терапия, n (%):	
• монотерапия иАПФ	31 (47,7)
• монотерапия БРА	3 (4,6)
• монотерапия БАБ	9 (13,8)
• монотерапия АК	12 (18,5)
• комбинация 2 антигипертензивных препаратов	10 (15,4)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ИК – индекс курения; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АГ – артериальная гипертензия; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы ангиотензиновых рецепторов; БАБ – β -адреноблокаторы; АК – антагонисты кальция.

II и III степени, преобладал высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

В зависимости от назначаемой терапии все больные были разделены на 2 группы: основную (1-ю; $n = 42$) группу составили лица, которым к исходной антигипертензивной терапии был добавлен тиазидоподобный диуретический препарат индапамид пролонгированного действия (Арифон ретард, Servier, Франция) в дозе 1,5 мг в сутки; группу сравнения (2-ю; $n = 23$) – пациенты, которым для коррекции АД к исходной антигипертензивной терапии добавлен тиазидный диуретический препарат гидрохлортиазид (Гипотиазид, Sanofi, Франция) в дозе 25 мг в сутки. Длительность терапии исследуемыми препаратами составила 12 нед. Больные обеих групп были

сопоставимы по основным демографическим и клиническим характеристикам, включая наличие и характер сопутствующей патологии. Базисная терапия ХОБЛ не менялась в течение всего периода наблюдения.

Исходно и через 12 нед. включения в терапию диуретических препаратов проводилось суточное мониторирование АД, оценка активности маркеров системного воспаления и ЭД. При исследовании уровней hsCRP, sICAM-1, эндотелина-1 и sP-селектина оценена возможность их фармакологической коррекции диуретическими препаратами. Всем больным в те же сроки выполнялась спирометрия.

Все участники исследования подписали информированное согласие. Протокол исследования № 01-12 от 02.12.12 одобрен локальным комитетом по этике Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Результаты и обсуждение

При анализе динамики маркеров системного воспаления (hsCRP, sICAM-1) и ЭД (эндотелин-1 и sP-селектин) в целом отмечено снижение уровня изучаемых маркеров, однако во 2-й группе (получающие гидрохлортиазид) эти значения оказались минимальными или не изменились. В группе больных, получающих индапамид пролонгированного действия (1-я), получены существенные статистически значимые изменения (рис. 1). Для оценки достоверности (p) 2 зависимых количественных переменных непараметрическими методами использовался критерий Колмогорова–Уилкоксона.

Так, в процессе лечения индапамидом пролонгированного действия уровень hsCRP значительно снизился (с 6,3 до 5,45 мг / л) на 10,4 %. Изменения оказались статистически достоверными ($p = 0,007$). Вместе с тем целевого значения (< 5 мг / л) этого показателя не достигнуто, что подчеркивает существенный вклад выраженности системного воспаления в становлении и прогрессировании АГ у больных ХОБЛ. Под влиянием терапии гидрохлортиазидом концентрация hsCRP в сыворотке крови снизилась незначительно (с 6,2 до 6,0 мг / л; $p = 0,544$) (см. рис. 1А).

Аналогичная ситуация отмечена при исследовании второго маркера системного воспаления – sICAM-1. Терапия индапамидом пролонгированного действия в большей степени способствовала уменьшению экспрессии адгезивной молекулы sICAM-1, снизив его значения на 11,2 % – с 881,5 до 786,1 нг / мл ($p = 0,001$). При лечении гидрохлортиазидом значение маркера понизилось лишь на 0,3 % ($p = 0,955$) – с 897,5 до 894,2 нг / мл (см. рис. 1В). Торможение экспрессии молекул адгезии, в частности ICAM-1, предотвращает накопление воспалительных агентов в сосудистой стенке, таким образом

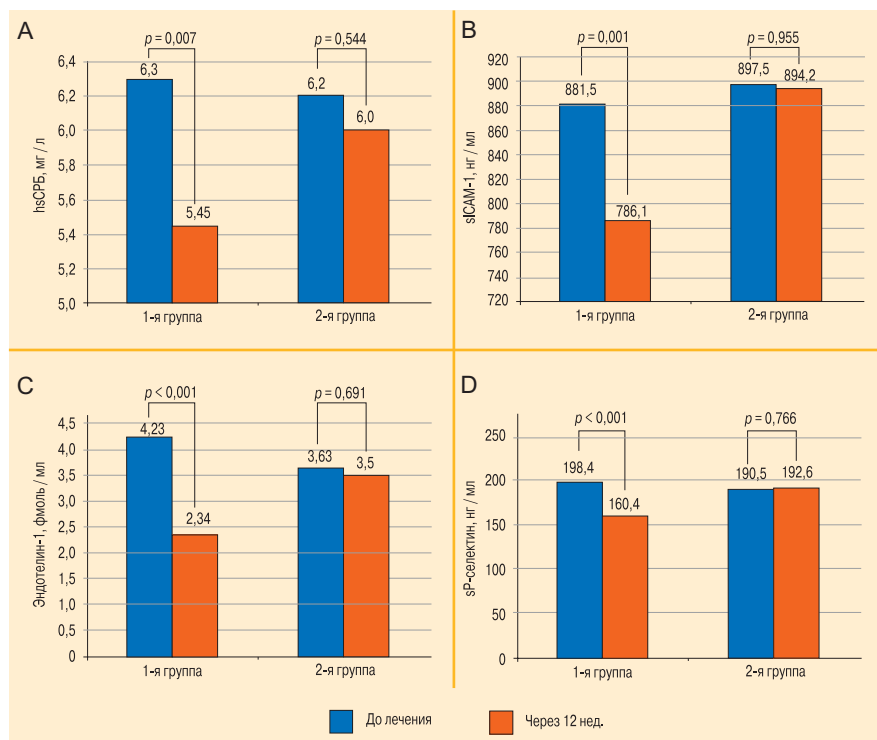


Рис. 1 Динамика активности маркеров воспалительного статуса и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией на фоне включения в терапию индапамида (1-я группа) и гидрохлортиазида (2-я группа) в течение 12 нед.: А – hsCRP; В – sICAM-1; С – эндоотелин-1; D – sP-селектин
Примечание: СРБ – С-реактивный белок.
Figure 1. Dynamics of activity of inflammatory status markers and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with arterial hypertension against the background of indapamide inclusion in therapy (group A) and hydrochlorothiazide (group B) during 12 weeks: A, hsCRP; B, sICAM-1; C, endothelin-1; D, sP-selectin

снижается их способность к эндотелиальному повреждению.

Что касается динамики маркеров ЭД (эндотелин-1 и sP-селектин), то в данном случае прослеживается похожая ситуация.

До лечения показатели концентрации эндотелина-1 превышали нормальные значения в каждой группе терапии. Медиана уровня эндотелина-1 в 1-й группе составила 4,23 фмоль / мл и в процессе лечения индапамидом пролонгированного действия статистически значимо снизилась на 31,2 % ($p < 0,001$), приблизившись к нормальным значениям, составив 2,34 фмоль / мл (см. рис. 1С). Во 2-й группе (применение гидрохлортиазида) уровень эндотелина-1 изменился незначительно (с 3,63 до 3,5 фмоль / мл; $p = 0,691$).

Также отмечено достоверное снижение уровня sP-селектин (с 198,4 до 160,4 нг / мл) в сыворотке крови у больных 1-й группы на 14,0 % ($p < 0,001$). Во 2-й группе значения sP-селектин остались практически неизменными (незначительное снижение уровня с 190,5 до 192,6 нг / мл; $p = 0,766$) (см. рис. 1D).

При оценке антигипертензивной эффективности диуретических препаратов целевой уровень АД достигнут у 76,2 % больных 1-й группы (на фоне включения в терапию индапамида пролонгированного действия) и 52,2 % пациентов 2-й группы (на фоне лечения гидрохлортиазидом) (рис. 2).

Заключение

У больных ХОБЛ в сочетании с АГ на фоне включения в терапию диуретических препаратов отмечено снижение уровня маркеров системного воспаления (hsCRP, sICAM-1) и ЭД (эндотелин-1, sP-селектин). Эти изменения оказались неравноценными в 1-й и 2-й группах. Так, в группе лечения индапамидом пролонгированного действия (1-я группа) отмечена существенная статистически значимая динамика изучаемых маркеров. Во 2-й группе данные изменения оказались незначительными, не достигнув статистической значимости. Наряду с этим включение в терапию индапамида пролонгированного действия приводит к эффективной коррекции уровня АД (достижение и поддержание целевых уровней АД) по сравнению с добавлением в терапию гидрохлортиазида.

Дополнительные плейотропные свойства индапамида пролонгированного действия, заключающиеся во влиянии на общие патогенетические звенья формирования и прогрессирования АГ при ХОБЛ, и его высокая антигипертензивная эффективность по

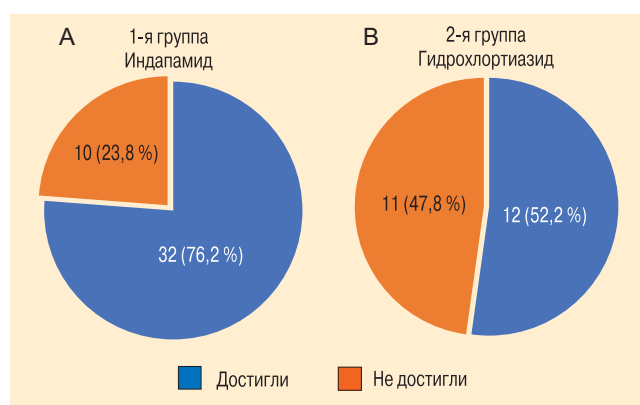


Рис. 2. Достижение целевого уровня систолического и диастолического артериального давления у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией при включении в терапию: А – индапамида, В – гидрохлортиазида в течение 12 нед.

Figure 2. Achieve the target level of systolic and diastolic blood pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with arterial hypertension when included in therapy: A, indapamide; B, hydrochlorothiazide for 12 weeks.

сравнению с гидрохлортиазидом показывают целесообразность включения индапамида пролонгированного действия в комплексную терапию больных ХОБЛ в сочетании с АГ на первой линии антигипертензивной терапии.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Литература

1. Чазова И.Е., Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным Национального регистра артериальной гипертензии). *Терапевтический архив*. 2019; 91 (3): 4–10. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.001010.
2. Rabahi M.F., Alves Pereira S., Silva Júnior J.L. et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among patients with systemic arterial hypertension without respiratory symptoms. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 1525–1529. DOI: 10.2147/COPD.S85588.
3. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Федорова И.В. и др. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: клинико-патогенетические параллели и возможности терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2009; 6 (80): 62–68.
4. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (3): 333–339. DOI: 10.1164/rccm.2110093.
5. Divo M., Cote C., de Torres J.P. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (2): 155–161. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC.
6. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (1): 204–212. DOI: 10.1183/09031936.00114307.
7. Schunemann H.J., Dorn J., Grant B.J. et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*. 2000; 118 (3): 656–664. DOI: 10.1378/chest.118.3.656.
8. Sin D.D., Wu L., Man S.F. The Relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005; 127 (6): 1952–1959. DOI: 10.1378/chest.127.6.1952.
9. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003; 107 (11): 1514–1519. DOI: 10.1161/01.cir.0000056767.69054.b3.
10. van Suylen R.I., Smits J.F., Daemen M.J. Pulmonary artery remodeling difference in hypoxia and monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (5, Pt 1): 1423–1428. DOI: 10.1164/ajrccm.157.5.9709050.
11. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001; 104 (22): 2673–2678. DOI: 10.1161/hc4601.099485.
12. Lucher T.F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis*. 1995; 118 (Suppl.): 81–90.
13. Dugac A.V., Ruzic A., Samarzija M. et al. Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease. *Med. Hypotheses*. 2015; 84 (2): 155–158. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.11.017.
14. Polverino F., Celli B.R., Owen C.A. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulm. Circ.* 2018; 8 (1): 204589401875852. DOI: 10.1177/2045894018758528.
15. Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Бродская Т.А. и др. Оценка сердечно-сосудистого риска при хронической обструктивной болезни легких с использованием показателя спирометрии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018; (2): 18–24. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-18-24.
16. Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н., Морозова Т.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертензией: оценка системного воспаления и эндотелиальной дисфункции. *Пульмонология*. 2015; 25 (5): 561–565. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-561-565.
17. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Русский медицинский журнал*. 2003; (9): 535–538.
18. Адашева Т.В., Задонченко В.С., Мациевич М.В. и др. Артериальная гипертензия и ХОБЛ — рациональный выбор терапии. *Русский медицинский журнал*. 2006; (10): 795–800.
19. Light R.W., Chetty K.G., Stansbury D.W. Comparison of the effects of labetalol and hydrochlorothiazide on the ventilatory function of hypertensive patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1983; 75 (4): 109–114. DOI: 10.1016/0002-9343(83)90143-2.
20. Lipworth B.J., McDevitt D.G., Struthers A.D. Prior treatment with diuretic augments the hypokalemic and electrocardiographic effects of inhaled albuterol. *Am. J. Med.* 1989; 86 (6): 653–657. DOI: 10.1016/0002-9343(89)90438-5.
21. Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J. Hypertens.* 2000; 18 (10): 1465–1475. DOI: 10.1097/00004872-200018100-00015.
22. Marre M., Puig J.G., Kokot F. et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type2 diabetes: the NESTOR study. *J. Hypertens.* 2004; 22 (8): 1613–1622. DOI: 10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09.
23. Peters R., Beckett N., Fagard R. et al. Increased pulse pressure linked to dementia: further results from the Hypertension in the Very Elderly Trial — HYVET. *J. Hypertens.* 2013; 31 (9): 1868–1875. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283622cc6.
24. Juaqueto D.C., Schini V.B., Vanhoutte P.M. Indapamide potentiates the endothelium-dependent production of cyclic guanosine monophosphate by bradykinin in the canine femoral artery. *Am. Heart J.* 1991; 122 (4, Pt 2): 1204–1209. DOI: 10.1016/0002-8703(91)90940-J.
25. Некрутченко Л.А., Агафонов А.В., Лыкова Д.А. Дисфункция эндотелия и возможности ее коррекции индапамидом-ретард у больных артериальной гипертензией пожилого возраста. *Артериальная гипертензия*. 2004; 10 (1): 53–56. DOI: 10.18705/1607-419X-2004-10-1-53-56.

26. Schini V.B., Dewey J., Vanhoutte P.M. Effects of indapamide on endothelium-dependent relaxations in isolated canine femoral arteries. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65 (17): 6H–10H. DOI: 10.1016/0002-9149(90)90336-Y.

Поступила 21.03.20

References

1. Chazova I.E., Lazareva N.V., Oshchepkova E.V. [Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: clinical characteristics and treatment efficacy (according to the national register of arterial hypertension)]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2019; 91 (3): 4–10. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000110 (in Russian).
2. Rabahi M.F., Alves Pereira S., Silva Júnior J.L. et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among patients with systemic arterial hypertension without respiratory symptoms. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 1525–1529. DOI: 10.2147/COPD.S85588.
3. Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Fedorova I.V. et al. [Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: clinical and pathogenetic parallels and therapy options]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2009; 6 (80): 62–68 (in Russian).
4. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (3): 333–339. DOI: 10.1164/rccm.2110093.
5. Divo M., Cote C., de Torres J.P. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (2): 155–161. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC.
6. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (1): 204–212. DOI: 10.1183/09031936.00114307.
7. Schunemann H.J., Dorn J., Grant B.J. et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest.* 2000; 118 (3): 656–664. DOI: 10.1378/chest.118.3.656.
8. Sin D.D., Wu L., Man S.F. The Relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest.* 2005; 127 (6): 1952–1959. DOI: 10.1378/chest.127.6.1952.
9. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003; 107 (11): 1514–1519. DOI: 10.1161/01.cir.0000056767.69054.b3.
10. van Suylen R.I., Smits J.F., Daemen M.J. Pulmonary artery remodeling difference in hypoxia and monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (5, Pt 1): 1423–1428. DOI: 10.1164/ajrcrm.157.5.9709050.
11. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001; 104 (22): 2673–2678. DOI: 10.1161/hc4601.099485.
12. Lucher T.F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis.* 1995; 118 (Suppl.): 81–90.
13. Dugac A.V., Ruzic A., Samarzija M. et al. Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease. *Med. Hypotheses.* 2015; 84 (2): 155–158. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.11.017.
14. Polverino F., Celli B.R., Owen C.A. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulm. Circ.* 2018; 8 (1): 204589401875852. DOI: 10.1177/2045894018758528.
15. Nevzorova V.A., Zakharchuk N.V., Brodskaya T.A. et al. [Evaluation of cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease using spirometry indices]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2018; (2): 18–24. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-18-24 (in Russian).
16. Ovcharenko S.I., Nersesyan Z.N., Morozova T.E. [Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid hypertension: assessment of systemic inflammation and endothelial dysfunction]. *Pul'monologiya.* 2015; 25 (5): 561–565. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-561-565 (in Russian).
17. Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Shilova E.V. et al. [Clinical and functional features of arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2003; (9): 535–538 (in Russian).
18. Adasheva T.V., Zadionchenko V.S., Matsievich M.V. et al. [Arterial hypertension and COPD – a rational choice of therapy]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2006; (10): 795–800 (in Russian).
19. Light R.W., Chetty K.G., Stansbury D.W. Comparison of the effects of labetalol and hydrochlorothiazide on the ventilatory function of hypertensive patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1983; 75 (4): 109–114. DOI: 10.1016/0002-9343(83)90143-2.
20. Lipworth B.J., McDavitt D.G., Struthers A.D. Prior treatment with diuretic augments the hypokalemic and electrocardiographic effects of inhaled albuterol. *Am. J. Med.* 1989; 86 (6): 653–657. DOI: 10.1016/0002-9343(89)90438-5.
21. Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J. Hypertens.* 2000; 18 (10): 1465–1475. DOI: 10.1097/00004872-200018100-00015.
22. Marre M., Puig J.G., Kokot F. et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type2 diabetes: the NESTOR study. *J. Hypertens.* 2004; 22 (8): 1613–1622. DOI: 10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09.
23. Peters R., Beckett N., Fagard R. et al. Increased pulse pressure linked to dementia: further results from the Hypertension in the Very Elderly Trial – HYVET. *J. Hypertens.* 2013; 31 (9): 1868–1875. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283622cc6.
24. Juaqueto D.C., Schini V.B., Vanhoutte P.M. Indapamide potentiates the endothelium-dependent production of cyclic guanosine monophosphate by bradykinin in the canine femoral artery. *Am. Heart J.* 1991; 122 (4, Pt 2): 1204–1209. DOI: 10.1016/0002-8703(91)90940-J.
25. Nekrutchenko L.A., Agafonov A.V., Lykova D.A. [Endothelial dysfunction and opportunities of its correction by indapamid retard in elder hypertensives]. *Arterial'naya gipertenziya.* 2004; 10 (1): 53–56. DOI: 10.18705/1607-419X-2004-10-1-53-56 (in Russian).
26. Schini V.B., Dewey J., Vanhoutte P.M. Effects of indapamide on endothelium-dependent relaxations in isolated canine femoral arteries. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65 (17): 6H–10H. DOI: 10.1016/0002-9149(90)90336-Y.

Received: March 21, 2020

Импульсная осциллометрия в диагностике нарушений механики дыхания при хронической обструктивной болезни легких

О.И.Савушкина¹, А.В.Черняк^{2,3}, Е.В.Крюков¹, А.А.Зайцев¹, Г.В.Неклюдова², Т.Л.Пашкова²

1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации: 105094, Москва, Госпитальная пл., 3;

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

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

Информация об авторах

Савушкина Ольга Игоревна — к. б. н., заведующая отделением исследований функции внешнего дыхания Центра функционально-диагностических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-38-61; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru (SPIN-код: 2988-8700; Author ID: 964904; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>)

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»; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Крюков Евгений Владимирович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, начальник Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-03-65; e-mail: evgeniy.md@mail.ru (SPIN-код: 3900-3441; Author ID: 879052; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>)

Зайцев Андрей Алексеевич — д. м. н., главный пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-10-47; e-mail: a-zaitcev@yandex.ru (SPIN-код: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

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; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova_gala@mail.ru (SPIN-код: 8956-9125; Author ID: 394036; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

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

Резюме

Импульсная осциллометрия (ИОМ) является инновационным методом диагностики механики дыхания. Однако остается много неизученных и спорных вопросов, касающихся изменений параметров ИОМ, в частности, при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Целью исследования явилось сравнение ИОМ с традиционными легочными функциональными методами и изучение ее возможностей при диагностике нарушений механики дыхания у больных ХОБЛ. **Материалы и методы.** Проведено поперечное когортное исследование, в которое были включены пациенты с ХОБЛ ($n = 146$: 137 (94 %) мужчин, 9 (6 %) женщин; средний возраст — 65 ± 9 лет) из 2 медицинских учреждений Москвы — Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации и Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства. Больные были разделены на 4 группы в зависимости от степени тяжести ХОБЛ согласно критериям Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* — GOLD): I стадия диагностирована у 8 пациентов, II — у 43, III — у 54, IV — у 41. Проанализированы параметры ИОМ (резистивного сопротивления на частоте осцилляций 5 Гц (R_{rs5}) и 20 Гц (R_{rs20}), ($R_{rs5} - R_{rs20}$), реактивного сопротивления на частоте осцилляций 5 Гц (X_{rs5}), площадь реактанта (A_x), резонансная частота (f_{res}); спирометрии — объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и ОФВ₁ / ФЖЕЛ; бодиплетизмографии (общая емкость легких, внутригрудной объем газа, остаточный объем легких, общее сопротивление дыхательных путей), диффузионной способности легких. **Результаты.** Параметры ИОМ (R_{rs5} , $R_{rs5} - R_{rs20}$, A_x , ΔX_{rs5} и f_{res}) прогрессивно увеличивались с I по IV стадию (GOLD) обструкции дыхательных путей, тогда как статистически значимых изменений параметра R_{rs20} не выявлено. Между параметрами традиционных методов исследований механики дыхания и ИОМ наблюдались преимущественно умеренные и сильные корреляционные связи. **Заключение.** ИОМ может быть использована в качестве альтернативного метода оценки механики дыхания при ХОБЛ.

Ключевые слова: импульсная осциллометрия, вентиляционные нарушения, хроническая обструктивная болезнь легких, спирометрия, бодиплетизмография, легочные функциональные тесты.

Для цитирования: Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В., Зайцев А.А., Неклюдова Г.В., Пашкова Т.Л. Импульсная осциллометрия в диагностике нарушений механики дыхания при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 285–294. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-285-294

Impulse oscillometry in the diagnosis of respiratory mechanics defects in chronic obstructive pulmonary disease

Olga I. Savushkina¹, Aleksandr V. Chernyak^{2,3}, Evgeniy V. Kryukov¹, Andrey A. Zaytsev¹, Galina V. Neklyudova², Tat'yana L. Pashkova²

- 1 – Academician N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia: Hospital'naya pl. 3, Moscow, 105229, Russia;
- 2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;
- 3 – D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

Author information

Ol'ga I. Savushkina, Candidate of Biology, Head of Department of Lung Function Testing, Center of Functional Diagnostic Investigations, Academician N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia; tel.: (499) 263-38-61; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru (SPIN: 2988-8700; Author ID: 964904; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>)

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 (SPIN: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Evgeniy V. Kryukov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Academician N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia; tel.: (499) 263-03-65; e-mail: evgeniy.md@mail.ru (SPIN: 3900-3441; Author ID: 879052; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>)

Andrey A. Zaytsev, Doctor of Medicine, Chief Pulmonologist, Academician N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia; tel.: (499) 263-10-47; e-mail: a-zaitsev@yandex.ru (SPIN: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Galina V. Neklyudova, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova_gala@mail.ru (SPIN: 8956-9125; Author ID: 394036; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

Tatyana L. Pashkova, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: tanya.pashkova.33@mail.ru

Abstract

Impulse oscillometry (IO) is an innovative method of diagnosing respiratory mechanics. However, there are many unexplored and contentious issues concerning changes in IO parameters, particularly in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **The aim** of the study was to compare IO with traditional pulmonary functional methods and to study its possibilities for diagnostics of respiratory mechanics disorders in patients with COPD. **Methods.** A cross-sectional cohort study was carried out, which included patients with COPD ($n = 146$: 137 (94%) men, 9 (6%) women; average age – 65 ± 9 years) from 2 medical institutions of Moscow – Acad. N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense and Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia. Patients were divided into 4 groups depending on the severity of COPD according to the criteria of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): stage I was diagnosed in 8 patients, stage II – in 43, III – in 54, IV – in 41. The parameters of IO (resistive resistance at an oscillation frequency of 5 Hz (R_{rs5}) and 20 Hz (R_{rs20}), ($R_{rs5} - R_{rs20}$), reactive resistance at an oscillation frequency of 5 Hz (X_{rs5}), area of reaction (A_x), resonance frequency (f_{res}) are analyzed; spirometry – forced expiratory volume in the 1st second (FEV_1), forced vital capacity (FVC) and FEV_1/FVC ; Body plethysmography (total lung capacity, intrathoracic gas volume, residual volume, total respiratory resistance), lung diffusion capacity. **Results.** The parameters of IO (R_{rs5} , $R_{rs5} - R_{rs20}$, A_x , ΔX_{rs5} , and f_{res}) progressively increased from stage I to stage IV (GOLD) of airway obstruction, while statistically significant changes of R_{rs20} were not detected. The parameters of the traditional methods of investigation of respiratory mechanics and IO were mainly moderately and strongly correlated. **Conclusion.** IO can be used as an alternative method for assessing respiratory mechanics in COPD.

Key words: impulse oscillometry, ventilation disorders, chronic obstructive pulmonary disease, spirometry, Body plethysmography, pulmonary functional tests.

For citation: Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kryukov E.V., Zaytsev A.A., Neklyudova G.V., Pashkova T.L. Impulse oscillometry in the diagnosis of respiratory mechanics defects in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2020; 30 (3): 285–294 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-285-294

В настоящее время хронические заболевания органов дыхания представляют глобальную медико-социальную и экономическую проблему во всех промышленно развитых странах.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется высокой распространенностью, достигающей среди взрослого населения развитых стран $\geq 15\%$ [1–3]. В России официальная статистика учитывает порядка 3 млн больных ХОБЛ, однако данные отдельных эпидемиологических исследований свидетельствуют о широкой распространенности данного заболевания и по мнению ряда авторов, реальное число больных ХОБЛ в Российской Федерации достигает 16 млн [2]. Также по данным Всемирной организации здравоохранения ХОБЛ является 3-й причиной смерти в мире (среди населения стран со средним и высоким уровнем дохода), при этом ежегодно от данного заболевания умирают > 3 млн больных. Однако мнение экспертного сообщества свидетельствует о том, что к 2020 г. общемировая распространенность ХОБЛ переместится с 12-го места на 5-е, а смертность от этого заболевания к 2030 г. удвоится [1–2].

Важно, что подавляющее число наблюдаемых пациентов страдают ХОБЛ тяжелого течения, что

свидетельствует о недооценке заболевания как врачами, так и пациентами [1–3], поэтому весьма актуально изучение возможностей низкочастотных неинвазивных методов оценки легочной вентиляции.

Основным патофизиологическим нарушением у больных ХОБЛ является экспираторное ограничение воздушного потока (обструкция дыхательных путей – ДП), основу которого составляют как обратимые, так и необратимые компоненты. К необратимым относятся фиброз и сужение просвета ДП, потеря эластической тяги легких вследствие альвеолярной деструкции и альвеолярной поддержки просвета малых ДП. К обратимым причинам относятся сокращение гладкой мускулатуры бронхов, воспаление, накопление слизи и экссудата плазмы в бронхах [2].

«Золотым стандартом» в выявлении обструктивного типа вентиляционных нарушений у больных ХОБЛ является спирометрия. В соответствии с российскими и международными рекомендациями для установления диагноза ХОБЛ необходимо подтвердить ограничение воздушного потока – снижение соотношения показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и форсированной жиз-

ненной емкости легких (ФЖЕЛ), а именно — $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ} < 0,7$ (после максимальной бронходилатации) [1–2]. При прогрессировании бронхиальной обструкции происходит дальнейшее снижение экспираторного потока, нарастание воздушных ловушек и гиперинфляции легких, что приводит к снижению ФЖЕЛ.

Для оценки выраженности эмфиземы необходимо исследовать структуру общей емкости легких (ОЕЛ) методом бодиплетизмографии и показатели диффузионной способности легких (ДСЛ) [2].

При этом существует ряд методических требований к проведению традиционных методов оценки механики дыхания [4, 5], в случае несоблюдения которых значительно снижается информативность полученных результатов. Так, необходимым условием проведения функциональных методов является корректное выполнение дыхательных маневров, при котором требуется хорошая кооперация пациента с медицинским персоналом. Кроме того, бодиплетизмография является довольно трудоемким и дорогостоящим исследованием.

Наряду с уже существующими методами для диагностики нарушений функции бронхолегочной системы *E. Müller* и *J. Vogel* (1981) предложена к использованию импульсная осциллометрия (ИОМ), представляющая собой неинвазивный метод оценки легочной вентиляции (механики) с помощью определения дыхательного (респираторного) импеданса (общего дыхательного сопротивления) и составляющих его параметров, при этом не требуется выполнения форсированных дыхательных маневров, активного участия пациента и его сотрудничества с персоналом, что является большим преимуществом перед традиционными легочными функциональными тестами. Кроме того, причиной отклонения одного из параметров ИОМ от нормы, а именно — реактивного сопротивления (реактанса — X_{rs}), является изменение эластических свойств легочной ткани и ее инерционности. Снижение реактанса на частоте осцилляций 5 Гц (X_{rs5}) обусловлено состояниями, при которых снижается эластичность легких (легочный фиброз и гиперинфляция). Снижение X_{rs5} выявлено у некоторых больных ХОБЛ при отсутствии отклонений от нормы показателей спирометрии, что, возможно, позволит использовать ИОМ для ранней диагностики данного заболевания [6].

Вместе с тем ИОМ пока еще не является рутинной методикой, применяемой в клинической практике для оценки механики дыхания. Несмотря на всю простоту получения количественных величин параметров дыхательного импеданса, при интерпретации результатов исследования требуются дальнейшее изучение и обоснование, для чего изменения параметров ИОМ при различной легочной патологии и выраженности вентиляционных нарушений сравниваются с параметрами традиционно используемых для оценки легочной вентиляции функциональных методов — спирометрии и бодиплетизмографии.

При этом остается много неизученных и спорных вопросов, касающихся изменений параметров ИОМ, в частности, при разной степени выраженности вентиляционных нарушений у больных ХОБЛ.

Таким образом, целью данной работы явилось сравнение ИОМ с традиционными легочными функциональными методами и изучение ее возможностей в диагностике нарушений механики дыхания у больных ХОБЛ.

Материалы и методы

Проведено поперечное когортное исследование, в которое были включены больные ХОБЛ ($n = 146$: 137 (94 %) мужчин, 9 (6 %) женщин; средний возраст 65 ± 9 лет) — пациенты 2 медицинских учреждений Москвы — Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации и Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства. Курящие или бывшие курильщики составляли 94 % (57 и 37 % соответственно), некурящие — 6 %.

В работе использованы традиционные легочные функциональные методы (спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест) и ИОМ. Исследования проводились на установках *Master Screen Body*, *Master Screen PFT PRO* и *Master Screen IOS* (Viasys Healthcare, Германия). Спирометрия, бодиплетизмография и диффузионный тест выполнены с соблюдением стандартов качества исследований Американского торакального (*American Thoracic Society* — ATS) и Европейского респираторного (*European Respiratory Society* — ERS) обществ [7–9]. Импульсная осциллометрия проводилась на основании рекомендаций *H.J. Smith et al.* [10]. ДСЛ оценивалась по монооксиду углерода (DL_{CO}) методом однократного вдоха с задержкой дыхания [9]. При исследовании использовалась газовая смесь ($\text{CO} - 0,3 \%$, гелий — 10,0 %, остальное — синтетический воздух).

По результатам исследования проведен анализ следующих показателей:

- спирометрии: ФЖЕЛ, ОФВ_1 , $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$, $\text{ОФВ}_1 / \text{жизненной емкости легких (ЖЕЛ)}$, средней объемной скорости на участке кривой поток—объем форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ (СОС_{25-75});
- статических легочных объемов и емкостей: ЖЕЛ, емкости вдоха ($E_{\text{вд.}}$), резервного объема выдоха ($\text{РО}_{\text{выд.}}$), общей емкости легких (ОЕЛ), остаточного объема легких (ООЛ) и его доли в ОЕЛ ($\text{ООЛ} / \text{ОЕЛ}$), внутригрудного объема газа (ВГО);
- показателей бронхиального сопротивления — общего бронхиального сопротивления ($R_{\text{авобщ.}}$), бронхиального сопротивления на выдохе ($R_{\text{аввыд.}}$), на вдохе ($R_{\text{аввд.}}$) и между потоками 0,5 л / с на вдохе и выдохе ($R_{\text{ав05}}$), которое отражает прежде всего проходимость центральных ДП [5];

- показателей ДСЛ – DL_{CO} и отношение DL_{CO} к альвеолярному объему (V_a) – K_{CO} .
- показателей ИОМ – дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц (Z_{rs5}); резистивного (фрикционного) компонента дыхательного импеданса (резистивного сопротивления, или резистанса) при частоте осцилляций 5 и 20 Гц (R_{rs5} и RR_{rs20} соответственно); реактивного компонента дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц (реактивного сопротивления, или реактанса – X_{rs5}), величина которого оценивалась по абсолютной разнице (сдвигу) между его должным и измеренным значениями ($\Delta X_{rs5} = X_{rs5\text{долж.}} - X_{rs5}$); частотной зависимости R_{rs} – относительной, которая рассчитывалась двумя способами – $(R_{rs5} - R_{rs20}) / R_{rs5} \times 100 \%$ и $(R_{rs5} - R_{rs20}) / R_{rs20} \times 100 \%$, и абсолютной, которая рассчитывалась как разница R_{rs5} и R_{rs20} , т. е. $D(R_{rs}) = R_{rs5} - R_{rs20}$; резонансной частоты (f_{res}); площади реактанса (A_x); когерентности при частоте осцилляций 5 Гц ($Co5$).

Границы нормы, а также градации отклонений от нормы показателей внешнего дыхания оценивались с учетом требований ATS и ERS [11], а также рекомендаций Российского респираторного общества [12] и Руководства по клинической физиологии дыхания (под ред. Л.Л.Шика, Н.Н.Канаева) [13]. За верхнюю границу нормы ООЛ и ВГО принималась величина, равная 140 %_{долж.} [5]. Показатель ООЛ / ОЕЛ > 120 %_{долж.} считался повышенным.

Отклонения от нормы параметров ИОМ оценивались с помощью классического алгоритма – по изменению базовых показателей R_{rs5} и X_{rs5} . Выделены 4 стадии вентиляционных нарушений, диагностируемых с помощью ИОМ:

- I – легкая;
- II – умеренная;
- III – тяжелая;
- IV – крайне тяжелая [14].

Степень тяжести ограничения воздушного потока оценивалась по показателю $ОФВ_1$ после максимальной бронходилатации в соответствии с международными рекомендациями по диагностике и ведению больных ХОБЛ – Глобальной стратегией диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) следующим образом:

- ≥ 80 %_{долж.} – легкие нарушения (GOLD I);
- 50–79 %_{долж.} – умеренные (GOLD II);
- 30–49 %_{долж.} – тяжелые (GOLD III);
- < 30 %_{долж.} – крайне тяжелые (GOLD IV) [1].

Статистическая обработка результатов выполнена методами описательной статистики с применением прикладного пакета программ *Statistica 10.0*. Описательная статистика для числового показателя представлена размером выборки (n), средним значением (M), стандартным отклонением (SD). Для оценки различий между параметрами механики дыхания в зависимости от степени обструктивных нарушений (стадии GOLD I–IV) проводился статистический анализ с помощью рангового критерия Крускала–

Уоллиса с последующим парным сравнением групп с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение качественных переменных проводилось с помощью критерия согласия Пирсона χ^2 . Корреляционный анализ выполнялся с использованием ранговой корреляции Спирмена. Величина уровня статистической значимости p принята равной 0,05.

Результаты и обсуждение

Пациенты ($n = 146$), принявшие участие в исследовании, разделены на 4 группы в зависимости от степени тяжести ХОБЛ в соответствии с критериями GOLD:

- 1-я группа ($n = 8$) – I стадия (GOLD I);
- 2-я группа ($n = 43$) – II стадия (GOLD II);
- 3-я группа ($n = 54$) – III стадия (GOLD III);
- 4-я группа ($n = 41$) – IV стадия (GOLD IV).

Характеристика пациентов, а также значения показателей механики дыхания, ДСЛ и ИОМ всей группы в целом, а также в зависимости от степени тяжести ХОБЛ представлены в табл. 1.

По результатам анализа данных табл. 1 показано, что у больных ХОБЛ в среднем по группе выявлено снижение $ОФВ_1$ тяжелой степени выраженности при снижении $ОФВ_1$ / ЖЕЛ, $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ, $СОС_{25-75}$, сохранении в пределах нормальных значений показателей ЖЕЛ и увеличении ОЕЛ, что позволяет диагностировать обструктивный тип вентиляционных нарушений. Кроме того, отмечено увеличение показателей ВГО, ООЛ, отношения ООЛ / ОЕЛ, $R_{aw\text{общ.}}$, $R_{aw\text{вдл.}}$, $R_{aw\text{вд.}}$ и $R_{aw0,5}$, снижение показателей DL_{CO} и K_{CO} .

По данным ИОМ, в среднем по группе отмечено увеличение показателя R_{rs5} . Кроме того, выявлены патологическая частотная зависимость R_{rs} , снижение X_{rs5} (увеличение ΔX_{rs5}), увеличение A_x , f_{res} , тогда как показатель R_{rs20} находился в пределах нормальных значений. Это объясняется тем, что R_{rs20} отражает состояние проксимального отдела ДП, в то время как при ХОБЛ изменения затрагивают в большей степени мелкие ДП. Полученные результаты согласуются с данными *T.Piorunek et al.* [15]. В пределах нормальных значений находился и показатель $Co5$, что указывает на отсутствие патологической неоднородности механических свойств аппарата вентиляции [5].

Отклонения от нормы базовых показателей R_{rs5} и X_{rs5} выявлены в 86 % случаев (у 23 (16 %) пациентов – I степени; у 23 (16 %) – II степени; у 25 (17 %) – III степени; у 54 (37 %) – IV степени тяжести). У 21 (14 %) больного базовые показатели R_{rs5} и X_{rs5} оставались в пределах нормальных значений.

Таким образом, вентиляционные нарушения методом ИОМ выявлены у 86 % больных ХОБЛ.

Также по результатам анализа данных табл. 1 в зависимости от стадии ХОБЛ показано, что степень изменения легочных объемов, бронхиального сопротивления, ДСЛ увеличивалась по мере прогрессирования обструктивных нарушений вентиляции, оцениваемых по $ОФВ_1$, и не зависела от возраста

пациентов — статистически значимых различий по возрасту между группами не выявлено ($p = 0,13$), как и статистически значимых различий между группа-

ми по росту ($p = 0,12$), соотношению мужчин и женщин ($p > 0,05$), отношению к курению (некурящие / курящие / бросившие курить) ($p > 0,05$), тогда как

Таблица 1
Характеристика пациентов, показатели механики дыхания, диффузионной способности легких и импульсной осциллометрии пациентов всех групп в целом и в зависимости от степени тяжести хронической обструктивной болезни легких

Table 1
Patient characteristics, respiratory mechanics, pulmonary diffusivity, and impulse oscillometry in all groups of patients in general and depending on the severity of chronic obstructive pulmonary disease

Показатель	Стадия ХОБЛ по GOLD					Критерий Крускала–Уоллиса, p
	I–IV	I	II	III	IV	
Число больных, n	146	8	43	54	41	
Возраст, годы	65 ± 9	64 ± 11	65 ± 9	67 ± 9	63 ± 9	0,1329
Пол:						
• мужской	137	7	39	50	41	
• женский	9	1	4	4	0	
Статус курения:						
• не курят	9	1	4	3	1	
• курят	83	5	27	28	23	
• экс-курильщики	54	2	12	23	17	
Рост, см	171 ± 7	172 ± 7	173 ± 7	170 ± 7	173 ± 7	0,1190
ИМТ, $\text{кг} / \text{м}^2$	$27,0 \pm 5,8$	$27,2 \pm 5,7$	$29,2 \pm 6,8$	$27,3 \pm 4,7$	$24,3 \pm 4,9^{**}$	0,0051
ЖЕЛ, %доп.	86 ± 18	114 ± 13	$97 \pm 15^*$	$83 \pm 15^{**}$	$73 \pm 14^{**}$	$< 0,0001$
ФЖЕЛ, %доп.	75 ± 19	108 ± 16	$88 \pm 16^*$	$69 \pm 12^{**}$	$62 \pm 13^{**}$	$< 0,0001$
ОФВ ₁ , %доп.	43 ± 19	87 ± 8	$61 \pm 8^*$	$38 \pm 6^{**}$	$24 \pm 4^{**}$	$< 0,0001$
ОФВ ₁ / ЖЕЛ, %	40 ± 13	59 ± 7	48 ± 9	$40 \pm 10^{**}$	$25 \pm 6^{**}$	$< 0,0001$
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	43 ± 13	64 ± 5	$55 \pm 9^*$	$39 \pm 8^{**}$	$31 \pm 8^{**}$	$< 0,0001$
СОС _{25–75} , %доп.	17 ± 12	42 ± 12	$26 \pm 10^*$	$14 \pm 5^{**}$	$8 \pm 2^{**}$	$< 0,0001$
ОЕЛ, %доп.	121 ± 19	116 ± 13	113 ± 16	117 ± 16	$136 \pm 19^{**}$	$< 0,0001$
ВГО, %доп.	155 ± 144	122 ± 25	125 ± 28	$148 \pm 29^{**}$	$200 \pm 39^{**}$	$< 0,0001$
$E_{\text{вд.}}$, %доп.	90 ± 23	118 ± 14	$106 \pm 15^*$	$86 \pm 17^{**}$	$68 \pm 17^{**}$	$< 0,0001$
$PO_{\text{вд.}}$, %доп.	77 ± 38	100 ± 58	73 ± 38	74 ± 35	81 ± 34	0,5106
ООЛ, %доп.	188 ± 59	132 ± 22	148 ± 34	$179 \pm 36^{**}$	$254 \pm 53^{**}$	$< 0,0001$
ООЛ / ОЕЛ, %доп.	144 ± 28	107 ± 13	$121 \pm 16^*$	$145 \pm 19^{**}$	$174 \pm 19^{**}$	$< 0,0001$
$R_{\text{авобщ.}}$, кПа·с/л	$0,74 \pm 0,37$	$0,36 \pm 0,26$	$0,49 \pm 0,23$	$0,86 \pm 0,33^{**}$	$0,91 \pm 0,38^{**}$	$< 0,0001$
$R_{\text{аввд.}}$, кПа·с/л	$1,42 \pm 1,3$	$0,48 \pm 0,40$	$0,68 \pm 0,38$	$1,46 \pm 0,75^{**}$	$2,35 \pm 1,90^{**}$	$< 0,0001$
$R_{\text{авад.}}$, кПа·с/л	$0,54 \pm 0,49$	$0,25 \pm 0,15$	$0,36 \pm 0,15$	$0,55 \pm 0,19^{**}$	$0,79 \pm 0,84^{**}$	$< 0,0001$
$R_{\text{ав0,5}}$, кПа·с/л	$0,37 \pm 0,14$	$0,29 \pm 0,10$	$0,30 \pm 0,11$	$0,42 \pm 0,14^{**}$	$0,41 \pm 0,13^{**}$	0,0003
DL_{CO} , %доп.	61 ± 21	71 ± 12	75 ± 17	$61 \pm 21^{**}$	$44 \pm 12^{**}$	$< 0,0001$
K_{CO} , %доп.	75 ± 29	73 ± 23	86 ± 23	81 ± 30	$54 \pm 24^{**}$	$< 0,0001$
R_{TS5} , %доп.	188 ± 69	121 ± 49	155 ± 55	$202 \pm 55^{**}$	$216 \pm 81^{**}$	$< 0,0001$
R_{TS20} , %доп.	115 ± 32	101 ± 31	110 ± 31	$121 \pm 27^{**}$	115 ± 37	0,0596
$(R_{\text{TS5}} - R_{\text{TS20}}) / R_{\text{TS5}}$, %	44 ± 13	24 ± 16	$36 \pm 11^*$	$47 \pm 10^{**}$	$53 \pm 8^{**}$	$< 0,0001$
$(R_{\text{TS5}} - R_{\text{TS20}}) / R_{\text{TS20}}$, %	90 ± 47	37 ± 33	$61 \pm 27^*$	$101 \pm 47^{**}$	$118 \pm 40^{**}$	$< 0,0001$
$(R_{\text{TS5}} - R_{\text{TS20}})$, кПа·с / л	$0,28 \pm 0,17$	$0,12 \pm 0,13$	$0,21 \pm 0,15^*$	$0,31 \pm 0,14^{**}$	$0,35 \pm 0,18^{**}$	$< 0,0001$
ΔX_{TS5} , кПа·с / л	$0,32 \pm 0,20$	$0,11 \pm 0,09$	$0,19 \pm 0,12^*$	$0,35 \pm 0,15^{**}$	$0,45 \pm 0,22^{**}$	$< 0,0001$
A_X , кПа / л	$2,83 \pm 2,11$	$0,95 \pm 1,26$	$1,84 \pm 1,29^*$	$3,40 \pm 1,65^{**}$	$3,5 \pm 2,8^{**}$	$< 0,0001$
Co5	$0,71 \pm 0,11$	$0,72 \pm 0,12$	$0,74 \pm 0,10$	$0,7 \pm 0,1$	$0,66 \pm 0,12^{**}$	0,0085
f_{res} , Гц	25 ± 6	16 ± 6	$22 \pm 5^*$	$27 \pm 4^{**}$	$29 \pm 5^{**}$	$< 0,0001$

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких; ДСЛ – диффузионная способность легких; ИОМ – импульсная осциллометрия; ИМТ – индекс массы тела; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СОС_{25–75} – средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ; ОЕЛ – общая емкость легких; ВГО – внутригрудной объем газа; $E_{\text{вд.}}$ – емкость вдоха; $PO_{\text{вд.}}$ – резервный объем выдоха; ООЛ – остаточный объем легких; $R_{\text{авобщ.}}$ – общее бронхиальное сопротивление дыхательных путей; $R_{\text{аввд.}}$, $R_{\text{авад.}}$ – бронхиальное сопротивление на выдохе и вдохе соответственно; $R_{\text{ав0,5}}$ – бронхиальное сопротивление между потоками 0,5 л / с на вдохе и выдохе; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; K_{CO} – отношение показателей DL_{CO} и альвеолярного объема; R_{TS5} , R_{TS20} – резистивный (фрикционный) компонент дыхательного импеданса (резистивного сопротивления, или резистанса) при частоте осцилляций 5 и 20 Гц соответственно; ΔX_{TS5} – реактивный компонент (реактивное сопротивление, или реактанс) дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц; A_X – площадь реактанса; Co5 – когерентность при частоте осцилляций 5 Гц; f_{res} – резонансная частота; при сравнении с больными ХОБЛ следующих стадий по GOLD: * – I ($p < 0,05$); ** – II ($p < 0,05$); *** – III ($p < 0,05$).
Note: in comparison with patients with chronic obstructive pulmonary disease of the following stages by GOLD: * – I ($p < 0,05$); ** – II ($p < 0,05$); *** – III ($p < 0,05$).

в 4-й группе отмечен достоверно более низкий показатель индекса массы тела ($p = 0,005$). Однако по мере нарастания обструкции у больных ХОБЛ снижалась ЖЕЛ (за счет снижения $E_{вд.}$, в то время как $RO_{вд.}$ изменялся статистически незначимо), увеличивались степень гиперинфляции (возрастал ВГО) и объем воздушных ловушек (возрастали показатели ООЛ и ООЛ / ОЕЛ). Параметр $ОФВ_1$ статистически значимо коррелировал с ЖЕЛ, ОЕЛ, ВГО, ООЛ и ООЛ / ОЕЛ (r составил $-0,649$; $-0,382$; $-0,632$; $-0,690$ и $-0,803$ соответственно; $p < 0,001$). Изменения $E_{вд.}$ в зависимости от ВГО и ВГО в зависимости от величины $ОФВ_1$ у больных ХОБЛ представлены на рис. 1 и 2 соответственно.

Таким образом, степень измерения параметров ИОМ также отражает выраженность вентиляционных нарушений, диагностированных с помощью спирометрии, что согласуется с результатами исследования Л.Д.Кириюхиной и соавт. [16].

Так, в группе с легкой степенью обструкции статистические легочные объемы и ФЖЕЛ сохранялись в пределах нормальных значений. Показатели $R_{aw_{общ.}}$ и $R_{aw_{вд.}}$ были умеренно увеличены, $R_{aw_{0,5}}$ и $R_{aw_{вд.}}$ оставались в пределах нормальных значений. Показатели DL_{CO} и K_{CO} были снижены. По данным ИОМ выявлены патологическая частотная зависимость R_{rs} , увеличение A_x и f_{res} . Показатели R_{rs} и ΔX_{rs} в среднем по группе оставались в пределах нормальных значений, однако их отклонения от нормы установлены в 25 % случаев – у 1 (12,5 %) пациента – I степени, еще у 1 (12,5 %) – III степени тяжести, что согласуется с данными, полученными в предыдущем исследовании [17]. У 5 (75 %) пациентов базовые показатели R_{rs} и X_{rs} оставались в пределах нормальных значений.

Таким образом, показано, что ИОМ обладает низкой информативностью в диагностике вентиляционных нарушений легкой степени. На результаты также могло оказать влияние небольшое число выборки пациентов с легкой обструкцией (GOLD I).

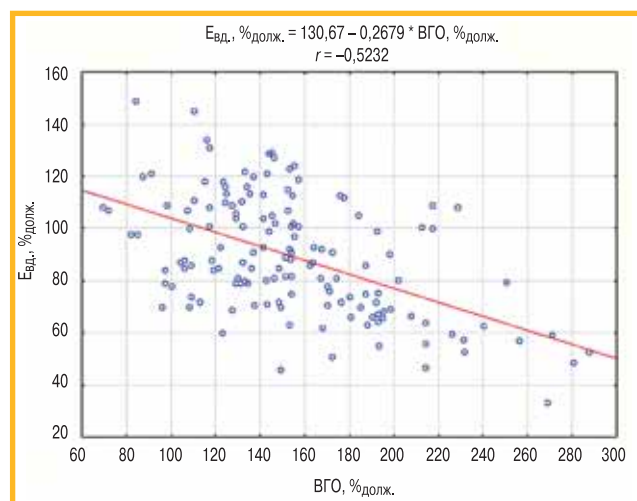


Рис. 1. Изменение емкости вдоха у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от внутригрудного объема газа

Примечание: $E_{вд.}$ – емкость вдоха; ВГО – внутригрудной объем газа.

Figure 1. Changes in respiratory capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease as a function of intrathoracic gas volume

В группе с умеренной степенью обструкции (GOLD II) показатели ФЖЕЛ, ЖЕЛ, ОЕЛ, ВГО отмечены в пределах нормальных значений. Показатели ООЛ, ООЛ / ОЕЛ, $R_{aw_{общ.}}$, $R_{aw_{вд.}}$ и $R_{aw_{0,5}}$ были увеличены в большей степени по сравнению с таковыми при обструкции легкой степени. Показатель $R_{aw_{0,5}}$ оставался в пределах нормальных значений. Показатель DL_{CO} был снижен, K_{CO} составлял пределы нормальных значений. По данным ИОМ, как и в случае обструкции ДП легкой степени, выявлены патологическая частотная зависимость R_{rs} , увеличение A_x и f_{res} , а также R_{rs} и ΔX_{rs} . Увеличение ΔX_{rs} , т. е. снижение реактанса на частоте осцилляций 5 Гц, позволяет судить об изменениях эластических свойств легочной ткани и ее инерционности у больных ХОБЛ, начиная с умеренно выраженных обструктивных нарушений вентиляции. Отклонения от нормы базовых показателей R_{rs} и X_{rs} установлены в 68 % случаев:

- у 13 (30 %) пациентов – I степени;
- у 8 (19 %) – II степени;
- у 2 (5 %) – III степени;
- у 6 (14 %) – IV степени тяжести.

У 14 (32 %) больных ХОБЛ базовые показатели R_{rs} и X_{rs} оставались в пределах нормальных значений. В исследовании [18], в которое вошли только 40 % пациентов с ХОБЛ, показано, что при умеренной обструкции отклонения от нормы базовых показателей R_{rs} и X_{rs} отмечались в 57 % случаев.

В группе с тяжелой степенью обструкции (GOLD III) выявлено снижение ФЖЕЛ, увеличение ООЛ, ООЛ / ОЕЛ, ВГО. Показатели ОЕЛ и ЖЕЛ сохранялись в пределах нормальных значений. Показатели $R_{aw_{общ.}}$, $R_{aw_{вд.}}$, $R_{aw_{вд.}}$ и $R_{aw_{0,5}}$ были увеличены, DL_{CO} – снижен, K_{CO} находился в пределах нормальных значений. По данным ИОМ, как и в случае обструкции умеренной степени, выявлена патологическая частотная зависимость R_{rs} , увеличение A_x , f_{res} , R_{rs}

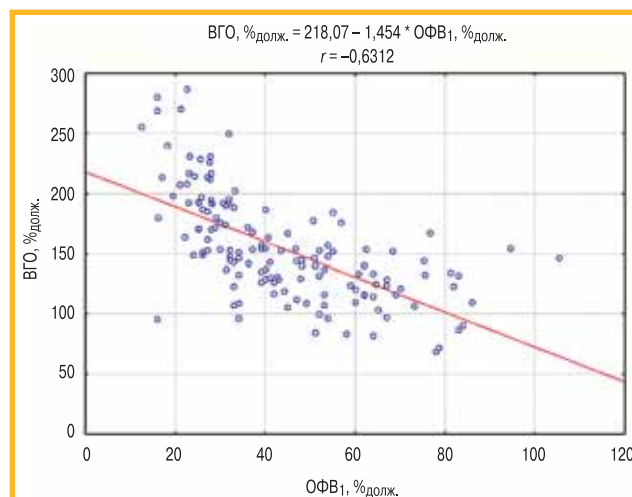


Рис. 2. Изменение внутригрудного объема газа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от объема форсированного выдоха за 1-ю секунду

Примечание: ВГО – внутригрудной объем газа; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Figure 2. Variation of intrathoracic gas volume in patients with chronic obstructive pulmonary disease as a function of the forced expiratory volume in the 1st second

и ΔX_{rs5} . Отклонения от нормы базовых показателей R_{rs5} и X_{rs5} выявлены в 98 % случаев:

- у 3 (6 %) пациентов – I степени;
- у 13 (24 %) – II степени;
- у 12 (22 %) – III степени;
- у 25 (46 %) – IV степени тяжести.

У 1 (2 %) пациента базовые показатели R_{rs5} и X_{rs5} оставались в пределах нормальных значений.

В группе с крайне тяжелой степенью обструкции (GOLD IV) выявлено снижение ФЖЕЛ, ЖЕЛ, увеличение ООЛ, ООЛ / ОЕЛ, ВГО и ОЕЛ. Показатели $R_{aw\text{общ.}}$, $R_{aw\text{выд.}}$, $R_{aw\text{бл.}}$ и $R_{aw0,5}$ были увеличены, DL_{CO} и K_{CO} – снижены. По данным ИОМ, как и в случае обструкции тяжелой степени, выявлена патологическая частотная зависимость R_{rs} . Отмечено увеличение A_x , f_{res} , R_{rs5} и ΔX_{rs5} . Отклонения от нормы базовых показателей R_{rs5} и X_{rs5} выявлены в 100 % случаев:

- у 6 (15 %) пациентов – I степени;
- у 2 (5 %) – II степени;
- у 10 (24 %) – III степени;
- у 23 (56 %) – IV степени тяжести.

Таким образом, с повышением степени тяжести обструкции (GOLD I–IV) выявлено прогрессивное увеличение показателей R_{rs5} , частотной зависимости R_{rs} , увеличение ΔX_{rs5} , A_x и f_{res} (см. табл. 1). При сравнении значений при ХОБЛ I и IV степени тяжести по GOLD установлено, что относительный прирост A_x и ΔX_{rs5} составил 268 % (с 0,95 до 3,50 кПа × л / с) и 309 % (с 0,11 до 0,45 кПа × л / с) соответственно, тогда как прирост R_{rs5} и $R_{rs5} - R_{rs20} - 69$ % (с 0,39 до 0,66 кПа × л / с) и 192 % (с 0,12 до 0,35 кПа × л / с) соответственно.

Полученные данные о динамике показателей ИОМ подтверждают таковые в работе *Xia Wei et al.* [19], по результатам которой показано, что ИОМ может использоваться как альтернативный метод оценки вентилиционной функции легких у пациентов с ХОБЛ, главным образом – с тяжелой и крайне тяжелой степенью обструкции ДП (GOLD III–IV). По мнению *L.Jarenbäck et al.* [20], при применении спирометрии в сочетании с ИОМ повышается чувствительность выявления ограничения воздушного потока у больных ХОБЛ.

В зависимости от степени тяжести снижения $ОФВ_1$ (GOLD I–IV) в 4 группах выявлены статистически значимые различия показателей ИОМ – Z_{rs5} , R_{rs5} , $(R_{rs5} - R_{rs20}) / R_{rs5}$, % (рис. 3), $(R_{rs5} - R_{rs20}) / R_{rs20}$, %, $R_{rs5} - R_{rs20}$, Δ_{rs5} , f_{res} и A_x . Между параметрами R_{rs20} и $Со5$ статистически значимых различий не выявлено. Отсутствие корреляции R_{rs20} с тяжестью обструктивных нарушений у пациентов с ХОБЛ (GOLD II–IV) продемонстрировано также в исследовании ECLIPSE ($n = 2\,054$) [21]. Значения R_{rs20} были одинаковыми при прогрессировании снижения показателей $ОФВ_1$ (0,29, 0,31, 0,31 кПа × л / с соответственно). В настоящем исследовании R_{rs20} в зависимости от стадии GOLD I–IV составили 0,28; 0,30; 0,33 и 0 кПа × л / с соответственно, тогда как показатели частотной зависимости R_{rs} пропорционально увеличивались с нарастанием ограничения воздушного

потока (GOLD I–IV) (см. табл. 1). Это свидетельствует о том, что главным определяющим фактором повышения сопротивления легких у больных ХОБЛ является патология мелких ДП. Степень нарушения механики дыхания по ИОМ статистически значимо ($p < 0,001$) менялась в зависимости от степени тяжести обструктивных нарушений, оцениваемых по $ОФВ_1$ (GOLD I–IV) (рис. 4).

Результаты корреляционного анализа показателей механики дыхания, ДСЛ и ИОМ по Спирмену у больных ХОБЛ представлены в табл. 2.

При корреляционном анализе показателей механики дыхания и ИОМ у больных с ХОБЛ были

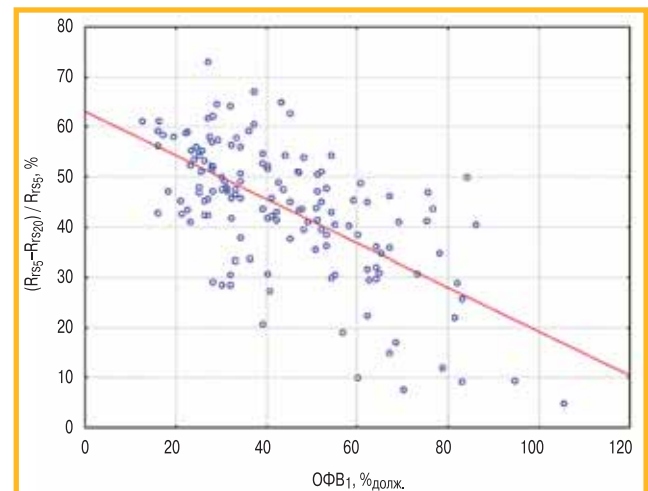


Рис. 3. Изменение показателей импульсной осциллометрии $(R_{rs5} - R_{rs20}) / R_{rs5}$ в зависимости от степени тяжести обструктивных нарушений, оцениваемых по объему форсированного выдоха за 1-ю секунду

Примечание: R_{rs5} , R_{rs20} – резистивный (фрикционный) компонент дыхательного импеданса (резистивного сопротивления, или резистанса) при частоте осцилляций 5 и 20 Гц соответственно; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Figure 3. Change in impulsive oscillometry $(R_{rs5} - R_{rs20}) / R_{rs5}$ depending on the degree of severity of obstructive disorders, estimated by the forced expiratory volume in 1st second

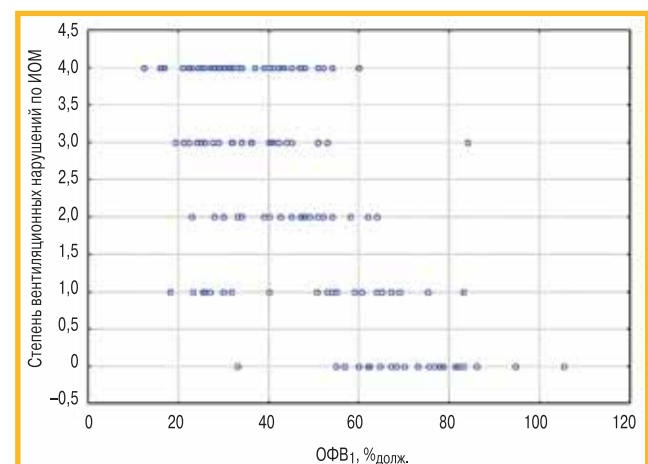


Рис. 4. Изменение степени нарушения механики дыхания, определяемой с помощью импульсной осциллометрии, в зависимости от степени тяжести обструктивных нарушений, оцениваемых по объему форсированного выдоха за 1-ю секунду

Примечание: $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИОМ – импульсная осциллометрия.

Figure 4. Change in the degree of respiratory mechanics disturbance, determined by impulse oscillometry, depending on the degree of severity of obstructive disorders, estimated by the forced expiratory volume in the 1st second

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа показателей механики дыхания, диффузионной способности легких и импульсной осциллометрии по Спирмену у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких ($n = 146$)

Table 2

Results of correlative analysis of respiratory mechanics, lung diffusivity, and impulsed Spirman oscillometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease ($n = 146$)

Показатель	R_{rs5} , %допж.	R_{rs20} , %допж.	$(R_{rs5} - R_{rs20})/R_{rs5}$, %	$(R_{rs5} - R_{rs20})/R_{rs20}$, %	$R_{rs5} - R_{rs20}$, кПа·с/л	ΔX_{rs5} , кПа·с/л	f_{res} , Гц	A_x , кПа/л	стадия ИОМ
ЖЕЛ, %допж.	-0,42	-0,23	-0,41	-0,40	-0,39	-0,47	-0,29	-0,33	-0,47
ФЖЕЛ, %допж.	-0,44	-0,25	-0,45	-0,45	-0,46	-0,52	-0,42	-0,46	-0,52
ОФВ ₁ , %допж.	-0,48	NS	-0,61	-0,60	-0,50	-0,62	-0,55	-0,35	-0,58
ОФВ ₁ / ЖЕЛ, %	-0,27	NS	-0,41	-0,36	-0,27	-0,36	-0,45	-0,37	-0,32
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	-0,32	NS	-0,45	-0,49	-0,36	-0,47	-0,48	-0,21	-0,44
ОЕЛ, %допж.	NS	-0,18	0,26	0,24	NS	0,23	0,32	NS	NS
ООЛ, %допж.	0,19	NS	0,45	0,43	0,22	0,45	0,43	NS	0,33
ВГО, %допж.	NS	NS	0,39	0,36	0,17	0,37	0,41	NS	0,26
$R_{aw\text{общ}}$, кПа·с/л	0,61	0,32	0,62	0,64	0,68	0,71	0,57	0,66	0,70
$R_{aw0,5}$, кПа·с/л*	0,48	0,34	0,44	0,46	0,52	0,54	0,36	0,56	0,52
DL_{CO} , %допж.	NS	NS	-0,29	-0,27	NS	-0,29	-0,26	NS	-0,24

Примечание: ИОМ – импульсная осциллометрия; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ВГО – внутригрудной объем газа; $R_{aw\text{общ}}$ – общее бронхиальное сопротивление дыхательных путей; $R_{aw\text{выд}}$, $R_{aw\text{вд}}$ – бронхиальное сопротивление на выдохе и вдохе соответственно; $R_{aw0,5}$ – бронхиальное сопротивление между потоками 0,5 л / с на вдохе и выдохе; R_{rs5} , R_{rs20} – резистивный (фрикционный) компонент дыхательного импеданса (резистивного сопротивления, или резистанса) при частоте осцилляций 5 и 20 Гц соответственно; ΔX_{rs5} – реактивный компонент (реактивное сопротивление, или реактанс) дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц; A_x – площадь реактанса; $Co5$ – когерентность при частоте осцилляций 5 Гц; f_{res} – резонансная частота; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; NS – достоверных корреляционных связей не выявлено; * – показатели бронхиального сопротивления между потоками 0,5 л / с на вдохе и выдохе ($R_{aw0,5}$) доступны только у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких ($n = 93$).

Note: NS, no significant correlation was found; *, bronchial resistance indices between 0.5 l/s flows on inhalation and exhalation ($R_{aw0,5}$) are available only in patients with chronic obstructive pulmonary disease ($n = 93$).

выявлены следующие статистически значимые взаимосвязи:

- показатель $R_{aw\text{общ}}$ находился в сильной прямой корреляционной зависимости с ΔX_{rs5} и стадией вентиляционных нарушений по ИОМ, в умеренной (ближе к сильной) прямой корреляционной зависимости с R_{rs5} , относительными и абсолютными частотными зависимостями от R_{rs} , f_{res} и A_x ;
- показатель $R_{aw0,5}$ находился в умеренной прямой корреляционной зависимости со всеми изучаемыми параметрами ИОМ;
- параметры ОФВ₁ и ФЖЕЛ находились в умеренной обратной корреляционной зависимости со всеми изучаемыми параметрами ИОМ, за исключением показателя R_{rs20} , с которым выявлена слабая обратная корреляционная связь с ФЖЕЛ;
- параметр ЖЕЛ находился в умеренной обратной корреляционной зависимости с параметрами ИОМ, за исключением R_{rs20} и f_{res} , с которыми выявлена слабая обратная корреляционная связь;
- отмечены умеренные обратные корреляционные связи показателей ОФВ₁ / ЖЕЛ и ОФВ₁ / ФЖЕЛ с относительными частотными зависимостями от R_{rs} , ΔX_{rs5} , f_{res} , A_x , стадией вентиляционных нарушений по ИОМ, ОФВ₁ / ФЖЕЛ – с R_{rs5} и абсолютной частотной зависимостью R_{rs} , ОФВ₁ / ЖЕЛ – с A_x ;
- отмечены слабая обратная корреляционная зависимость ОЕЛ с R_{rs20} и слабые прямые корреляционные связи с относительными частотными зависимостями от R_{rs} , ΔX_{rs5} и f_{res} ;
- отмечены умеренные прямые корреляционные связи показателей статических легочных объемов (ООЛ и ВГО) с относительными частотными

зависимостями R_{rs} , ΔX_{rs5} и f_{res} , ООЛ – со стадией вентиляционных нарушений по ИОМ.

Выявлены слабые обратные корреляционные связи между показателями DL_{CO} и относительными частотными зависимостями R_{rs} , ΔX_{rs5} , f_{res} и стадией вентиляционных нарушений по ИОМ (см. табл. 2).

Аналогичные корреляционные связи между параметрами ИОМ и традиционными методами оценки механики дыхания у больных ХОБЛ выявлены также в работе Xia Wei et al. [19].

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- ИОМ может быть использована как альтернативный метод оценки вентиляционной функции легких у больных ХОБЛ при ОФВ₁ < 50 %допж.;
- ИОМ обладает низкой информативностью при диагностике вентиляционных нарушений легкой степени у больных ХОБЛ (ОФВ₁ > 80 %допж.) (GOLD I), частота выявления которых при использовании базового алгоритма интерпретации показателей составила 25 %;
- степень изменения параметров ИОМ отражает выраженность вентиляционных нарушений, установленных с помощью спирометрического исследования;
- на изменения параметров ИОМ у больных ХОБЛ оказывает влияние прежде всего величина бронхиального сопротивления ДП.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. This study was not sponsored.

Список сокращений

ВГО — внутригрудной объем газа
 ДП — дыхательные пути
 ДСЛ — диффузионная способность легких
 $E_{\text{вд.}}$ — емкость вдоха
 ЖЕЛ — жизненная емкость легких
 ИМТ — индекс массы тела
 ИОМ — импульсная осциллометрия
 ОЕЛ — общая емкость легких
 ООЛ — остаточный объем легких
 ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 $PO_{\text{выд.}}$ — резервный объем выдоха
 $СОС_{25-75}$ — средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ
 ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких
 ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
 A_x — площадь реактанта
 Co_5 — когерентность при частоте осцилляций 5 Гц
 DL_{CO} — диффузионная способность легких по монооксиду углерода
 f_{res} — резонансная частота
 GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) — Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких
 K_{CO} — отношение показателей DL_{CO} и альвеолярного объема
 $R_{aw0.5}$ — бронхиальное сопротивление между потоками 0,5 л/с на вдохе и выдохе
 $R_{aw\text{выд.}}$, $R_{aw\text{вд.}}$ — бронхиальное сопротивление на выдохе и вдохе соответственно
 $R_{aw\text{общ.}}$ — общее бронхиальное сопротивление дыхательных путей
 R_{rs5} , R_{rs20} — резистивный (фрикционный) компонент дыхательного импеданса (резистивного сопротивления, или резистанса) при частоте осцилляций 5 и 20 Гц соответственно
 Z_{rs5} — дыхательный импеданс при частоте осцилляций 5 Гц
 ΔX_{rs5} — реактивный компонент (реактивное сопротивление, или реактанс) дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц

Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
- Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации. Российское респираторное общество; 2016. Доступно на: <https://spulmo.ru>
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач*. 2009; (10): 45–49.
- Стручков П.В., Дроздов Д.В., Лукина О.Ф. Спирометрия: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
- Савушкина О.И., Черняк А.В., ред. Легочные функциональные тесты: от теории к практике: Руководство для врачей. М.: Стром; 2017.
- Brashier B., Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe*. 2015; 11 (1): 57–65. DOI: 10.1183/20734735.020514.
- Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
- 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.
- 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.
- Smith H.J., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur. Respir. Mon.* 2005; 31: 72–105.
- Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014; (6): 11–23. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
- Шик Л.Л., Канаев Н.Н., ред. Руководство по клинической физиологии дыхания. Ленинград: Медицина; 1980.
- Winkler J., Hagert-Winkler A., Wirtz H., Hoheisel G. Die moderne impulsoszillometrie im spektrum lungenfunktioneller messmethoden. *Pneumologie*. 2009; 63 (8): 461–469. DOI: 10.1055/s-0029-1214938 (in German).
- Piorunek T., Kostrzewska M., Cofta S. et al. Impulse oscillometry in the diagnosis of airway resistance in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 838: 47–52. DOI: 10.1007/5584_2014_49.
- Кирюхина Л.Д., Аганезова Е.С., Каменева М.Ю., Яковлева Н.Г. Диагностика нарушений механики дыхания у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких с помощью импульсной осциллометрии. *Болезни органов дыхания*. 2005; (2): 9–13.
- Савушкина О.И., Черняк А.В., Каменева М.Ю. и др. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике обструкции дыхательных путей легкой степени выраженности. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 391–398. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-391-398.
- Савушкина О.И., Черняк А.В., Каменева М.Ю. и др. Диагностика обструкции дыхательных путей умеренной степени выраженности методом импульсной осциллометрии. *Медицинский алфавит*. 2018; 3 (25 (362)): 40–44.
- Wei X., Shi Z., Cui Y. et al. Impulse oscillometry system as an alternative diagnostic method for chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine* (Baltimore). 2017; 96 (46): e8543. DOI: 10.1097/MD.00000000000008543.
- Jarenbäck L., Ankerst J., Bjermer L., Tufvesson E. Flow-volume parameters in COPD related to extended measurements of lung volume, diffusion, and resistance. *Pulm. Med.* 2013; 2013: 782052. DOI: 10.1155/2013/782052.

21. Crim C., Celli B., Edwards L.D. et al. Respiratory system impedance with impulse oscillometry in healthy and COPD subjects: ECLIPSE baseline results. *Respir. Med.* 2011; 105 (7): 1069–1078. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.01.010.

Поступила 30.01.19

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
2. [Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Federal guidelines of Russian Respiratory Society; 2016]. Available at: <https://spulmo.ru> (in Russian).
3. Sinopal'nikov A.I., Zaytsev A.A. [Contemporary view on pharmacotherapy of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Lechashchiy vrach.* 2009; (10): 45–49 (in Russian).
4. Struchkov P.V., Drozdov D.V., Lukina O.F. [Spirometry: Doctor's manual]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (in Russian).
5. Savushkina O.I., Chernyak A.V., eds. [Pulmonary Function Tests: From Theory to Practice: A Guide for Doctors]. Moscow: Strom; 2017 (in Russian).
6. Brashier B., Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe.* 2015; 11 (1): 57–65. DOI: 10.1183/20734735.020514.
7. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
8. 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.
9. 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.
10. Smith H.J., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur. Respir. Mon.* 2005; 31: 72–105.
11. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.
12. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. [Federal 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).
13. Shik L.L., Kanaev N.N., eds. [Manual of Clinical Breathing Physiology]. Leningrad: Meditsina; 1980 (in Russian).
14. Winkler J., Hagert-Winkler A., Wirtz H., Hoheisel G. Die moderne impulsoszillometrie im spektrum lungenfunktioneller messmethoden. *Pneumologie.* 2009; 63 (8): 461–469. DOI: 10.1055/s-0029-1214938 (in German).
15. Piorunek T., Kostrzevska M., Cofta S. et al. Impulse oscillometry in the diagnosis of airway resistance in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 838: 47–52. DOI: 10.1007/5584_2014_49.
16. Kiryukhina L.D., Aganezova E.S., Kameneva M.Yu., Yakovleva N.G. [Diagnosis of respiratory mechanics disorders in patients with chronic obstructive pulmonary diseases by means of impulse oscillometry]. *Bolezni organov dykhaniya.* 2005; (2): 9–13 (in Russian).
17. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kameneva M.Yu. et al. [A role of impulse oscillometry for diagnosis of mild bronchial obstruction]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (4): 391–398. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-391-398 (in Russian).
18. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kameneva M.Yu. et al. [Diagnosis of airway obstruction of moderate severity by the method of pulsed oscillometry]. *Meditsinskiy alfavit.* 2018; 3 (25 (362)): 40–44 (in Russian).
19. Wei X., Shi Z., Cui Y. et al. Impulse oscillometry system as an alternative diagnostic method for chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine* (Baltimore). 2017; 96 (46): e8543. DOI: 10.1097/MD.00000000000008543.
20. Jarenbäck L., Ankerst J., Bjermer L., Tufvesson E. Flow-volume parameters in COPD related to extended measurements of lung volume, diffusion, and resistance. *Pulm. Med.* 2013; 2013: 782052. DOI: 10.1155/2013/782052.
21. Crim C., Celli B., Edwards L.D. et al. Respiratory system impedance with impulse oscillometry in healthy and COPD subjects: ECLIPSE baseline results. *Respir. Med.* 2011; 105 (7): 1069–1078. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.01.010.

Received: January 30, 2019

Фиксированная обструкция дыхательных путей у больных бронхиальной астмой

Г.Р.Сергеева¹, А.В.Емельянов¹, Е.В.Лешенкова¹, А.А.Знахуренко¹, Н.З.Асатиани¹, А.Ш.Румянцев²

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 195015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41;

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7 / 9

Информация об авторах

Сергеева Галина Раисовна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-72-14; e-mail: sergeevagr@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>)

Емельянов Александр Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

Лешенкова Евгения Владиславовна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-72-14; e-mail: leshenkova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4616-3166>)

Знахуренко Антонина Александровна — ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-72-14; e-mail: znakhurenko@inbox.ru

Асатиани Нана Зауриевна — аспирант кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-72-14; e-mail: nanuchiasatiani@yahoo.com

Румянцев Александр Шаликович — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; тел.: (911) 267-74-13; e-mail: rash.56@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>)

Резюме

По данным международных рекомендаций последних лет предлагается выделять бронхиальную астму (БА) с фиксированной обструкцией (ФО) в качестве отдельного фенотипа. **Целью** исследования явились клинично-функциональная характеристика и выявление факторов риска формирования фенотипа БА + ФО. **Материалы и методы.** Обследованы взрослые амбулаторные пациенты с БА ($n = 432$) и сочетанием БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) вне обострения ($n = 58$). Выполнялись сбор анамнеза, объективное обследование, спирометрия с оценкой обратимости обструкции (спирограф 2120 Vitalograph, Великобритания), оценка атопического статуса (кожные пробы или специфические IgE в сыворотке крови). Определялось содержание эозинофилов и нейтрофилов в периферической крови (импедансным методом на автоматическом гемоанализаторе). Оксид азота выдыхаемого воздуха измерялся на хемилуминесцентном газоанализаторе (Logan 4100, Великобритания). Оценивались контроль над БА и качество жизни пациентов при помощи русскоязычных версий теста по контролю над БА (Asthma Control Questionnaire — ACQ-5) и респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire — SGRQ) соответственно. Статистический анализ проводился с использованием параметрических и непараметрических методов при помощи пакета прикладных программ Statistica 10. Статистически значимой считалась величина двустороннего $p < 0,05$. **Результаты.** Среди больных БА без ХОБЛ встречаемость ФО составила 31 %, при этом наиболее часто (60 %) ФО выявлялась при БА тяжелого течения и реже — при легком (7 %) и среднетяжелом (36 %) течении болезни. Среди пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ преобладало тяжелое течение заболевания — 77 %. Пациенты с ФО были старше и длительность заболевания у них была больше. Наличие ФО сопровождалось более низкими показателями функции легких, большей частотой положительных маркеров эозинофильного воспаления, худшими показателями контроля над БА и качества жизни, более высокой потребностью в препаратах неотложной помощи и лекарственных средствах для поддерживающего лечения БА, в т. ч. биологической терапии, большим использованием ресурсов здравоохранения. К факторам риска возникновения ФО у больных БА относятся дебют БА в возрасте до 25 лет (отношение шансов (odds ratio — OR) — 1,6), сенсибилизация к клещам домашней пыли (OR — 1,8), пассивное курение (OR — 6,5), перенесенные в течение жизни пневмонии (OR — 3,0). **Заключение.** Сочетание БА + ФО может рассматриваться в качестве отдельного фенотипа заболевания с более тяжелым течением и менее благоприятным прогнозом.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фиксированная обструкция дыхательных путей, факторы риска.

Для цитирования: Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Знахуренко А.А., Асатиани Н.З., Румянцев А.Ш. Фиксированная обструкция дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 295–304. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-295-304

Fixed airflow obstruction in patients with asthma

Galina R. Sergeeva¹, Aleksandr V. Emel'yanov¹, Evgeniya V. Leshenkova¹, Antonina A. Znakhurenko¹, Nana Z. Asatiani¹, Alexander Sh. Rumyantsev²

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

2 – Saint-Petersburg Federal State University; Ministry of Education and Sciences of Russian Federation: Universitetskaya naberezhnaya 7/9, Saint-Petersburg, 199034, Russia

Author information

Galina R. Sergeeva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; тел.: (812) 970-72-14; e-mail: sergeevagr@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>)

Aleksandr V. Emel'yanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; тел.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

Eugenia V. Leshenkova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 970-72-14; e-mail: leshenkova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4616-3166>)
Antonina A. Znakhurenko, Assistant Professor, Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 970-72-14; e-mail: znakhurenko@inbox.ru
Nana Z. Asatiani, postgraduate student, Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 970-72-14; e-mail: nanuchiasatiani@yahoo.com
Alexander Sh. Rummyantsev, Doctor of Medicine, Professor, Faculty therapy Department, Saint-Petersburg Federal State University; Ministry of Education and Sciences of Russian Federation; tel.: (911) 267-74-13; e-mail: rash.56@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>)

Abstract

According to international guidelines in recent years, it has been proposed that bronchial asthma (BA) with fixed airflow obstructions (FAO) be identified as a separate phenotype. **The aim** of the study was the clinical and functional characterization and identification of risk factors for the formation of the phenotype BA with FAO. **Methods.** We examined adult outpatients with BA ($n = 432$) and a combination of BA and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without exacerbation ($n = 58$). Anamnesis collection, objective examination, spirometry with the assessment of obstruction reversibility (spirometry 2120 Vitalograph, UK), atopic status assessment (skin samples or specific IgE in serum) were performed. The level of eosinophils and neutrophils in peripheral blood was determined (by the impedance method on the automatic haemoanalyzer). Nitric oxide of exhaled air was measured by a chemiluminescent gas analyzer (Logan 4100, UK). BA control and quality of life of patients were evaluated using the Russian language versions of the Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) and the St. George's Hospital Respiratory Questionnaire (St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ) respectively. Statistical analysis was carried out using parametric and non-parametric methods using the application program package Statistica 10. The value of bilateral $p < 0.05$ was considered statistically significant. **Results.** Among patients with BA without COPD, the incidence of FAO was 31%, with the most frequent (60%) FAO was found in severe BA and less often – in the mild (7%) and medium (36%) course of the disease. Among patients with a combination of BA and COPD, a severe course of the disease prevailed – 77%. Patients with FAO were older and had a longer duration of disease. The presence of FAO was accompanied by lower rates of pulmonary function, a higher frequency of positive markers of eosinophilic inflammation, worse indicators of control over BA and quality of life, a higher need for “emergency” drugs and drugs to support the treatment of BA, including biological therapy, increased use of healthcare resources. The risk factors for FAO in patients with BA include the debut of BA under 25 years of age (odds ratio (OR) – 1.6), sensitization to ticks of house dust (OR – 1.8), passive smoking (OR – 6.5), suffered during the life of pneumonia (OR – 3.0). **Conclusion.** The combination of BA + FAO can be considered as a separate phenotype of the disease with a more severe course and less favorable prognosis.

Key words: bronchial asthma, fixed airway obstruction, risk factors.

For citation: Sergeeva G.R., Emel'yanov A.V., Leshenkova E.V., Znakhurenko A.A., Asatiani N.Z., Rummyantsev A.Sh. Fixed airflow obstruction in patients with asthma. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 295–304 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-295-304

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, которое характеризуется, как правило, обратимыми нарушениями бронхиальной проходимости [1] и хорошим ответом на лечение. Для оценки обратимости обструкции используется бронхолитический тест, который считается положительным при приросте объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) на 12 % и 200 мл от исходного уровня [1]. Вместе с тем у некоторых больных БА выявляется фиксированная обструкция (ФО), которая определяется как отсутствие нормализации соотношения ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $< 0,7$ после ингаляции бронхолитического препарата [2–4] и напоминает персистирующую бронхиальную обструкцию при ХОБЛ. При наличии ФО нередко бывает трудно достичь контроля над БА у пациентов даже при использовании высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) [5]. В международных и российских рекомендациях по диагностике и ведению больных БА, опубликованных в последние годы, эту форму болезни предлагается выделять в качестве отдельного фенотипа [1, 6]. Частота развития, особенности течения и причины формирования ФО у больных БА изучены пока недостаточно.

Целью настоящей работы явилась клиническая характеристика больных БА + ФО (ОФВ₁ / ФЖЕЛ $< 0,7$ после пробы с бронхолитическим препаратом) и выявление факторов риска (ФР) ее развития.

Материалы и методы

Обследованы амбулаторные пациенты с БА ($n = 432$) в возрасте 18 лет – 81 года и больные с сочетанием

БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) ($n = 58$) в возрасте 41 года – 82 лет (табл. 1). Исследование проводилось в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации; все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие и использование полученных медицинских данных, одобренное локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 2 от 12.02.20). Диагностика БА и ее сочетания с ХОБЛ осуществлялась согласно международным рекомендациям Глобальной инициативы по профилактике и лечению бронхиальной астмы (*Global Initiative for Asthma* – GINA) [1]. У больных выполнялись спирометрия с оценкой обратимости обструкции (прироста ОФВ₁ на 12 % и 200 мл) и соотношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ после ингаляции 400 мкг сальбутамола (спирограф 2120, *Vitalograph*, Великобритания), определялся показатель индекса массы тела (ИМТ). Атопический статус оценивался по результатам кожных проб (прик-тесты) или уровню специфических иммуноглобулинов (Ig) E в сыворотке крови к основным ингаляционным аллергенам (клещи домашней пыли, пыльца деревьев, трав и сорняков, аллергены животных (кошка, собака), грибковые аллергены). Количество эозинофилов периферической крови определялось импедансным методом на автоматическом гемоанализаторе. Оксид азота выдыхаемого воздуха (FeNO) измерялся на хемилуминисцентном газоанализаторе (*Logan 4100*, Великобритания). Качество жизни (КЖ) пациентов

Таблица 1
Характеристика пациентов с бронхиальной астмой
Table 1
Characteristics of patients with bronchial asthma

Характеристика	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	БА без ФО $n = 299$	БА с ФО $n = 135$	БА с ХОБЛ $n = 58$			
Мужчины, %	104 (35)	42 (31)	29 (50)	$> 0,05$	0,0311	0,0125
Возраст, годы	$44,4 \pm 15,3$	$53,2 \pm 13,3$	$59,1 \pm 8,4$	$< 0,0001$	$< 0,0001$	$< 0,0001$
ИМТ	$26,9 \pm 5,7$	$27,7 \pm 5,7$	$27,0 \pm 6,2$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Степень тяжести БА, %						
• легкая	137 (46)	11 (8)	0	$< 0,0001$	$< 0,0001$	0,0266
• средняя	129 (43)	71 (53)	13 (23)	$\geq 0,05$	0,0044	0,0001
• тяжелая	33 (11)	53 (39)	45 (77)	$< 0,0001$	$< 0,0001$	$< 0,0001$
Лица с высшим образованием, %	215 (72)	70 (52)	21 (36)	$< 0,0001$	$< 0,0001$	0,0412
Возраст постановки диагноза БА, годы	$33,4 \pm 18,9$	$36,2 \pm 17,7$	$42,9 \pm 18,4$	$\geq 0,05$	0,0006	0,0230
Длительность БА, годы	$11,4 \pm 11,6$	$17,6 \pm 14,0$	$15,8 \pm 17,4$	0,0001	0,0190	$\geq 0,05$
Наличие стойкой утраты трудоспособности, %	45 (15)	58 (43)	38 (66)	$< 0,0001$	$< 0,0001$	0,0034
Госпитализации по поводу БА в анамнезе, n	$1,2 \pm 2,8$	$3,5 \pm 5,2$	$4,3 \pm 4,4$	$< 0,0001$	$< 0,0001$	$\geq 0,05$
Пребывание в ОРИТ в анамнезе, n	$0,1 \pm 0,7$	$0,5 \pm 1,3$	$0,3 \pm 0,8$	$< 0,0001$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Интубации в анамнезе, n	$0,02 \pm 0,17$	$0,11 \pm 0,48$	$0,07 \pm 0,26$	0,0060	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$

Примечание: БА – бронхиальная астма; ФО – фиксированная обструкция; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ – индекс массы тела; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение.
Note: data are presented as $M \pm \sigma$, where M is the mean, σ is the standard deviation, or n (%).

и уровень контроля над БА определялись при помощи русскоязычных версий респираторного опросника Госпиталя Святого Георгия для оценки дыхательной функции (*St. George's Respiratory Questionnaire* – SGRQ) и опросника по контролю над бронхиальной астмой (*Asthma Control Questionnaire* – ACQ-5) соответственно.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики. Риски оценивались при проведении пошагового многофакторного логистического регрессионного анализа. Нулевая гипотеза (ошибка первого рода) отвергалась при $p < 0,05$. Для расчетов использовался пакет прикладных статистических программ *Statistica Ver. 8.0 (StatSoft, Inc., США)*.

Результаты и обсуждение

Характеристика обследованных больных БА в зависимости от наличия или отсутствия ФО дыхательных путей представлена в табл. 1.

По данным табл. 1 продемонстрировано, что пациенты с БА + ФО по сравнению с больными БА без ФО были старше, у них отмечен более низкий уровень образования, диагноз БА им устанавливался позднее, продолжительность болезни была больше. У них реже встречалось легкое и чаще – тяжелое течение БА, стойкая утрата трудоспособности и история предшествующих госпитализаций по поводу обострений БА, пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и интубаций по поводу астматического статуса. У больных

БА без сопутствующей ХОБЛ ФО выявлена в 31 % случаев.

При сопутствующей ХОБЛ, характеризующейся наличием ФО у всех пациентов, чаще встречались больные БА мужского пола, более старшего возраста, более низкого образовательного уровня и с большей продолжительностью БА; реже отмечался ранний (до 12 лет) дебют БА (19 % – при БА без ФО, 11 % – при БА + ФО, 4 % – при сочетании БА и ХОБЛ; $p < 0,05$). При сочетании БА и ХОБЛ чаще отмечалось тяжелое течение болезни и стойкая утрата трудоспособности.

Показатель ОФВ₁ / ФЖЕЛ после пробы с бронхолитическим препаратом при БА легкой степени составил $0,81 \pm 0,08$ – значимо выше, чем при БА средней степени тяжести ($0,74 \pm 0,13$; $p < 0,001$) и тяжелой ($0,66 \pm 0,15$; $p < 0,001$) БА. При сочетании БА и ХОБЛ легкого течения БА не отмечено. Постбронходилатационные показатели ОФВ₁ / ФЖЕЛ в этой группе не различались при БА средней тяжести ($0,55 \pm 0,10$) и тяжелого ($0,51 \pm 0,10$; $p > 0,05$) течения и были значимо выше у пациентов с изолированной среднетяжелой БА ($0,74 \pm 0,13$), чем при сочетании БА средней тяжести и ХОБЛ ($0,55 \pm 0,10$; $p < 0,001$), а также при сравнении изолированной БА тяжелого течения и БА + ХОБЛ ($0,66 \pm 0,15$ vs $0,51 \pm 0,10$ соответственно; $p < 0,001$).

Частота ФО у больных изолированной БА и БА + ХОБЛ представлена на рис. 1. Среди больных БА без сопутствующей ХОБЛ частота ФО составила 31 % и при БА средней тяжести встречалась чаще, чем при легкой, а при тяжелой – чаще, чем при средней степени тяжести. При сочетании БА и ХОБЛ у всех пациентов после ингаляции бронхолитического препарата отмечен показатель соотношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ $< 0,7$.

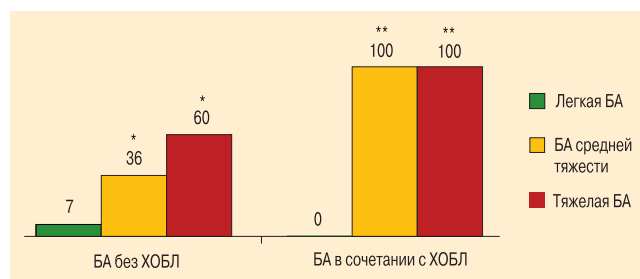


Рис. 1. Частота фиксированной обструкции у больных бронхиальной астмой при различной степени тяжести течения, %
Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; * – $p < 0,001$ для БА без ХОБЛ vs БА + ХОБЛ; ** – $p < 0,001$ для легкой vs средней vs тяжелой БА.

Figure 1. Frequency of fixed airway obstruction in patients with different severity of bronchial asthma flow, %
Note: *, $p < 0,001$ – Asthma without COPD vs Asthma + COPD; **, $p < 0,001$ – for light vs medium vs heavy bronchial asthma.

При анализе ФР развития обострений или потери контроля над БА (табл. 2) выявлено, что больные БА + ФО чаще и дольше подвергались воздействию пассивного курения и чаще держали дома живот-

ных (кошки, собаки, хомяки, крысы, хорьки и др.) и птиц (попугаи, канарейки, голуби, вороны), чем пациенты с БА без ФО. При наличии сопутствующей ХОБЛ у больных БА чаще отмечались курение в анамнезе и активное курение в момент обследования, а также более высокий индекс курения (ИК), длительное воздействие пассивного курения (дома и на работе) и профессиональные вредности (пыли, химикаты, биологически активные вещества и др.). Пациенты с БА + ФО реже курили, ИК у них был более низким, они реже подвергались воздействию неблагоприятных условий труда, чем больные с сочетанием БА и ХОБЛ.

При определении фенотипов БА (рис. 2) выявлено, что при наличии ФО чаще выявлялись гормонозависимая БА и различные варианты неаллергической (инфекционно-зависимой, нервно-психической, физического усилия и т. п.) БА, чем при БА без ФО. При наличии сопутствующей ХОБЛ у больных БА реже выявлялась атопия и чаще встречалась неаллергическая БА, чем при БА без ФО. Частота аспириновой

Таблица 2
Факторы риска обострений и потери контроля над бронхиальной астмой
Table 2
Risk factors of asthma control loss and exacerbations in patients with bronchial asthma

Факторы риска	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	БА без ФО $n = 299$	БА с ФО $n = 135$	БА с ХОБЛ $n = 58$			
Курят в настоящее время, n (%)	38 (13)	13 (10)	31 (53)	$\geq 0,05$	$< 0,0001$	$< 0,0001$
Курили ранее, n (%)	69 (23)	30 (22)	24 (42)	$\geq 0,05$	$< 0,0001$	$< 0,0001$
ИК, пачко-лет	$11,8 \pm 12,0$	$13,1 \pm 11,4$	$38,6 \pm 21,3$	$\geq 0,05$	$< 0,0001$	$< 0,0001$
Пассивное курение, n (%)	53 (18)	40 (30)	23 (40)	0,0050	0,0002	$\geq 0,05$
Длительность пассивного курения, годы	$3,2 \pm 8,5$	$9,5 \pm 16,7$	$14,7 \pm 21,4$	0,0004	$< 0,0001$	$\geq 0,05$
Наличие профессиональных вредностей, n (%)	47 (16)	27 (20)	25 (43)	$\geq 0,05$	$< 0,0001$	$< 0,0001$
Неблагоприятные бытовые условия (влажность и плесневые грибы в квартирах), n (%)	18 (6)	8 (6)	5 (9)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Наличие животных дома, n (%)	84 (28)	58 (43)	24 (41)	0,0020	0,0483	$\geq 0,05$

Примечание: БА – бронхиальная астма; ФО – фиксированная обструкция; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИК – индекс курения; данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение, либо n (%).

Note: data are presented as $M \pm \sigma$, where M is the mean, σ is the standard deviation, or n (%).

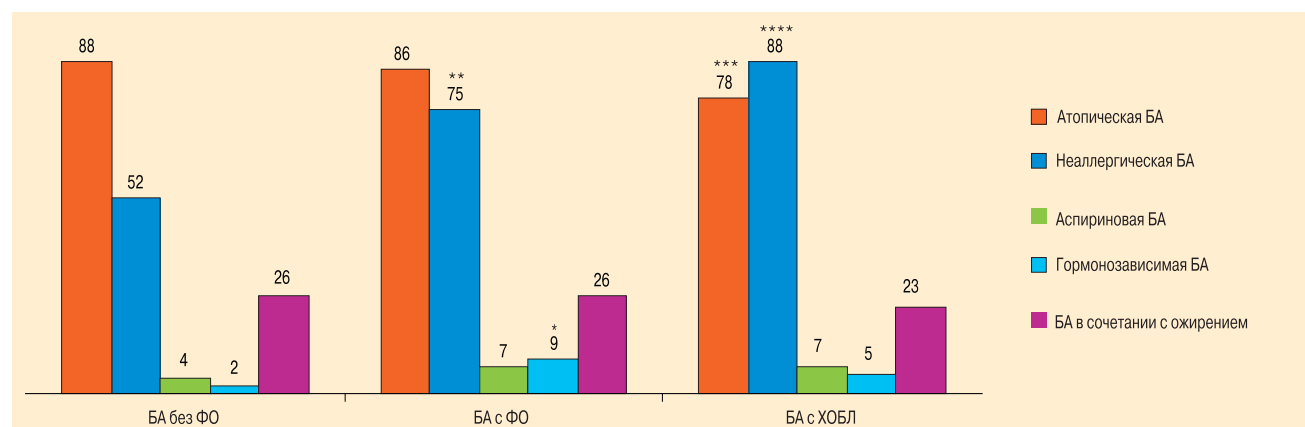


Рис. 2. Фенотипы бронхиальной астмы, %

Примечание: БА – бронхиальная астма; ФО – фиксированная обструкция (fixed airflow obstruction – FAO); ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких – COPD; * – $p = 0,0009$ – БА + ФО vs БА без ФО; ** – $p = 0,0001$ – БА + ФО vs БА без ФО; *** – $p = 0,0476$ – БА + ХОБЛ vs БА без ФО; **** – $p = 0,0001$ – БА + ХОБЛ vs БА без ФО.

Figure 2. Phenotypes of bronchial asthma, %
Note: *, $p = 0,0009$ – Asthma + FAO vs Asthma without FAO; **, $p = 0,0001$ – Asthma + FAO vs Asthma without FAO; ***, $p = 0,0476$ – Asthma + COPD vs Asthma without FAO; ****, $p = 0,0001$ – Asthma + COPD vs Asthma without FAO.

БА и БА в сочетании с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) БА не различалась при наличии или отсутствии ФО.

При изучении спектра сенсибилизации к основным ингаляционным аллергенам у пациентов с БА наиболее часто отмечалась аллергия к клещам домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*). У больных БА без ФО положительные кожные пробы и / или повышенный уровень специфических IgE к клещам домашней пыли встречались реже (76 %), чем при ее наличии (86 %; $p = 0,0315$). Частота сенсибилизации к пылевым, эпидермальным, грибковым и пищевым аллергенам у пациентов с ФО и без таковой существенно не различалась.

В анамнезе у больных БА + ФО (табл. 3) чаще, чем без таковой, отмечались перенесенные операции в полости носа (полипэктомии, подслизистая резекция нижних носовых раковин, пластика носовой перегородки и др.), пневмонии и острые бронхиты, большая продолжительность аллергического ринита. При наличии сопутствующей ХОБЛ при БА реже встречался аллергический ринит, в анамнезе чаще отмечались острые бронхиты и пневмонии по сравнению с БА без ФО. Частота полипоза носа, синуситов, гастроэзофагеальной

рефлюксной болезни и перенесенного туберкулеза легких не различалась в группах сравнения.

При наличии ФО у больных БА чаще использовались лекарственные препараты большинства групп (табл. 4), применяемых в лечении данного заболевания, — иГКС, длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) и их комбинации, системные глюкокортикостероиды (сГКС), при этом антагонисты рецепторов лейкотриенов назначались реже. У пациентов с ФО по сравнению с лицами без таковой установлены более высокие суточная потребность в препаратах неотложной помощи ($4,2 \pm 0,3$ ингаляций vs $2,4 \pm 0,2$ ингаляций в сутки; $p < 0,0001$) и суточная доза иГКС ($920 \pm 50 \text{ мкг}$ vs $744 \pm 38 \text{ мкг}$ в сутки по бронходилатационному препарату; $p = 0,0003$), а также более высокая приверженность использованию иГКС (65 % vs 50 %; $p = 0,0370$). Омализумаб применялся у 2 больных БА + ФО. При сочетании БА и ХОБЛ чаще назначались препараты теофиллина и длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП), отмечалось более частое использование короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) ($6,1 \pm 0,4$ ингаляции vs $2,4 \pm 0,2$ ингаляции в сутки при обратимой обструкции ($p < 0,0001$) по сравнению с ФО — $4,2 \pm 0,3$ ингаляции в сутки;

Таблица 3
Сопутствующие заболевания у пациентов с бронхиальной астмой; n (%)
Table 3
Concomitant diseases in patients with bronchial asthma; n (%)

Признак	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	БА без ФО n = 299	БА с ФО n = 135	БА с ХОБЛ n = 58			
Аллергический ринит	244 (82)	112 (83)	40 (69)	$\geq 0,05$	0,0269	0,0314
Полипоз носа	29 (10)	20 (15)	4 (7)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Синусит	90 (30)	53 (39)	15 (26)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Перенесенные операции в полости носа	20 (7)	20 (15)	6 (10)	0,0085	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Пневмонии в анамнезе	90 (30)	70 (52)	37 (64)	$< 0,0001$	$< 0,0001$	$\geq 0,05$
Частые острые бронхиты и респираторные заболевания в анамнезе	214 (72)	111 (82)	53 (91)	0,0269	0,0008	$\geq 0,05$
Перенесенный туберкулез легких	21 (7)	7 (5)	7 (12)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	55 (18)	29 (21)	14 (24)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$

Примечание: БА – бронхиальная астма; ФО – фиксированная обструкция; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 4
Лечение больных бронхиальной астмой; n (%)
Table 4
Treatment of patients with bronchial asthma; n (%)

Признак	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	БА без ФО n = 299	БА с ФО n = 135	БА с ХОБЛ n = 58			
иГКС	148 (50)	94 (70)	46 (79)	$< 0,0001$	$< 0,0001$	$\geq 0,05$
иГКС/ДДБА	113 (38)	78 (58)	32 (55)	$< 0,0001$	0,0152	$\geq 0,05$
Постоянный прием сГКС	7 (2)	12 (9)	5 (9)	0,0021	0,0157	$\geq 0,05$
Препараты теофиллина	33 (11)	24 (18)	22 (38)	$\geq 0,05$	0,0003	$\geq 0,05$
АХДД	5 (2)	5 (4)	16 (28)	$\geq 0,05$	$< 0,0001$	$< 0,0001$
АЛП	37 (12)	6 (4)	2 (3)	0,0098	0,0449	$\geq 0,05$
АСИТ	4 (1)	4 (3)	1 (2)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; сГКС – системные глюкокортикостероиды; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; АЛП – антагонисты рецепторов лейкотриенов; АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия.

$p < 0,0001$) и более высокие суточные дозы ИГКС ($1\,011 \pm 57$ мкг vs 744 ± 38 мкг в сутки по бронходилатационному препарату; $p = 0,0006$) по сравнению с БА без сопутствующей ХОБЛ.

Контроль над БА, оцененный по среднему баллу вопросника ACQ-5, при отсутствии ФО был лучше ($1,6 \pm 1,3$ балла), чем при ее наличии ($2,2 \pm 1,3$ балла; $p = 0,0002$) или при сочетании БА и ХОБЛ ($2,3 \pm 1,3$ балла; $p = 0,0090$). Доля больных с неконтролируемым течением БА была меньше среди больных БА без ФО (47 %) по сравнению с БА + ФО (65 %; $p = 0,0005$) или при сочетании БА и ХОБЛ (66 %; $p = 0,0081$).

Показатели КЖ согласно вопроснику SGRQ у больных БА + ФО по всем шкалам – «Симптомы» (57 ± 26 vs 48 ± 26 ; $p = 0,007$), «Активность» (48 ± 23 vs 38 ± 26 ; $p = 0,0010$), «Влияние» (35 ± 22 vs 29 ± 22 ; $p = 0,047$) и общий балл SGRQ (43 ± 20 vs 35 ± 22 ; $p = 0,0050$) были хуже, чем у лиц без ФО. При сочетании БА + ХОБЛ ограничение по шкале активности было более выражено (57 ± 22), чем при изолированной БА, в т. ч. при БА + ФО (48 ± 23 ; $p = 0,0400$).

При исследовании маркеров эозинофильного воспаления дыхательных путей у больных БА (табл. 5) выявлено, что при наличии ФО уровень FeNO был выше, а содержание эозинофилов в периферической крови не различалось по сравнению с пациентами без ФО. При сочетании БА и ХОБЛ уровни маркеров были значимо ниже, чем при БА + ФО. Уровни FeNO и эозинофилов периферической крови не различались у больных БА, ранее получавших или не получавших ИГКС вне зависимости от наличия или отсутствия у них ФО или сопутствующей ХОБЛ. Средний уровень общего IgE в сравниваемых группах не различался, но частота $\text{IgE} \geq 100$ МЕ / мл была выше у больных БА + ФО.

При наличии ФО одновременно 3 повышенных маркера ($\text{FeNO} \geq 25$ ppb, содержание эозинофилов периферической крови ≥ 150 кл. / мкл и $\text{IgE} \geq 100$ МЕ / мл) встречались чаще (14 % vs 7 % соответственно; $p = 0,0470$), а нормальные уровни био-

маркеров выявлялись значимо реже (12 % vs 23 %; $p = 0,0100$), чем в отсутствие ФО, или при сочетании БА и ХОБЛ (12 % vs 24 %; $p = 0,0410$). Наличие 2 или хотя бы 1 положительного маркера эозинофильного воспаления с равной частотой встречались у пациентов с БА + ФО и без таковой.

Согласно результатам спирометрического обследования, относительные (%) и абсолютные (л) значения ОФВ_1 до и после пробы с бронхолитическим препаратом (табл. 6) были значимо ниже у пациентов с БА + ФО, чем при отсутствии ФО и при этом выше, чем при сочетании БА и ХОБЛ. Относительный (%) прирост ОФВ_1 после бронхолитической пробы и частота положительной пробы с бронходилататором у пациентов с БА были больше при наличии ФО, чем без таковой. При БА + ФО относительные и абсолютные значения прироста ОФВ_1 , а также частота положительной пробы были выше, чем при сочетании БА и ХОБЛ. Если совокупно рассматривать больных БА (с ФО и без таковой), то значения бронхолитической пробы и встречаемость прироста > 12 % и 200 мл не отличались от таковой у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ. Показатель $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$ после пробы с бронхолитическим препаратом был больше среди больных БА без ФО, чем при наличии ФО.

По результатам логистического регрессионного анализа риск формирования ФО у больных БА статистически значимо увеличивался при наличии следующих факторов: при возникновении БА до 25 лет – в 1,6 раза ($\chi^2 = 5,058$; $p = 0,0245$), при отягощенной наследственности по аллергическим заболеваниям – в 1,7 раза ($\chi^2 = 6,497$; $p = 0,010$), при наличии аллергии к клещам домашней пыли – в 1,8 раза ($\chi^2 = 4,887$; $p = 0,027$), при пассивном курении – в 6,5 раза ($\chi^2 = 11,769$; $p = 0,0006$), при перенесенных в течение жизни пневмониях – в 3 раза ($\chi^2 = 13,195$; $p = 0,0002$), при затяжных бронхитах – в 3 раза ($\chi^2 = 9,2269$; $p = 0,002$). Отсутствие контроля над БА (отношение шансов (*odds ratio* – OR) – 7,3; $\chi^2 = 7,3199$; $p = 0,006$) и более низкие показатели КЖ

Таблица 5
Маркеры эозинофильного воспаления у больных бронхиальной астмой

Table 5
Markers of eosinophilic airway inflammation in patients with bronchial asthma

Маркер	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	БА без ФО	БА с ФО	БА с ХОБЛ			
FeNO, ppb	$34,2 \pm 33,6$	$43,0 \pm 42,9$	$25,9 \pm 21,2$	0,0443	$\geq 0,05$	0,0381
n	238	102	30			
FeNO ≥ 25 ppb, %	117 (49)	55 (54)	11 (37)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Количество эозинофилов периферической крови, кл. / мкл	349 ± 341	382 ± 339	246 ± 216	$\geq 0,05$	0,033	0,014
n	197	109	55			
Эозинофилы периферической крови ≥ 150 кл. / мкл, %	146 (74)	82 (75)	30 (55)	$\geq 0,05$	0,0074	0,0102
IgE общий, МЕ / мл	332 ± 542	493 ± 1518	393 ± 967	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
n	111	60	37			
IgE ≥ 100 МЕ / мл, %	61 (55)	45 (75)	22 (59)	0,0101	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$

Примечание: положительные маркеры эозинофильного воспаления – $\text{FeNO} \geq 25$ ppb, эозинофилы периферической крови ≥ 150 кл. / мкл; данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение, либо n (%).

Note: positive markers of eosinophilic inflammation: $\text{FeNO} \geq 25$ ppb, eosinophils of peripheral blood ≥ 150 cells/ μL ; data are presented as $M \pm \sigma$, where M is the mean, σ is the standard deviation, or n (%).

Таблица 6
Результаты спирометрии у больных бронхиальной астмой
Table 6
Spirometry results in patients with bronchial asthma

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	БА без ФО $n = 299$	БА с ФО $n = 135$	БА с ХОБЛ $n = 58$			
ОФВ ₁ до БД, л	2,84 ± 1,02	1,73 ± 0,70	1,37 ± 0,52	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
ОФВ ₁ до БД, %доп.	88,1 ± 19,6	59,5 ± 16,9	48,0 ± 15,9	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Прирост ОФВ ₁ в пробе с БД:						
• мл	332 ± 280	371 ± 308	220 ± 210	≥ 0,05	0,0060	0,0007
• %	13,9 ± 14,6	23,2 ± 19,11	17,4 ± 15,4	< 0,0001	≥ 0,05	0,0220
Частота положительной пробы с БД (прирост ОФВ ₁ на ≥ 12 %)						
	42	69	45	< 0,0001	≥ 0,05	0,0016
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ после БД	0,81 ± 0,08	0,60 ± 0,09	0,52 ± 0,10	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; * – положительная проба с бронходилататором – прирост ОФВ₁ ≥ 12 %, но ≥ 200 мл; данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение, либо n (%).

Note: *, positive sample with bronchodilator – increase in FEV₁ ≥ 12 %, but ≥ 200 ml; data are presented as $M \pm \sigma$, where M is the mean, σ is the standard deviation, or n (%).

по SGRQ по шкале «Активность» (OR – 35,5; $\chi^2 = 20,060$; $p = 0,00001$) и «Влияние» (OR – 6,9; $\chi^2 = 5,4673$; $p = 0,019$) были ассоциированы с частым наличием ФО.

У больных БА, которые чаще применяли препараты «скорой помощи» – КДБА, частота ФО была в 1,5 раза выше ($\chi^2 = 47,125$; $p = 0,0001$), при потребности в ДДБА риск повышался в 2,3 раза ($\chi^2 = 8,2892$; $p = 0,003$), ДДАХП – в 14,1 раза ($\chi^2 = 13,383$; $p = 0,0002$). У пациентов с БА, которым для лечения требовались ИГКС, риск обнаружения ФО был повышен в 3,3 раза ($\chi^2 = 13,768$; $p = 0,0002$), при необходимости длительного использования сГКС (гормонозависимая БА) риск ФО возрастал в 11,1 раза ($\chi^2 = 10,165$; $p = 0,001$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ФО выявляется в 7 % случаев легкой, 36 % – средней тяжести и 60 % – тяжелой БА. Полученными данными подтверждаются результаты опубликованного ранее систематического обзора и метаанализа [7] 18 публикаций, посвященных проблеме персистирующей обструкции у детей и взрослых, по данным которых показано, что встречаемость ФО при нетяжелой БА составила 16 %, при тяжелой БА – 54 %. Сходные данные о частоте ФО (60 %) при тяжелой или трудной для лечения БА выявлены по результатам исследования TENOR [4]. По данным E.Konstantellou [8], у 35,3 % пациентов с БА, обратившихся в специализированные клиники, выявлена ФО, у большинства пациентов с ФО (71,7 %) – тяжелая БА, у пациентов без ФО тяжелая БА встречалась в 4,5 % случаев. Сходным образом среди пациентов с БА доля больных с ФО составила 31 %, при этом частота тяжелой БА среди пациентов с ФО – 39 %, среди больных без ФО – 11 %, при сочетании БА и ХОБЛ (когда у 100 % пациентов отмечена ФО) частота тяжелой БА достигала 77 % случаев.

Предполагается, что ФО при БА обусловлена ремоделированием дыхательных путей, которая у части пациентов развивается несмотря на лечение ИГКС и ДДБА [8].

Наиболее значимыми ФР развития ФО у обследованных больных явились возникновение БА в воз-

расте до 25 лет (OR – 1,6), аллергия к клещам домашней пыли (OR – 1,8), пассивное курение (OR – 6,5) и перенесенные в течение жизни пневмонии (OR – 3,0).

В уже упоминавшемся систематическом обзоре [7] приводятся данные о повышенном риске наличия ФО при БА у лиц мужского пола (OR – 2,22), при воздействии курения (OR – 2,22) и более высоком уровне FeNO (OR – 2,16). В обследованной группе влияния пола пациентов на риск развития ФО не выявлено, что, возможно, связано с включением в исследование только взрослых больных БА и преобладанием женщин в группах с ФО и без таковой.

Установлено, что пациенты с ФО были старше, у них отмечено более длительное течение БА, что соответствует полученным ранее данным [4, 9]. В качестве ФР ФО также показаны принадлежность к негроидной расе, непереносимость ацетилсалициловой кислоты [4], дебют заболевания во взрослом возрасте [10, 11]. Согласно результатам исследования COREA [3], при тяжелой БА с развитием ФО были значимо связаны большая продолжительность болезни, более интенсивное курение и отсутствие риносинусита, в то время как атопический статус, частота обострений и клеточный состав индуцированной мокроты и не различались при наличии или отсутствии ФО. В то же время согласно данным, опубликованным в работе A. ten Brinke et al. [10] показано, что эозинофилия индуцированной мокроты является независимым ФР (OR – 8,9) персистирующего ограничения воздушного потока у некурящих больных тяжелой БА.

Имеющиеся данные о влиянии активного курения на возникновение ФО при БА противоречивы. В проспективном исследовании J.Vonk [12] курение не являлось значимым ФР ее развития при БА через 26 лет наблюдения. По данным D.Bumbacea [9] не выявлено различий по анамнезу курения, атопии, числу госпитализаций,шкалам КЖ и объему терапии ИГКС или пероральными ГКС между пациентами с персистирующей обструкцией ДП и без таковой. Среди пациентов с БА без сопутствующей ХОБЛ ФО была в большей степени связана с воздей-

ствием и длительностью пассивного курения. Активное курение и величина ИК имели значение для величины постбронходилатационного ОФВ₁ / ФЖЕЛ у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ. Наблюдаемые различия могут быть связаны с тем, что в настоящей выборке обследованы только взрослые пациенты и сочетание БА + ХОБЛ рассматривалось отдельно.

Интересными представляются полученные данные о более высоком уровне FeNO при наличии ФО, что согласуется с результатами опубликованного ранее метаанализа [7]. Это подтверждает возможную роль эозинофильного воспаления в развитии ремоделирования дыхательных путей и персистирующей обструкции при БА [13–15].

Как известно, часто отмечается тяжелое течение БА + ФО, при котором трудно достичь контроля [3, 4, 16]. Установлено, что наихудший контроль над заболеванием отмечался при сочетании БА + ХОБЛ, наилучший — при БА без ФО, сочетание БА + ФО по уровню контроля занимало промежуточное положение между ними. Показатели КЖ у больных БА были хуже при наличии ФО, особенно у больных с сочетанием БА и ХОБЛ (шкала «Активность»), что подчеркивает значение снижения физической активности уже на ранних стадиях развития ХОБЛ.

В работе *C.S. Ulrik, V. Backer* [17] показано, что персистирующая обструкция ДП с течением времени (10-летнее наблюдение) чаще формировалась у пациентов с БА, длительно получавших пероральные ГКС, у которых при включении отмечался более высокий прирост в пробе с бронхолитическим препаратом. Установлено, что прирост ОФВ₁ после бронхолитической пробы и частота положительной пробы с бронходилататором у пациентов с БА был выше при наличии ФО. Показано также, что длительное использование сГКС (гормоназависимая БА), более высокая потребность в иГКС и скоропомощных препаратах были ассоциированы с более высоким риском ФО.

В проспективном исследовании *M. Contoli* [2] выявлено, что при наличии ФО у больных БА отмечалось ускоренное снижение ОФВ₁, сопоставимое с ХОБЛ, что было существенно больше, чем при обратимой обструкции, а частота обострений у пациентов с БА без ФО — ниже, чем у больных БА + ФО и при ХОБЛ. В настоящей работе ретроспективно оценивалось наличие в анамнезе госпитализаций, количество госпитализаций в отделения общего профиля и ОРИТ, а также количество интубаций трахеи по поводу тяжелых обострений БА. При БА без ФО все эти показатели были ниже, чем при БА + ФО или при сочетании БА и ХОБЛ, что позволяет говорить о более тяжелом течении и более высокой потребности в использовании ресурсов здравоохранения при наличии ФО у пациентов с БА. По данным *E. Konstantellou* [8] выделен отдельный клинический фенотип БА + ФО, при котором отмечается более тяжелое течение и требуется интенсивное лечение.

По результатам метаанализа [7] более низкий риск ФО отмечался при наличии ринита, атопии

и атопического дерматита. По результатам настоящей работы не получено данных в пользу снижения частоты ФО у пациентов с этими заболеваниями. По данным работы *H. Lee et al.* [4], к протективным факторам отнесены наличие у пациентов высшего образования, животных в доме и сенсibilизация к пыли. В настоящем исследовании частота атопии не различалась у пациентов с ФО (87 %) и без таковой (86 %), но при сенсibilизации к клещам домашней пыли риск ФО повышался в 1,8 раза. Гормоназависимая БА чаще встречалась при ФО (9 %), чем без таковой (2 %). При наличии ФО использовались более высокие дозы иГКС и биологические препараты, которые у пациентов без ФО не применялись.

Известно, что по клинико-функциональным характеристикам БА с персистирующей бронхиальной обструкцией может напоминать ХОБЛ. Различия между ними заключаются в том, что ускоренное снижение ОФВ₁ при ХОБЛ ассоциировано с нейтрофильным воспалением ДП, развитием эмфиземы и уменьшением диффузионной способности легких. При БА + ФО падение легочной функции связано с эозинофилией индуцированной мокроты и повышенным уровнем оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO), однако при этом развитие эмфиземы легких нехарактерно. Соответственно при использовании современной имидж-диагностики (компьютерная томография) представляется в ряде случаев возможным разделить БА + ФО и сочетание БА и ХОБЛ. При сравнении БА у некурящих с ФО и сочетанием БА и ХОБЛ у курящих показано, что курение способствует худшему контролю над БА (ACQ-5) и КЖ по данным вопросника по оценке качества жизни больных бронхиальной астмой (*Asthma Quality of Life Questionnaire* — AQLQ). Остаточный объем легких у курящих больных с ФО был больше, а диффузионная способность по монооксиду углерода — ниже и при этом не выявлено отличий в характеристиках системного воспаления и воспаления нижних ДП [18].

Заключение

В настоящей работе выявлены различия между пациентами с БА + ФО и сочетанием БА и ХОБЛ. Установлено, что среди больных БА + ФО дыхательных путей без сопутствующей ХОБЛ чаще встречались лица женского пола, более молодого возраста, с более высоким уровнем образования. Диагноз БА им ставился раньше, у них чаще отмечалось легкое и средней тяжести течение БА и реже встречалась тяжелая БА. Такие пациенты реже госпитализировались по поводу обострений болезни, у них реже развивалась стойкая утрата трудоспособности, чем у больных с сочетанием БА и ХОБЛ. Контроль над БА по результатам ACQ-5 и КЖ больных БА + ФО (особенно по шкале активности SGRQ) при отсутствии ХОБЛ были выше. Отмечены достоверно более высокие относительные и абсолютные значения ОФВ₁ при БА + ФО, более низкие показатели прироста ОФВ₁ и частоты положительной бронхо-

литической пробы, чем при сочетании БА и ХОБЛ. Соответственно по клинко-функциональным характеристикам БА + ФО занимает некоторое промежуточное положение между классической БА с обратимой обструкцией и БА, сочетающейся с ХОБЛ.

По данным работ [19, 20] показано, что фенотип БА + ФО является преимущественно стабильным, однако у небольшой части пациентов при использовании регулярной терапии ИГКС и отказе от курения ФО может нивелироваться. При выявлении ФО и ФР ее формирования при БА, помимо проведения адекватного лечения, настоятельно требуется прекращение воздействия триггеров — исключение пассивного и активного курения, элиминация аллергенов, вакцинация против гриппа и пневмококка.

Таким образом, ФО у больных БА ассоциирована с более тяжелым течением заболевания, худшим контролем над БА и КЖ пациентов, более низкими функциональными показателями, повышенной потребностью в лекарственной терапии и более частым использованием ресурсов здравоохранения. По клинко-функциональным характеристикам БА + ФО занимает промежуточное положение между классической БА и БА в сочетании с ХОБЛ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interests

There is no conflict of interest. The study was not supported.

Литература

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020 GINA Report. Available at: www.ginasthma.org
- Contoli M., Baraldo S., Marku B. et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (4): 830–837. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.01.003.
- Lee T., Lee Y.S., Bae Y.J. et al. Smoking, longer disease duration and absence of rhinosinusitis are related to fixed airway obstruction in Koreans with severe asthma: findings from the COREA study. *Respir. Res.* 2011; 12: 1. DOI: 10.1186/1465-9921-12-1.
- Lee J.H., Haselkorn T., Borish L. et al. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest.* 2007; 132 (6): 1882–1889. DOI: 10.1378/chest.07-0713.
- Емельянов А.В., Сергеева Г.Р., Коровина О.В. и др. Современная терапия бронхиальной астмы. *Российский семейный врач.* 2012; 16 (2): 9–15. DOI: 10.17816/RFD.201229-15.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Российское респираторное общество; 2016. Доступно на: <https://spulmo.ru/>
- Zhang L., He L., Gong J., Liu C. Risk factors associated with irreversible airway obstruction in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Biomed. Res. Int.* 2016; 2016: 9868704. DOI: 10.1155/2016/9868704.
- Konstantellou E., Papaioannou A.I., Loukides S. et al. Persistent airflow obstruction in patients with asthma: Characteristics of a distinct clinical phenotype. *Respir. Med.* 2015; 109 (11): 1404–1409. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.09.009.
- Bumbacea D., Campbell D., Nguyen L. et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (1): 122–128. DOI: 10.1183/09031936.04.00077803.
- ten Brinke A., Zwinderman A.H., Sterk P.J. et al. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (5): 744–748. DOI: 10.1164/ajrccm.164.5.2011026.
- Boulet L.P. Irreversible airway obstruction in asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2009; 9 (2): 168–173. DOI: 10.1007/s11882-009-0025-2.
- Vonk J.M., Jongepier H., Panhuysen C.I. et al. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax.* 2003; 58 (4): 322–327. DOI: 10.1136/thorax.58.4.322.
- Mogensen I., Alving K., Bjerg A. et al. Simultaneously elevated exhaled nitric oxide and serum-eosinophil cationic protein relate to recent asthma events in asthmatics in a cross-sectional population-based study. *Clin. Exp. Allergy.* 2016; 46 (12): 1540–1548. DOI: 10.1111/cea.12792.
- Oishi K., Hirano T., Suetake R. et al. A trial of oral corticosteroids for persistent systemic and airway inflammation in severe asthma. *Immun. Inflamm. Dis.* 2017; 5 (3): 261–264. DOI: 10.1002/iid3.166.
- Mogensen I., Alving K., Dahlen S.E. et al. Fixed airflow obstruction relates to eosinophil activation in asthmatics. *Clin. Exp. Allergy.* 2019; 49 (2): 155–162. DOI: 10.1111/cea.13302.
- Ненашева Н.М., Белевский А.С., Фассахов Р.С., Емельянов А.В. Фенотипы трудной для терапии бронхиальной астмы: возможности достижения контроля. *Российский аллергологический журнал.* 2016; (4-5): 43–54.
- Ulrik C.S., Backer V. Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (4): 892–896. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d27.x.
- Boulet L.P., Boulay M.È., Dérival J.L. et al. Asthma-COPD overlap phenotypes and smoking: Comparative features of asthma in smoking or non-smoking patients with an incomplete reversibility of airway obstruction. *COPD.* 2018; 15 (2): 130–138. DOI: 10.1080/15412555.2017.1395834.
- Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лешенкова Е.В. и др. Стабильность фиксированной обструкции дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. *Российский аллергологический журнал.* 2017; 14 (1): 129–131.
- Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лешенкова Е.В. и др. Стабильность фиксированной обструкции дыхательных путей у больных бронхиальной астмой по данным ретроспективного исследования. *Российский аллергологический журнал.* 2018; 15 (1, ч. 2): 87–90.

Поступила 04.06.20

References

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020 GINA Report. Available at: www.ginasthma.org
- Contoli M., Baraldo S., Marku B. et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (4): 830–837. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.01.003.

3. Lee T., Lee Y.S., Bae Y.J. et al. Smoking, longer disease duration and absence of rhinosinusitis are related to fixed airway obstruction in Koreans with severe asthma: findings from the COREA study. *Respir. Res.* 2011; 12: 1. DOI: 10.1186/1465-9921-12-1.
4. Lee J.H., Haselkorn T., Borish L. et al. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest.* 2007; 132 (6): 1882–1889. DOI: 10.1378/chest.07-0713.
5. Emel'yanov A.V., Sergeeva G.R., Korovina O.V. et al. [Modern treatment of asthma]. *Rossiyskiy semeynyy vrach.* 2012; 16 (2): 9–15. DOI: 10.17816/RFD201229-15 (in Russian).
6. [Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Bronchial Asthma]. Russian Respiratory Society. 2016. Available at: <https://spulmo.ru/> (in Russian).
7. Zhang L., He L., Gong J., Liu C. Risk factors associated with irreversible airway obstruction in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Biomed. Res. Int.* 2016; 2016: 9868704. DOI: 10.1155/2016/9868704.
8. Konstantellou E., Papaioannou A.I., Loukides S. et al. Persistent airflow obstruction in patients with asthma: Characteristics of a distinct clinical phenotype. *Respir. Med.* 2015; 109 (11): 1404–1409. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.09.009.
9. Bumbacea D., Campbell D., Nguyen L. et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (1): 122–128. DOI: 10.1183/09031936.04.00077803.
10. ten Brinke A., Zwirderman A.H., Sterk P.J. et al. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (5): 744–748. DOI: 10.1164/ajrcm.164.5.2011026.
11. Boulet L.P. Irreversible airway obstruction in asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2009; 9 (2): 168–173. DOI: 10.1007/s11882-009-0025-2.
12. Vonk J.M., Jongepier H., Panhuysen C.I. et al. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax.* 2003; 58 (4): 322–327. DOI: 10.1136/thorax.58.4.322.
13. Mogensen I., Alving K., Bjerg A. et al. Simultaneously elevated exhaled nitric oxide and serum-eosinophil cationic protein relate to recent asthma events in asthmatics in a cross-sectional population-based study. *Clin. Exp. Allergy.* 2016; 46 (12): 1540–1548. DOI: 10.1111/cea.12792.
14. Oishi K., Hirano T., Suetake R. et al. A trial of oral corticosteroids for persistent systemic and airway inflammation in severe asthma. *Immun. Inflamm. Dis.* 2017; 5 (3): 261–264. DOI: 10.1002/iid3.166.
15. Mogensen I., Alving K., Dahlen S.E. et al. Fixed airflow obstruction relates to eosinophil activation in asthmatics. *Clin. Exp. Allergy.* 2019; 49 (2): 155–162. DOI: 10.1111/cea.13302.
16. Nenasheva N.M., Belevskiy A.S., Fassakhov R.S., Emel'yanov A.V. [Phenotypes of difficult to treat bronchial asthma: opportunities to achieve control]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2016; (4-5): 43–54 (in Russian).
17. Ulrik C.S., Backer V. Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (4): 892–896. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d27.x.
18. Boulet L.P., Boulay M.È., Dérival J.L. et al. Asthma-COPD overlap phenotypes and smoking: Comparative features of asthma in smoking or non-smoking patients with an incomplete reversibility of airway obstruction. *COPD.* 2018; 15 (2): 130–138. DOI: 10.1080/15412555.2017.1395834.
19. Sergeeva G.R., Emel'yanov A.V., Leshenkova E.V. et al. [Stability of fixed airway obstruction in patients with bronchial asthma]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2017; 14 (1): 129–131 (in Russian).
20. Sergeeva G.R., Emel'yanov A.V., Leshenkova E.V. et al. [Stability of fixed airway obstruction in patients with bronchial asthma according to a retrospective study]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2018; 15 (1, Pt 2): 87–90 (in Russian).

Received: June 04, 2020

Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения с внебольничной пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких

И.И.Дубровская¹, Н.В.Багешева², А.В.Мордык², Е.Ю.Небесная², Л.И.Бахшиева²

1 – Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 2»: 644021, Омск, ул. Лизы Чайкиной, 7;

2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644099, Омск, Ленина, 12

Информация об авторах

Дубровская Ирина Игоревна – заведующая пульмонологическим отделением Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Больница скорой медицинской помощи № 2»; тел.: (3812) 32-19-15; e-mail: gkbsmp2@yandex.ru

Багешева Наталья Викторовна – к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (923) 672-00-20; e-mail: ppi100@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3668-1023>)

Мордык Анна Владимировна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 649-21-10; e-mail: amordik@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6196-7256>)

Небесная Екатерина Юрьевна – студентка VI курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 689-10-59; e-mail: nebesnaya_katya97@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-2889>)

Бахшиева Лейла Ильгамовна – студентка VI курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (908) 102-60-98; e-mail: butter27fly@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5371-4195>)

Резюме

Целью настоящей работы явилось изучение проблемы выявления туберкулеза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в анамнезе и роли проб Манту и Диаскинтеста при диагностике туберкулеза у лиц, госпитализированных в пульмонологическое отделение многопрофильного стационара по неотложной помощи. **Материалы и методы.** По результатам анализа 122 медицинских карт стационарных больных (форма 003/у) госпитализированные разделены на 2 группы: 1-я – лица, поступившие в стационар с диагнозом внебольничная пневмония (ВП), 2-я – лица с обострением ХОБЛ, ВП при дообследовании которых диагностирована в 73 % случаев. **Результаты.** Установлено, что возраст пациентов с обострением ХОБЛ составил $48,0 \pm 1,9$ и $69,9 \pm 2,7$ года соответственно ($z = -1,44$; $p = 0,149$). Для клинической картины у пациентов с ХОБЛ были характерны острое начало заболевания, длительный и интенсивный кашель и выраженная одышка, однако при дообследовании выявлена ВП. Для пациентов без ХОБЛ более характерными симптомами оказались кашель, лихорадка, лейкоцитоз и повышенная скорость оседания эритроцитов. В процессе обследования туберкулез выявлен у 10,7 % пациентов пульмонологического отделения, при этом ДНК микобактерий туберкулеза в промывных водах бронхов обнаружены в 30,8 % случаев. Положительные результаты одновременной иммунодиагностики (пробы Манту и Диаскинтеста) отмечены в 76,9 % случаев. У 33,3 % больных туберкулезом 1-й группы наблюдалось сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции, чем могут быть обусловлены сниженные реакции кожных иммунологических проб. При выполнении пробы с Диаскинестом в группе пациентов с ХОБЛ выявлены 14,3 % лиц с латентной туберкулезной инфекцией. **Заключение.** Пациенты с обострением ХОБЛ, так же, как и больные ВП, составляют потенциальную группу риска по развитию туберкулеза, нуждаются в дополнительном обследовании в условиях пульмонологического отделения стационара для исключения или ранней диагностики туберкулеза легких, включающем исследование мокроты и промывных вод бронхов на ДНК микобактерий туберкулеза при помощи полимеразной цепной реакции и проведении Диаскинтеста.

Ключевые слова: пневмония, туберкулез, хроническая обструктивная болезнь легких, иммунодиагностика, аллерген туберкулезный рекомбинантный, Диаскинест.

Для цитирования: Дубровская И.И., Багешева Н.В., Мордык А.В., Небесная Е.Ю., Бахшиева Л.И. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения с внебольничной пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 305–311. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-305-311

Detection and differential diagnosis of tuberculosis in patients of the pulmonary department with community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease

Irina I. Dubrovskaya¹, Natalya V. Bagisheva², Anna V. Mordyk², Ekaterina Y. Nebesnaya², Leila I. Bakhshieva²

1 – Omsk Region City Teaching Hospital No. 2: ul. Lizy Chaykinoy 7, 644021, Omsk, 644021, Russia;

2 – Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Lenina 12, Omsk, 644099, Russia

Author information

Irina I. Dubrovskaya, Chief of the Pulmonology Division, Omsk Region City Teaching Hospital No.2; tel.: (3812) 32-19-15; e-mail: gkbsmp2@yandex.ru

Natalya V. Bagisheva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Ambulatory and Internal Medicine, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (923) 672-00-20; e-mail: ppi100@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3668-1023>)

Anna V. Mordyk, Doctor of Medicine, Professor, Head of Phthisiology, Phthisiosurgery and Infectious Diseases Department, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 649-21-10; e-mail: amordik@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6196-7256>)

Ekaterina Y. Nebesnaya, 6th year student, Medical Faculty, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 689-10-59; e-mail: nebesnay_katya97@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-2889>)

Leila I. Bakhshieva, 6th year student, Medical Faculty, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (908) 102-60-98; e-mail: butter27fly@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5371-4195>)

Abstract

The purpose of the present work was to study the problem of tuberculosis detection in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the anamnesis and the role of Mantoux test and Diaskintest in diagnosing tuberculosis in patients hospitalized in the pulmonary department of the multidisciplinary emergency hospital. **Methods.** According to the results of analysis of 122 medical records of inpatient patients hospitalized are divided into 2 groups: 1st – patients admitted to hospital with the diagnosis of community-acquired pneumonia (CAP), 2nd – patients with acute COPD, CAP at the follow-up of which was diagnosed in 73% of cases. **Results.** The age of patients with acute COPD was found to be 48.0 ± 1.9 and 69.9 ± 2.7 years respectively ($z = -1.44$; $p = 0.149$). Acute onset, duration and intensity of coughing, and pronounced shortness of breath were observed in patients with COPD in the clinical picture, but a CAP was detected in the follow-up survey. Coughing, fever, leukocytosis and accelerated sedimentation rate were more common symptoms in patients without COPD. Tuberculosis was detected in 10.7% of patients in the pulmonary department, while DNA of mycobacteria tuberculosis in the epithelial lining fluid was found in 30.8% of cases. Positive results of simultaneous immunodiagnostics (Mantoux test and Diaskin-test) were recorded in 76.9% of cases. In 33.3% of patients with tuberculosis of the 1st group, a combination of tuberculosis and HIV infection was observed, which may be the reason for decreased reactions of skin immunological tests. When performing a test with Diaskintest, 14.3% of patients with latent tuberculosis infection were identified in the group of patients with COPD. **Conclusion.** Patients with COPD exacerbation, as well as patients with CAP, are a potential risk group for tuberculosis, need additional examination in the pulmonology department of the hospital according to exclude or early diagnosis of pulmonary tuberculosis, including the study of sputum and bronchial lavage for MBT DNA using PCR and Diaskintest.

Key words: pneumonia, tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease, immunodiagnostics, tuberculosis recombinant allergen, Diaskintest.

For citation: Dubrovskaya I.I., Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Nebesnaya E.Y., Bakhshieva L.I. Detection and differential diagnosis of tuberculosis in patients of the pulmonary department with community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 305–311 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-305-311

Туберкулез распространен во всем мире и является одной из 10 ведущих причин смерти [1]. Пристального внимания врачей-фтизиатров и пульмонологов заслуживает проблема определения, диагностики и лечения сочетания туберкулеза с такой нозологией, как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), т. к. заболеваемость данной патологией повсеместно возрастает в течение последних 25 лет [2–4].

Необходимо отметить, что туберкулез легких может как предшествовать ХОБЛ, так и быть его следствием; нельзя исключать также возможность их параллельного развития. Различаются несколько форм сочетания ХОБЛ и туберкулеза легких [2, 4, 5]. При развитии туберкулеза на фоне ХОБЛ, как и ХОБЛ на фоне туберкулеза, происходит взаимное утяжеление их течения. У больных с ХОБЛ в анамнезе отмечаются более тяжелые формы туберкулеза, выраженная их симптоматика с массивным бактериовыделением в мокроте, большей частотой образования полостей распада в легочной ткани, замедленной динамикой специфического процесса [6, 7]. Наличие же туберкулеза в анамнезе сопровождается как обструктивными нарушениями, так и спирометрической рестрикцией, что следует учитывать как возможную причину ХОБЛ и снижения легочной функции, особенно в странах, где туберкулез распространен [4, 6].

Таким образом, туберкулез и ХОБЛ могут взаимно отягощать течение каждого заболевания. Туберкулез может являться фактором риска развития, обострения и прогрессирования ХОБЛ, а ХОБЛ, являясь сопутствующим заболеванием, — изменять типичное течение туберкулеза, затрудняя его диагностику и лечение [8, 9].

Целью данного исследования явилось определение взаимосвязи между частотой выявления туберку-

леза и наличием ХОБЛ в анамнезе у пациентов пульмонологического отделения общесоматического стационара.

Материалы и методы

При проведении простого ретроспективного одномоментного исследования проанализированы данные 122 медицинских карт стационарных больных (форма 003 / у), госпитализированных в пульмонологическое отделение Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Больница скорой медицинской помощи № 2» в сентябре 2019 – январе 2020 гг. с занесением в регистрационные карты. У пациентов, поступающих в отделение как с внебольничной пневмонией (ВП), так и с обострением ХОБЛ, должен быть исключен туберкулез, особенно в регионе с высоким уровнем заболеваемости, поэтому в стационаре обязательно проводилось соответствующее обследование.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я ($n = 85$: 50 (58,8 %) мужчин, 35 (41,2 %) женщин) – лица без ХОБЛ, госпитализированные в стационар с диагнозом ВП при поступлении; 2-я ($n = 37$: 24 (64,9 %) мужчины, 13 (35,1 %) женщин; $\chi^2 = 4,06$; $p = 0,044$) – больные ХОБЛ, причиной госпитализации которых явилось обострение заболевания. Средний возраст пациентов 1-й группы составил $48,0 \pm 1,9$ года, 2-й – $69,9 \pm 2,7$ года ($z = -1,44$; $p = 0,149$); средняя продолжительность пребывания в стационаре – $17,7 \pm 0,9$ и $18,1 \pm 1,0$ койко-день соответственно ($z = -1,16$; $p = 0,245$).

При поступлении пациентам проводилась обзорная рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях, проба Манту с 2 ТЕ с одновременным выполнением пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) – Диаскин-тест – с оценкой результатов через 72 ч [10, 11]. Час-

тота выявления туберкулеза сравнивалась у пациентов с наличием и отсутствием ХОБЛ. Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (*Good Clinical Practice*) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакетов программ *Statistica 8.0*: рассчитывались показатели описательной статистики, качественные данные представлены в виде процентов абсолютных чисел ($\% \pm m$), достоверность различий показателей в группах определялась

с помощью критерия χ^2 . Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принималась соответствующей $p < 0,05$.

Результаты

Результаты сравнения групп наблюдения представлены в табл. 1.

При поступлении у пациентов 1-й группы ВП диагностирована в 85 (100,0 %), плеврит неуточненной этиологии – в 9 (10,6 %) случаях, у пациентов 2-й группы – только обострение ХОБЛ – у 37 (100,0 %) ($\chi^2 = 22,6$; $p = 0,00$) больных, связанное с гидротораксом неуточненной этиологии – у 1 (2,7 %) пациента ($\chi^2 = 1,76$; $p = 0,172$).

Помимо заболеваний, при которых потребовалась госпитализация, у пациентов сравниваемых групп отмечена следующая сопутствующая патоло-

Таблица 1

Клиническая характеристика, результаты обследования и диагнозы пациентов сравниваемых групп; n ($\% \pm m$)

Table 1

Clinical characteristics, examination results and diagnoses of patients in the groups under comparison; n ($\% \pm m$)

Клиническая характеристика	1-я группа (ВП без ХОБЛ) $n = 85$	2-я группа (обострение ХОБЛ) $n = 37$	χ^2	p
Диагноз при поступлении:				
• ВП	85 (100,0 $\pm$ 0,0)	0	1,1	0,893
• ХОБЛ (обострение)	0	37 (100,0 $\pm$ 0,0)	22,6	0,000
• плеврит неясной этиологии	9 (10,6 $\pm$ 3,3)	1 (2,7 $\pm$ 2,7)	1,76	0,172
Соматическая коморбидная патология:				
• ХОБЛ	0	37 (100,0 $\pm$ 0,0)	55,39*	0,000
• ИБС, ХСН	63 (74,1 $\pm$ 4,8)	31 (83,8 $\pm$ 6,1)	0,17	0,677
• вирусный гепатит В, С	19 (22,4 $\pm$ 4,5)	2 (5,4 $\pm$ 3,7)	3,91*	0,048
• ВИЧ-инфекция	24 (28,2 $\pm$ 4,9)	4 (10,8 $\pm$ 5,1)	2,95	0,085
• бронхоэктатическая болезнь	10 (11,8 $\pm$ 3,5)	3 (8,1 $\pm$ 4,5)	0,30	0,586
Данные анамнеза:				
• острое начало	74 (87,1 $\pm$ 3,6)	35 (94,6 $\pm$ 3,7)	0,09	0,770
• постепенное начало	11 (12,9 $\pm$ 3,6)	2 (5,4 $\pm$ 3,7)	1,28	0,258
Клинические симптомы:				
• кашель	74 (87,1 $\pm$ 3,6)	31 (83,8 $\pm$ 6,1)	0,02	0,895
• одышка	35 (41,2 $\pm$ 5,3)	31 (83,8 $\pm$ 6,1)	5,14*	0,023
• лихорадка	65 (76,5 $\pm$ 4,6)	17 (45,9 $\pm$ 8,2)	2,23	0,127
• боль в грудной клетке	31 (36,5 $\pm$ 5,2)	2 (5,4 $\pm$ 3,7)	8,12*	0,004
Результаты лабораторного, бактериоскопического и молекулярно-генетического исследования:				
• лейкоцитоз ($> 10 \times 10^9 / л$)	43 (50,6 $\pm$ 5,4)	18 (48,6 $\pm$ 8,2)	0,01	0,909
• ускоренная СОЭ (> 30 мм / ч)	57 (67,1 $\pm$ 5,1)	15 (40,5 $\pm$ 8,1)	2,08	0,149
• КУМ в мокроте	0	0	–	
• ДНК МБТ в мокроте и промывных водах бронхов	3 (3,5 $\pm$ 2,0)	1 (2,7 $\pm$ 2,7)	0,05	0,820
Рентгенография органов грудной клетки:				
• инфильтрация	85 (100,0 $\pm$ 0,0)	27 (73,0 $\pm$ 7,3)	1,14	0,268
• усиление легочного рисунка	3 (3,5 $\pm$ 2,0)	4 (10,8 $\pm$ 5,1)	0,70	0,402
• выпот в плевральную полость	10 (11,8 $\pm$ 3,5)	3 (8,1 $\pm$ 4,5)	0,53	0,465
• отсутствие патологических изменений	0	3 (8,1 $\pm$ 4,5)	0,49	0,458
Заключительный диагноз:				
• ВП	64 (75,3 $\pm$ 4,7)	25 (70,3 $\pm$ 7,5)	0,12	0,724
• туберкулез	11 (12,9 $\pm$ 3,6)	2 (5,4 $\pm$ 3,7)	1,28	0,258
• плеврит нетуберкулезный	10 (11,8 $\pm$ 3,5)	3 (8,1 $\pm$ 4,5)	0,30	0,596
• обострение ХОБЛ	0	7 (18,9 $\pm$ 6,4)	12,44*	0,000

Примечание: ВП – внебольничная пневмония; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; КУМ – кислотоустойчивые микобактерии; МБТ – микобактерии туберкулеза; * – $p \leq 0,05$.

гия: ХОБЛ — в 0,0 и 100,0 % ($\chi^2 = 55,39$; $p = 0,00$), ишемическая болезнь сердца (ИБС) — в 74,1 и 83,8 % ($\chi^2 = 0,17$; $p = 0,677$), вирусный гепатит и инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) — в 28,2 и 10,8 % ($\chi^2 = 2,95$; $p = 0,085$) случаев в 1-й и 2-й группах соответственно; в 1-й группе антиретровирусную терапию получали 3 (12,5 %) человека. Обращает на себя внимание, что во 2-й группе пациентов с ИБС несколько больше, они старше, в качестве коморбидной патологии у них отмечена ХОБЛ. В 1-й группе ВИЧ-инфекция наблюдалась чаще.

По данным анализа базисной терапии в группе пациентов с ХОБЛ показано, что ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) (будесонид / формотерол 160 / 4,5 мкг или салметерол / флутиказон 25 / 250 мкг) по 2 ингаляции 2 раза в сутки получали 8 ($21,6 \pm 6,8$ %) пациентов, при этом продолжительность использования иГКС / ДДБА у 3 ($8,1 \pm 4,5$ %) из них составила > 5 лет. Только короткодействующие бронхолитические препараты (изолированно или в комбинации) нерегулярно получали 17 ($45,9 \pm 8,2$ %) больных, 7 ($18,9 \pm 6,4$ %) пациентов в качестве базисной терапии получали тиотропия бромид 2,5 мкг по 2 ингаляции 1 раз в сутки, комбинацию ДДБА и длительно действующих М-холинолитических препаратов (тиотропия бромид / олодатерол 2,5 / 2,5 мкг по 2 ингаляции 1 раз в сутки) — 5 ($13,5 \pm 5,6$ %) больных.

По результатам анализа клинических данных острое начало заболевания отмечено у 74 (87,1 %) пациентов 1-й группы и 35 (94,6 %) — 2-й ($\chi^2 = 0,09$; $p = 0,770$), подострое — у 12,9 и 5,4 % больных сравниваемых групп соответственно ($\chi^2 = 1,28$; $p = 0,258$). У пациентов без ХОБЛ обращает на себя внимание склонность к медленному началу инфекционного процесса. Пациенты обеих групп предъявляли жалобы на кашель ($p > 0,05$), одышку, лихорадку ($p > 0,05$) и боли в грудной клетке. При этом одышка преобладала у пациентов с ХОБЛ (41,2 и 83,8 %; $\chi^2 = 5,14$; $p = 0,023$), боль в грудной клетке — у пациентов без ХОБЛ (36,5 и 5,4 %; $\chi^2 = 8,12$; $p = 0,004$). У пациентов обеих групп одинаково часто отмечались лейкоцитоз и повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) ($p > 0,05$).

В дальнейшем при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки у 100 % пациентов 1-й группы выявлена инфильтрация легочной ткани и подтвердился диагноз ВП; у 27 (73,0 %) больных 2-й группы также определялись инфильтративные изменения легочной ткани, что заставило продолжить обследование пациентов обеих групп для исключения туберкулеза, учитывая сходную клиническую и рентгенологическую симптоматику.

Троекратный анализ мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) проведен у 100 % пациентов обеих групп, но на данном этапе во всех случаях получен отрицательный результат. Фибробронхоскопия (ФБС) выполнена у 57 ($67,1 \pm 5,1$ %) больных 1-й группы и 25 ($76,6 \pm 7,7$ %) — 2-й. Положительный результат исследования промыв-

Таблица 2
Результаты иммунодиагностики внутрикожных проб у пациентов пульмонологического отделения;
n (% $\pm$ m)

Table 2
Immunodiagnostic results of intradermal tests in patients of the pulmonary department; n (% $\pm$ m)

Проба	1-я группа (ВП без ХОБЛ) n = 85	2-я группа (обострение ХОБЛ) n = 37	χ^2	p
Проба Манту				
Отрицательная	50 ($58,8 \pm 5,3$)	29 ($78,4 \pm 6,8$)	0,89	0,346
Сомнительная	8 ($9,4 \pm 3,2$)	0	3,37	0,065
Положительная:				
• нормергическая	26 ($30,6 \pm 5,0$)	8 ($21,6 \pm 6,8$)	0,60	0,439
• гиперергическая	1 ($1,2 \pm 1,2$)	0	0,43	0,510
Диаскинтест				
Отрицательный	74 ($87,0 \pm 3,6$)	30 ($81,1 \pm 6,4$)	0,06	0,807
Сомнительный	0	0	—	—
Положительный:				
• нормергический	6 ($7,1 \pm 2,8$)	3 ($8,1 \pm 4,5$)	0,04	0,850
• гиперергический	5 ($5,9 \pm 2,6$)	4 ($10,8 \pm 5,1$)	0,78	0,378

ных вод бронхов на ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) получен у 3 (3,5 %) пациентов 1-й группы и 1 (2,7 %) — 2-й ($\chi^2 = 0,05$; $p = 0,820$). Всем пациентам выполнены пробы Манту и АТР (Диаскинтест); результаты иммунодиагностики представлены в табл. 2.

Отрицательная реакция (отсутствие инфильтрата при наличии реакции на укол или инфильтрат 1 мм) на пробу Манту с 2 ТЕ зафиксирована у 50 и 29 пациентов сравниваемых групп ($58,8 \pm 5,3$ и $78,4 \pm 6,8$ %; $\chi^2 = 0,89$; $p = 0,346$) соответственно, сомнительная реакция (инфильтрат 2–4 мм или гиперемия любого размера) — у 8 ($9,4 \pm 3,2$ %) и 0 ($\chi^2 = 3,37$; $p = 0,065$) больных соответственно; положительная нормергическая реакция (инфильтрат диаметром 5 – 20 мм) — у 26 и 8 ($30,6 \pm 5,0$ и $21,6 \pm 6,8$ %) больных соответственно ($\chi^2 = 0,6$; $p = 0,439$); положительная гиперергическая реакция (размер инфильтрата > 21 мм или наличие везикул, некроза, лимфангоита) — у 1 пациента 1-й группы (папула 21 мм) и 0 больных — 2-й группы ($\chi^2 = 0,43$; $p = 0,510$). На пробу с АТР отрицательная реакция (полное отсутствие инфильтрата при наличии реакции на укол) развилась у 74 и 30 ($87,0 \pm 3,6$ и $81,1 \pm 6,4$ %) больных сравниваемых групп соответственно ($\chi^2 = 0,06$; $p = 0,807$); сомнительных реакций (наличие гиперемии без инфильтрата) в обеих группах не отмечено; положительный результат (наличие инфильтрата любого размера) выявлен в 11 и 7 ($12,9 \pm 3,6$ % и $18,9 \pm 6,4$ %) ($\chi^2 = 0,53$; $p = 0,465$), из них — гиперергические пробы (размер инфильтрата ≥ 15 мм) — в 5 ($5,9 \pm 2,6$ %) и 4 ($10,8 \pm 5,1$ %) случаях соответственно ($\chi^2 = 0,78$; $p = 0,378$).

Все пациенты осмотрены фтизиатром. Диагноз туберкулез установлен у 11 ($12,9 \pm 3,6$ %) больных 1-й группы и 2 ($5,4 \pm 3,7$ %) — 2-й ($\chi^2 = 1,28$; $p = 0,258$).

В 1-й группе совпадение результатов проб Манту и Диаскинтеста установлено в 8 (72,7 %) случаях. Необходимо отметить, что диагноз туберкулез подтвержден обнаружением ДНК МБТ в промывных водах бронхов методом ПЦР у 3 человек, все — с положительным результатом Диаскинтеста. Практически у каждого 3-го (27,2 %) пациента с установленным диагнозом туберкулез отмечен отрицательный результат иммунологических проб. У 4 (33,3 %) больных туберкулезом 1-й группы наблюдалось сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции, чем и могут быть обусловлены сниженные реакции кожных иммунологических проб. Во 2-й группе у 2 пациентов с установленным диагнозом туберкулез пробы Манту и Диаскинтеста были положительными одновременно в обоих случаях, у 1 из них найдена ДНК МБТ в промывных водах бронхов методом ПЦР. Следует отметить, что 1 из 2 больных ХОБЛ с впервые выявленным туберкулезом получал в качестве базисной терапии иГКС в течение > 3 лет, 2-й пациент при лечении ХОБЛ нерегулярно применял только короткодействующие бронхолитические препараты.

Обсуждение

При сравнении пациентов пульмонологического отделения 2 групп, у которых при поступлении был заподозрен туберкулез, оказалось, что среди больных ХОБЛ преобладали мужчины более старшего возраста, что согласуется с литературными данными [9, 10]. Диагноз ВП при дальнейшей мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки в большинстве случаев подтвержден или выставлен в стационаре (у 89,4 % пациентов без ХОБЛ и 64,9 % — с ХОБЛ). В качестве коморбидной соматической патологии в обеих группах чаще других выявлялись ИБС и хроническая сердечная недостаточность (у 74,1 % больных 1-й группы и 83,8 % — 2-й); ВИЧ-инфекция реже сочеталась с ХОБЛ.

У пациентов пульмонологического отделения отмечено острое начало заболевания в сочетании с лихорадкой и кашлем. Для больных ХОБЛ характерно наличие выраженной одышки (83,8 %), а без ХОБЛ — более в грудной клетке (36,5 %), что уже на начальном этапе определяет их в группу риска инфекционной патологии для дифференциальной диагностики с туберкулезом [4, 12]. При рутинном исследовании мокроты методом микроскопии КУМ не обнаружены, лишь при исследовании промывных вод молекулярно-генетическим методом у 4,87 % пациентов (от числа обследованных методом ФБС) выявлена ДНК МБТ, что позволило подтвердить диагноз туберкулез на этапе пульмонологического отделения.

Отсутствие КУМ при микроскопии с окраской по Цилю–Нильсену на этапе стационарной лабораторной диагностики общей лечебной сети диктует необходимость совершенствования обучения персонала соответствующих лабораторий [3, 4]. Исследование мокроты или другого диагностического материала молекулярно-генетическими методами

для поиска ДНК МБТ является обязательным при обследовании лиц с подозрением на туберкулез, особенно это касается больных ХОБЛ, что по возможности должно шире использоваться при проведении дифференциальной диагностики туберкулеза и ВП.

Диаскинтест может использоваться при дифференциальной диагностике туберкулеза у пациентов разных возрастных групп при получении отрицательных результатов бактериоскопического исследования мокроты на КУМ [13–16]. У лиц с установленным диагнозом туберкулез результаты кожных иммунологических тестов часто оказываются положительными.

В отличие от пробы Манту, применение Диаскинтеста позволяет выявить лиц с латентной туберкулезной инфекцией. После исключения активного заболевания доля лиц с положительным результатом Диаскинтеста составила 6,9 и 14,3 % соответственно, что существенно выше, чем в целом в популяции. Таким образом, пациенты с ХОБЛ и лица, перенесшие ВП, являются группой повышенного риска по развитию туберкулеза и требуют повышенного внимания специалистов.

Все пациенты с установленным диагнозом туберкулез после осмотра фтизиатром были переведены для наблюдения в клинический противотуберкулезный диспансер.

По результатам обследования в 1-й группе диагноз ВП подтвержден в 64 (75,3 %) случаях, в 11 (12,9 %) — выявлен туберкулез легких, в 10 (11,8 %) — плеврит. Во 2-й группе у 25 (75,3 %) больных установлена ВП, у 2 (5,4 %) — туберкулез, у 3 (8,1 %) — плеврит и лишь 7 (18,9 %) были выписаны после купирования обострения ХОБЛ.

Следует обратить внимание, что тщательное дообследование больных с целью выявления в т. ч. туберкулеза легких требуется даже при их поступлении в стационар без предварительного диагноза ВП, лишь с обострением ХОБЛ. Если при ВП всегда проводится дифференциальный диагноз с туберкулезом, то при госпитализации больного с обострением ХОБЛ в рутинной практике в стандарт обследования иммунодиагностика не входит. По результатам данного клинического исследования на небольшой выборке пациентов показано, что больные с обострением ХОБЛ являются потенциальной группой риска по развитию туберкулеза и нуждаются в дополнительном обследовании в условиях пульмонологического отделения стационара по стандарту ВП для исключения туберкулеза легких.

Заключение

По результатам исследования сделаны следующие выводы:

- в пульмонологическое отделение общесоматического стационара с ХОБЛ в анамнезе чаще поступают мужчины старшего возраста;
- для клинической картины ХОБЛ характерны острое начало заболевания, большие длительность и интенсивность кашля и выраженная

одышка, при этом в дальнейшем при дообследовании обнаружена ВП;

- для лиц без ХОБЛ в анамнезе более характерны кашель, лихорадка, лейкоцитоз и повышенная СОЭ при лабораторном обследовании, кроме того, такие больные несколько моложе пациентов с ХОБЛ;
- в процессе обследования туберкулез выявлен у 10,7 % пациентов пульмонологического отделения;
- иммунодиагностика является одним из ключевых методов диагностики туберкулезной инфекции у лиц разных возрастных групп;
- при выполнении пробы с Диаскинтестом выявляются лица с латентной туберкулезной инфекцией. Пациенты с ХОБЛ и ВП составляют потенциальную группу риска по развитию туберкулеза. Уровень латентной туберкулезной инфекции в группе пациентов с ХОБЛ составил 14,3 %;
- для своевременной диагностики туберкулеза органов дыхания пациентов с обострением ХОБЛ нуждаются в комплексном дополнительном обследовании, включающем исследование мокроты и промывных вод бронхов на ДНК МБТ при помощи ПЦР и Диаскинтеста.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare the absence of conflict of interests.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Туберкулез. Доступно на: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> [Дата обращения: 13.02.20].
2. Михеев Р.К. Туберкулез и ХОБЛ: от литературно-художественного пространства до дифференциальной диагностики. *Международный студенческий научный вестник*. 2019; (5, ч. 2). Доступно на: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19837> [Дата обращения: 13.02.20].
3. Yakar H.I., Gunen H., Pahlivan E., Yadogan S. The role of tuberculosis in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 323–329. DOI: 10.2147/COPD.S116086.
4. Amaral A.F., Coton S., Kato B. et al. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 1104–1112. DOI: 10.1183/13993003.02325-2014.
5. Багешева Н.В., Мордык А.В., Мордык Д.И. ХОБЛ и туберкулез: существует ли связь? *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019; 14 (1, ч.1): 135–140. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14070.
6. Визель А.А., Алексеев А.П., Шмелев Е.И. и др. Бронхообструктивный синдром у больных туберкулезом легких: аналитический обзор литературы. *Практическая пульмонология*. 2018; (1): 33–42.
7. Ханин А.Л., Кравец С.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез: актуальная проблема в реальной практике (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*. 2017; 10 (6): 60–70.
8. Багешева Н.В., Мордык А.В., Руденко С.А. и др. Сравнительные аспекты течения впервые выявленного туберкулеза, изолированного и при его сочетании с ХОБЛ, у пациентов старше 50 лет. *Забайкальский медицинский вестник*. 2015; (3): 73–77.

9. Багешева Н.В., Неганова Ю.А., Неганова Н.А. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез как взаимоотягощающие заболевания. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; (6): 21–22.
10. Слогоцкая Л.В., Синицын М.В., Кудлай Д.А. Возможность иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97 (11): 46–58.
11. Старшинова А.А., Кудлай Д.А., Довгалюк И.Ф. и др. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2019; 98 (4): 229–235. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235.
12. Всемирная организация здравоохранения. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Доступно на: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) [Дата обращения: 13.02.20].
13. Shovkun L., Aksenova V., Kudlay D., Sarychev A. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (Suppl. 62): PA2733.
14. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A. et al. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (Suppl. 56): 416.
15. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D. et al. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (Suppl. 57): 1995.
16. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Sentchichina O. et al. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (Suppl. 59): PA4524.

Поступила 19.06.20

References

1. World Health Organization. [Tuberculosis]. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/> [Accessed: February 13, 2020] (in Russian).
2. Mikheev R.K. [Tuberculosis and COPD: from literary and artistic space to differential diagnosis]. *Mezhdunarodnyy studentcheskiy nauchnyy vestnik*. 2019; (5, Pt 2). Available at: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19837> (in Russian).
3. Yakar H.I., Gunen H., Pahlivan E., Yadogan S. The role of tuberculosis in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 323–329. DOI: 10.2147/COPD.S116086.
4. Amaral A.F., Coton S., Kato B. et al. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 1104–1112. DOI: 10.1183/13993003.02325-2014.
5. Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Mordyk D.I. [COPD and tuberculosis: is there a connection?]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2019; 14 (1, Pt1): 135–140. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14070 (in Russian).
6. Vize' A.A., Alekseev A.P., Shmelev E.I. et al. [Bronchial obstruction in patients with pulmonary tuberculosis: analytical literature review]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018; (1): 33–42 (in Russian).
7. Khanin A.L., Kravets S.L. [Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis: the latest problem in real clinical

- practice (review)]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2017; 10 (6): 60–70 (in Russian).
8. Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Rudenko S.A. et al. [Comparative aspects of the course of newly diagnosed tuberculosis, isolated and when combined with COPD, in patients older than 50 years]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2015; (3): 73–77 (in Russian).
 9. Bagisheva N.V., Neganova Yu.A., Neganova N.A. et al. [Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis as mutually aggravating diseases]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2015; (6): 21–22 (in Russian).
 10. Slogotskaya L.V., Sinitsyn M.V., Kudlay D.A. [Possibilities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2019; 97 (11): 46–58 (in Russian).
 11. Starshinova A.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F. et al. [Efficacy of new methods of tuberculosis infection immunodiagnosics in the Russian Federation]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2019; 98 (4): 229–235. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235 (in Russian).
 12. World Health Organization. [Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)]. Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) [Accessed: February 13, 2020] (in Russian).
 13. Shovkun L., Aksenova V., Kudlay D., Sarychev A. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (Suppl. 62): PA2733.
 14. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A. et al. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (Suppl. 56): 416.
 15. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D. et al. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (Suppl. 57): 1995.
 16. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Sentchichina O. et al. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (Suppl. 59): PA4524.

Received: June 19, 2020

Ожирение у больных хронической обструктивной болезнью легких: предпосылки к выделению отдельного фенотипа

Е.С.Овсянников¹, С.Н.Авдеев², А.В.Будневский¹

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

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

Информация об авторах

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

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Будневский Андрей Валериевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется высокой летальностью и выраженным влиянием на качество жизни (КЖ) пациента, представляя собой серьезную проблему здравоохранения. По данным различных исследований, распространенность ожирения при ХОБЛ, которое может оказывать существенное влияние на течение заболевания, достигает 50 %. **Целью** исследования явилась оценка особенностей течения заболевания, выраженности симптомов, КЖ, сопутствующих заболеваний и функций легких у больных ХОБЛ с ожирением. **Материалы и методы.** Больные ХОБЛ ($n = 176$), включенные в исследование, были распределены на 2 группы: 1-я ($n = 88$: 71 мужчина, 17 женщин; средний возраст — $62,40 \pm 8,83$ года) — больные ХОБЛ с нормальной массой тела; 2-я ($n = 88$: 64 мужчины, 24 женщины; средний возраст — $62,94 \pm 5,96$ года) — больные ХОБЛ с ожирением. Степень бронхиальной обструкции при ХОБЛ (II–IV, группа D) у включенных в исследование пациентов устанавливалась согласно критериям Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*). Оценивались число обострений ХОБЛ за последние 12 мес. Для оценки выраженности кашля, продукции мокроты, одышки, общей слабости использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Также применялись модифицированная шкала выраженности одышки (*Medical Research Council — mMRC*), тест оценки ХОБЛ (*COPD Assessment Test — CAT*) и вопросник о контроле над ХОБЛ (*COPD Control Questionnaire — CCQ*), проводились спирометрия, 6-минутный шаговый тест (6-МШТ), оценивалось КЖ с помощью опросника SF-36, определялся индекс BODE. **Результаты.** Показано, что частота обострений ХОБЛ за предыдущий год, при которых не потребовалась госпитализация, и госпитализаций в стационар по поводу обострения ХОБЛ, у больных 1-й группы была достоверно выше и составила $1,21 \pm 0,83$ и $0,96 \pm 0,42$ ($p = 0,016$) и $1,82 \pm 0,94$ и $1,5 \pm 0,81$ случаев ($p = 0,0145$) соответственно. У больных 2-й группы выраженность одышки, продукции мокроты и общей слабости по ВАШ, а также одышки по mMRC были достоверно ниже. У больных 2-й группы отмечены достоверно более высокие показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и индекса Тиффно. У больных 1-й группы отмечен также более высокий показатель индекса BODE — $6,23 \pm 2,81$ и $4,53 \pm 2,11$ соответственно ($p = 0,0000$). **Заключение.** Установлено, что для больных ХОБЛ с ожирением характерны низкие показатели выраженности симптомов при относительно высоких значениях ОФВ₁, ФЖЕЛ, относительно низкий риск обострений ХОБЛ и госпитализаций и низкий индекс BODE при частом сочетании с сахарным диабетом и гипертонической болезнью.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, спирометрия, качество жизни.

Для цитирования: Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В. Ожирение у больных хронической обструктивной болезнью легких: предпосылки к выделению отдельного фенотипа. *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 312–319. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-312-319

Obesity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: prerequisites for the isolation of a separate phenotype

Evgeniy S. Ovsyannikov¹, Sergey N. Avdeev², Andrey V. Budnevskiy¹

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

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

Author information

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

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

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

Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is highly lethal and has a pronounced impact on the patient's quality of life (QoL), representing a serious public healthcare problem. According to various studies, the prevalence of obesity in COPD, which can have a significant effect on the course of the disease, reaches 50%. **The aim** of the study was to assess the disease course characteristics, symptom severity, QoL, concomitant diseases, and lung function in obese COPD patients. **Methods.** Patients included in the study ($n = 176$) of COPD patients (GOLD II – IV, group D) were divided into 2 groups: 1st ($n = 88$: 71 men, 17 women; mean age 62.40 ± 8.83 years) – normal weight COPD patients; 2nd ($n = 88$: 64 men, 24 women; mean age 62.94 ± 5.96 years) – obese COPD patients. The number of COPD exacerbations in the last 12 months has been estimated. Visual analogue scale (VAS) was used to assess the severity of coughing, sputum production, shortness of breath, general weakness. Modified shortness of breath severity scale (Medical Research Council – mMRC), COPD Assessment Test (CAT) and the Chronic obstructive pulmonary disease control Questionnaire (CCQ) were also used, spirometry, 6-minute step test (6-MST) was performed, QoL was assessed using the SF-36 questionnaire, and BODE index was determined. **Results.** It was shown that the frequency of exacerbations of COPD for the previous year, which did not require hospitalization, and hospitalizations to the inpatient department for exacerbation of COPD, in patients of the 1st group was significantly higher and was 1.21 ± 0.83 and 0.96 ± 0.42 ($p = 0.016$) and 1.82 ± 0.94 and 1.5 ± 0.81 cases ($p = 0.0145$) respectively. In patients of the 2nd group the dyspnea severity, sputum production and general weakness according to VAS and the dyspnea according to mMRC scale were significantly lower. In patients of the 2nd group reliably higher indices of the forced expiratory volume in the 1st second (FEV₁), forced vital capacity (FVC) and Tiffno index were noted. Patients of the 1st group also have higher index BODE – 6.23 ± 2.81 and 4.53 ± 2.11 respectively ($p = 0.0000$). **Conclusion.** It was found that patients with COPD with obesity have low indices of symptom severity at relatively high values of FEV₁, FVC, relatively low risk of acute COPD and hospitalization, and low BODE index at frequent combination with diabetes mellitus and hypertension.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, obesity, spirometry, quality of life.

For citation: Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevskiy A.V. Obesity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: prerequisites for the isolation of a separate phenotype. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 312–319 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-312-319

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на протяжении последних лет является 4-й по частоте причиной смерти в мире, и по прогнозам, к 2020-му году переместится на 3-ю позицию [1–3]. По данным крупного эпидемиологического исследования (2012) [4], ежегодная смертность от ХОБЛ превысила 3 млн, что составило около 6 % всех летальных исходов в мире. Распространенность ХОБЛ, заболеваемость и смертность различаются как между странами, так и между группами населения внутри отдельных стран. На основании результатов, полученных в рамках программы *Burden of Obstructive Lung Diseases* (BOLD) и других эпидемиологических исследований, число зарегистрированных в 2010 г. случаев ХОБЛ составило 384 млн, а общая распространенность этого заболевания по миру – 11,7 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 8,4–15 %) [5].

При ХОБЛ часто выявляются сопутствующие заболевания, фактором риска развития которых является курение, – сердечно-сосудистая патология или рак легких. Другие патологические состояния, такие как тревога, депрессия, остеопороз, анемия, сахарный диабет (СД), метаболический синдром и ожирение, также нередко сопутствуют и патогенетически связаны с ХОБЛ [6–8]. Эта коморбидная патология оказывает влияние на состояние здоровья пациентов с ХОБЛ и исход заболевания [9, 10].

По данным исследований, распространенность ожирения у больных ХОБЛ составляет 10–50 %, кроме того, показана взаимосвязь между ожирением и заболеваемостью ХОБЛ [11]. Тем не менее остается неясным, оказывает ли ожирение пагубное влияние на течение ХОБЛ. Низкий индекс массы тела (ИМТ) расценивается как независимый фактор риска смерти у пациентов с ХОБЛ [12]. В нескольких исследованиях сообщалось о более выраженном респираторных симптомах, большей частоте обострений, более выраженном ограничении в повседневной деятельности, ухудшении качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем у больных ХОБЛ с ожирением [13].

Однако полученные результаты довольно противоречивы. Кроме того, следует помнить о том, что при фармакологическом и нефармакологическом лечении ХОБЛ влияние сопутствующих заболеваний, включая ожирение, может быть скрыто, однако этот фактор не учитывался практически ни в одном крупном исследовании.

Целью настоящего исследования явилась оценка особенностей течения заболевания, выраженности клинических проявлений, включая симптомы, КЖ, сопутствующие заболевания и функцию легких у больных ХОБЛ и ожирением.

Материалы и методы

В исследование включены больные ХОБЛ ($n = 176$), проходившие амбулаторное обследование и лечение на базе Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская городская клиническая поликлиника № 7» и Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская городская клиническая поликлиника № 4» с июня по декабрь 2018 г. Диагноз ХОБЛ и степень бронхиальной обструкции при ХОБЛ (II–IV, группа D) устанавливались согласно критериям Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*, 2018) на основе комплексной оценки симптомов заболевания, данных анамнеза, объективного статуса, показаний спирометрии (в стандартном режиме с пробой с сальбутамолом 400 мкг) [9]. Лица ($n = 176$), включенные в исследование, были распределены на 2 группы: 1-я ($n = 88$: 71 (80,68 %) мужчина, 17 (19,32 %) женщины; средний возраст – $62,40 \pm 8,83$ (43–72) года) – пациенты с ХОБЛ с нормальной массой тела (МТ); 2-я ($n = 88$: 64 (72,73 %) мужчины, 24 (27,27 %) женщины; средний возраст – $62,94 \pm 5,96$ (50–72) года) – больные ХОБЛ с ожирением. Наличие нормальной МТ или ожирения устанавливалось в соответствии

с антропометрическими данными по уровню ИМТ (18,5–24,99 кг / м² – нормальная МТ, ≥ 30 кг / м² – ожирение).

При исключении из исследования руководствовались следующими критериями:

- участие пациента в любом интервенционном исследовании;
- ХОБЛ в стадии обострения;
- сопутствующие заболевания легких (подтвержденное или подозреваемое злокачественное заболевание легких или иное заболевание респираторной системы – интерстициальный легочный фиброз, туберкулез, саркоидоз, бронхиальная астма, облитерирующий бронхит, бронхоэктатическая болезнь);
- сопутствующие заболевания других органов и систем (острая кардиологическая патология (острый коронарный синдром), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) $\geq$ IIa стадии (по классификации Н.Д.Стражеско и В.Х.Василенко), хроническая почечная, печеночная недостаточность).

Научно-исследовательская работа одобрена на заседании Этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 1 от 21.02.18). Всеми больными подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

В стандартную медикаментозную терапию ХОБЛ включены индивидуально подобранные препараты первой линии – длительно действующий антихолинэргический препарат (ДДАХП) или длительно действующий β_2 -агонист (ДДБА) + ДДАХП или ДДБА + ингаляционный глюкокортикостероид (иГКС). В качестве терапии второй линии рекомендовались индивидуально подобранные комбинации препаратов 3 классов – иГКС + ДДБА + ДДАХП. По потребности больные пользовались короткодействующими β_2 -агонистами (КДБА).

Клиническое течение ХОБЛ оценивалось по числу обострений за последние 12 мес., при которых не потребовалась госпитализация, и госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ за последние 12 мес.

Из сопутствующих заболеваний оценивалось наличие в анамнезе или установленных на этапе включения в исследование ишемической болезни сердца (ИБС) в форме стабильной стенокардии, гипертонической болезни (ГБ) вне зависимости от стадии, ХСН I стадии (по классификации Н.Д.Стражеско и В.Х.Василенко), СД.

Для оценки выраженности кашля, продукции мокроты, одышки, общей слабости использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ) от 0 до 10 см, где 0 – отсутствие, 10 – максимальная выраженность симптома. Для оценки тяжести одышки использовалась шкала *modified Medical Research Council* (mMRC). Степень выраженности симптомов ХОБЛ и влияния заболевания на повседневную деятельность пациен-

тов оценивалось с помощью теста оценки ХОБЛ – COPD Assessment Test (CAT), а также вопросника о контроле над ХОБЛ (COPD Control Questionnaire – CCQ) [14].

Исследование показателей функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось с помощью спирометра Диамант-С (ЗАО «Диамант», Россия). Из определяемых параметров учитывались постбронходилатационные значения показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), индекса Тиффно (%_{долж.}).

Для оценки толерантности к физической нагрузке и объективизации функционального статуса больных использовался 6-минутный шаговый тест (6-МШТ) [15].

КЖ пациентов оценивалось с помощью валидизированного неспецифического краткого опросника оценки статуса здоровья – *Short Form Medical Outcomes Study 36* (SF-36) [16].

Индекс BODE рассчитывался по общепринятой методике с учетом ОФВ₁, mMRC, 6-МШТ, ИМТ [17].

Анализ композиционного состава тела у больных ХОБЛ исследуемых групп проводился с помощью анализатора жировой массы BC-555 (*Tanita Corporation*, Токио, Япония). Оценивались процентное содержание висцерального жира, воды, мышечной и костной массы.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ *statgraphics 5.1 Plus for Windows*. Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – выборочное среднее, σ – стандартное отклонение. Качественные переменные сравнивались с помощью критерия χ^2 . Сравнение количественных показателей проводилось с помощью одностороннего дисперсионного анализа (ANOVA). Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Обследуемые 1-й (с нормальной МТ) и 2-й (с ожирением) групп были сопоставимы по полу ($\chi^2 = 1,56$; $p = 0,2119$), возрасту ($\chi^2 = 1,43$; $p = 0,639$) и семейному статусу ($\chi^2 = 2,87$; $p = 0,13$); достоверных, статистически значимых различий по уровню образования ($\chi^2 = 2,18$; $p = 0,58$) и профессиональной занятости ($\chi^2 = 1,14$; $p = 0,21$) между пациентами 1-й и 2-й групп не выявлено. Таким образом, пациенты 1-й и 2-й групп были сопоставимы по основным социально-демографическим параметрам, используемым для сравнительной оценки.

Пациенты 1-й и 2-й групп были также сопоставимы в отношении применения ДДАХП ($\chi^2 = 0,207$; $p = 0,6494$), ДДБА ($\chi^2 = 0,023$; $p = 0,8801$), иГКС ($\chi^2 = 0,043$; $p = 0,8784$) и КДБА ($\chi^2 = 1,853$; $p = 0,1735$).

По результатам сравнительного анализа показано, что частота обострений ХОБЛ за предыдущий год, при которых не потребовалась госпитализация, у больных ХОБЛ с нормальной МТ была достоверно

выше, чем при ХОБЛ с ожирением ($1,21 \pm 0,83$ и $0,96 \pm 0,42$ случая соответственно; $p = 0,016$). Частота обострений ХОБЛ за предыдущий год, при которых потребовалась госпитализация, у больных ХОБЛ с нормальной МТ также была достоверно выше, чем при ХОБЛ с ожирением ($1,82 \pm 0,94$ и $1,5 \pm 0,81$ случая соответственно; $p = 0,0145$).

У больных 2-й группы по сравнению с 1-й достоверно чаще встречались СД (29 (32,95 %) и 0 (0,0 %) ($\chi^2 = 34,72$; $p = 0,0000$) случаев соответственно) и ГБ (75 (85,23 %) и 51 (57,95 %) ($\chi^2 = 16,091$; $p = 0,0001$) случай соответственно). По частоте встречаемости стабильной формы ИБС и ХСН I стадии пациенты обеих групп достоверно не различались (34 (38,64 %) и 36 (40,91 %) ($\chi^2 = 1,571$; $p = 0,21$) и 45 (51,14 %) и 47 (53,41 %) ($\chi^2 = 0,926$; $p = 0,336$) больных соответственно).

Сравнительная характеристика результатов оценки выраженности симптомов у больных в исследуемых группах представлена в табл. 1.

Как следует из табл. 1, у больных ХОБЛ с ожирением выраженность одышки, продукции мокроты и общей слабости по ВАШ, а также одышки по mMRC была достоверно ниже по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной МТ.

Сравнительная характеристика полученных результатов спирометрии у больных в 1-й и 2-й групп представлена в табл. 2.

Таким образом, указанные параметры ФВД у больных ХОБЛ с ожирением были достоверно выше, чем у пациентов с ХОБЛ и нормальной МТ.

По результатам спирометрии больные 1-й и 2-й групп также достоверно различались по степени бронхиальной обструкции (GOLD II–IV) ($\chi^2 = 58,76$;

$p = 0,0000$). Среди больных ХОБЛ с ожирением достоверно чаще выявлялась бронхиальная обструкция II и III степени по GOLD – 31 (35,23 %) и 50 (56,82 %) случаев по сравнению с пациентами с ХОБЛ и нормальной МТ – 17 (19,31 %) и 16 (18,18 %), и наоборот – у больных ХОБЛ с нормальной МТ достоверно чаще встречалась бронхиальная обструкция IV степени по GOLD (55 (62,5 %) и 7 (7,9 %) соответственно).

Результаты сравнительного анализа композиционного состава тела у больных ХОБЛ, а также данные антропометрического исследования с определением ИМТ, окружности бедер (ОБ), талии (ОТ) и их соотношения представлены в табл. 3.

При анализе композиционного состава тела пациенты обеих групп достоверно различались – отмечены закономерно более высокие показатели процентного содержания висцерального жира, ОТ,

Таблица 1
Сравнительная характеристика результатов оценки выраженности симптомов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких
Table 1
Comparative characteristics of the results of symptom severity assessment in patients of the studied groups

Показатель	1-я группа n = 88	2-я группа n = 88	p
Оценка по данным опросников, баллы			
• CAT	24,25 ± 10,46	23,02 ± 6,86	0,3589
• CCQ	3,27 ± 1,34	3,00 ± 0,92	0,1273
• mMRC	3,12 ± 1,03	2,11 ± 0,78*	0,0012
Оценка по ВАШ, см:			
• кашель	4,89 ± 2,99	4,43 ± 2,19	0,2404
• одышка	8,60 ± 1,44	7,14 ± 2,32*	0,0000
• мокрота	4,82 ± 2,75	3,97 ± 1,86*	0,0170
• слабость	7,70 ± 2,65	6,66 ± 2,06*	0,0040

Примечание: CAT (COPD Assessment Test) – тест оценки хронической обструктивной болезни легких; CCQ (The Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire) – вопросник о контроле над хронической обструктивной болезнью легких; mMRC (modified Medical Research Council) – модифицированная шкала выраженности одышки; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение; * – различия достоверны при $p < 0,05$.

Note: data are presented in the form of mean ± standard deviation; *, differences are reliable at $p < 0,05$.

Таблица 2
Сравнительная характеристика результатов спирометрии у пациентов исследуемых групп; %_{долж.}
Table 2
Comparative characterization of spirometry results in patients of the studied groups; %_{sh.}

Показатель	1-я группа n = 88	2-я группа n = 88	p
Оценка по данным опросников, баллы			
ОФВ ₁	32,44 ± 16,24	47,44 ± 15,30*	0,0000
ФЖЕЛ	55,40 ± 21,45	74,72 ± 19,78*	0,0000
Индекс Тиффно	56,65 ± 8,94	63,09 ± 8,19*	0,0000

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение; * – различия достоверны при $p < 0,05$.

Note: data are presented in the form of mean ± standard deviation; *, differences are reliable at $p < 0,05$.

Таблица 3
Сравнительная характеристика параметров композиционного состава тела и антропометрических показателей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких исследуемых групп
Table 3
Comparative characteristics of organism composition parameters and anthropometric indices in patients with chronic obstructive pulmonary disease of the studied groups

Показатель	1-я группа n = 88	2-я группа n = 88	p
ИМТ, кг / м ²	22,02 ± 1,87	35,95 ± 5,28*	0,0000
Процент:			
• жира	15,75 ± 7,95	41,54 ± 11,33*	0,0000
• мышц	48,78 ± 9,64	47,25 ± 22,84	0,5636
• воды	53,38 ± 3,94	43,65 ± 11,96*	0,0000
• костной массы	4,09 ± 1,15	6,24 ± 4,76	0,2651
ОТ, см	86,93 ± 13,09	123,90 ± 11,74*	0,0000
ОБ, см	95,30 ± 5,15	101,58 ± 22,91*	0,0131
ОТ / ОБ	0,90 ± 0,13	1,30 ± 0,44 *	0,0000

Примечание: ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ИМТ – индекс массы тела; данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение; * – различия достоверны при $p < 0,05$.

Note: data are presented in the form of mean ± standard deviation; *, differences are reliable at $p < 0,05$.

ОБ и ОТ / ОБ у больных ХОБЛ с ожирением и воды — у больных ХОБЛ с нормальной МТ. Пройденное расстояние при выполнении 6-МШТ у больных ХОБЛ с нормальной МТ было меньше, чем у больных ХОБЛ с ожирением ($251,58 \pm 183,54$ и $293,34 \pm 124,89$ м соответственно; $p = 0,0794$).

Отмечено также достоверно более высокое среднее значение индекса BODE у больных ХОБЛ с нормальной МТ по сравнению с больными ХОБЛ с ожирением ($6,23 \pm 2,81$ и $4,53 \pm 2,11$ соответственно; $p = 0,0000$).

Сравнительная характеристика полученных результатов оценки КЖ по опроснику SF-36 у больных в исследуемых группах представлена в табл. 4.

По результатам сравнительного анализа выявлены существенные различия по оцениваемым показателям у больных ХОБЛ с нормальной МТ и ожирением. В частности, у больных ХОБЛ с нормальной МТ достоверно более часто отмечались обострения ХОБЛ как с госпитализацией, так и без таковой по сравнению с больными ХОБЛ с ожирением. Эти данные указывают на то, что высокий ИМТ является предиктором лучшего исхода с точки зрения частоты обострений ХОБЛ. Прогнозирование и профилактика обострений ХОБЛ являются важными целями в лечении этого заболевания.

ИМТ является легкодоступным параметром при оценке состояния пациента и стратификации риска. Известно, что при дефиците МТ при ХОБЛ повышается риск смерти, тем не менее влияние избыточной МТ и ожирения на исходы ХОБЛ окончательно не выяснено. По результатам метаанализа 22 исследований ($n = 21\,150$) [18] установлено, что наличие избыточной МТ и ожирения при ХОБЛ связано с более низким риском смерти (относительный риск (ОР) —

0,47 (95%-ный ДИ — 0,33–0,68) и 0,59 (95%-ный ДИ — 0,38–0,91) соответственно) по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ. С другой стороны, по данным многоцентрового проспективного когортного исследования [19] показано, что ожирение ассоциировалось с худшими исходами ХОБЛ, включая тяжелые обострения, а также более выраженной одышкой (по mMRC) при выполнении 6-МШТ.

Результаты настоящего исследования согласуются с таковыми перекрестного исследования [20], по данным которого показана тенденция к снижению частоты обострений ХОБЛ у пациентов с избыточной МТ или ожирением по сравнению с лицами с нормальной МТ. При исследовании [21] также выявлена более низкая частота госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ у лиц с избыточной МТ. Однако получены и другие результаты, в частности, по данным работы [19] сообщается, что ожирение ассоциировалось с выраженными обострениями ХОБЛ. Возможные объяснения противоречивых результатов могут включать различия по этнической принадлежности участников, степени ожирения, сопутствующим заболеваниям. Кроме того, в настоящей работе сравнивались больные ХОБЛ с ожирением и нормальной МТ, а не пациенты с ХОБЛ с ожирением и нормальной / избыточной МТ как в упомянутом исследовании [19]. Также по данным исследования [19] установлено, что ожирение связано только с выраженными, но не умеренными обострениями ХОБЛ. По результатам большого проспективного когортного исследования [22] отмечено, что с повышенным риском повторных обострений и пневмонии у больных ХОБЛ связано только генетически детерминированное, а не алиментарное ожирение.

Механизмы, лежащие в основе защиты пациентов с более высоким ИМТ от обострений ХОБЛ, неясны. Ожирение ассоциировалось с лучшим прогнозом в отношении частоты обострений у больных ХОБЛ, при этом страдающих различными хроническими заболеваниями, в т. ч. сердечно-сосудистыми, что отмечено также в настоящей работе в виде большей частоты встречаемости СД и ГБ у больных 2-й группы. Похожие данные получены в некоторых других исследованиях и получили название «парадокс ожирения» [23]. Механизм этого явления до сих пор неясен. Возможным ответом на этот и другие вопросы, на первый взгляд, парадоксальные моменты, могут служить достоверные различия по композиционному составу тела у больных ХОБЛ с нормальной МТ или ожирением, в частности, достоверное преобладание процентного содержания жира у больных с ожирением и воды — у больных с нормальной МТ, а также распределение жировой ткани в виде достоверного преобладания соотношения ОТ / ОБ у больных с ожирением, соответствующего критериям метаболически нездорового фенотипа [24]. При этом крайне важным представляется отсутствие различий по мышечной массе, что активно дискутируется и часто используется в качестве

Таблица 4
Сравнительная характеристика результатов оценки качества жизни по опроснику SF-36 у пациентов исследуемых групп
Table 4
Comparative characterization of the quality of life assessment results according to the SF-36 questionnaire in patients of the studied groups

Шкала SF-36	1-я группа $n = 88$	2-я группа $n = 88$	p
BP	$70,39 \pm 39,06$	$56,61 \pm 29,31^*$	0,0089
GH	$38,55 \pm 11,14$	$34,72 \pm 14,32^*$	0,0493
MH	$59,59 \pm 13,71$	$56,41 \pm 16,43$	0,1649
PF	$33,07 \pm 30,49$	$30,57 \pm 23,53$	0,5434
RE	$37,97 \pm 28,37$	$42,52 \pm 35,60$	0,2359
RP	$35,39 \pm 21,59$	$24,24 \pm 11,36^*$	0,0266
SF	$54,26 \pm 22,33$	$56,64 \pm 20,39$	0,4602
VT	$43,69 \pm 14,94$	$38,23 \pm 12,15^*$	0,0086

Примечание: PF (Physical Functioning) – физическое функционирование; RP (Role-Physical Functioning) – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP – Bodily pain (интенсивность боли); GH (General Health) – общее состояние здоровья; VT (Vitality) – жизненная активность; SF – социальное функционирование (Social Functioning); RE (Role-Emotional) – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH (Mental Health) – психическое здоровье; данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение; * – различия достоверны при $p < 0,05$.
Note: data are presented in the form of mean $\pm$ standard deviation; *, differences are reliable at $p < 0,05$.

возможного фактора, объясняющего описанные различия клинических проявлений, спирометрических показателей и даже клинических исходов, включая летальный. Циркулирующие адипокины, продуцируемые жировой тканью, такие как лептин и адипонектин, могут регулировать процессы обмена веществ и воспаление. Хорошо известно, что у большинства людей, страдающих ожирением, уровень сывороточного лептина выше, а адипонектина — ниже, чем у лиц без ожирения, что указывает на хроническое воспаление при ожирении [25]. В работе [26] сообщается о более высоком соотношении лептин / адипонектин при обострении ХОБЛ и более низком — в отсутствие обострения. Тем не менее связь между уровнем адипокинов и ХОБЛ остается спорной. Показано [27], что низкий ИМТ при высоких показателях соотношения лептин / адипонектин и ИМТ при низком показателе соотношения лептин / адипонектин сходным образом были связаны с лучшими сердечно-сосудистыми исходами, что указывает на сложность патофизиологии.

При сравнительной оценке выраженности симптомов и результатов применения оценочных шкал и опросников выявлено, что у больных ХОБЛ с ожирением выраженность одышки, продукции мокроты и общей слабости по ВАШ, а также одышки по mMRC была достоверно ниже по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной МТ, что свидетельствует о более благоприятном течении заболевания у больных ХОБЛ с ожирением по сравнению с пациентами с ХОБЛ с нормальной МТ с точки зрения субъективного восприятия симптомов самими пациентами. Таким образом, понятие «парадокс ожирения» в отношении ХОБЛ расширяется и включает не только более низкую частоту обострений и госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ, но и менее выраженную симптоматику, в частности одышку, продукцию мокроты, общую слабость. При этом выраженность кашля и сумма баллов по опросникам САТ и ССQ достоверно не различались. Это, возможно, могло быть связано с более широкой оценкой субъективного восприятия не только конкретных симптомов заболевания, но и отдельных аспектов жизнедеятельности пациентов с ХОБЛ, оцениваемых с помощью указанных опросников. Данная гипотеза отчасти подтверждается результатами оценки КЖ по SF-36. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о статистически достоверном более высоком КЖ больных ХОБЛ с нормальной МТ по сравнению с пациентами с ХОБЛ с ожирением по шкалам SF-36, определяющим как физический компонент здоровья (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, общее состояние здоровья), так и психологический компонент здоровья (жизненная активность). С учетом неспецифичности SF-36 данные результаты могут быть обусловлены достоверно более часто встречающейся у больных ХОБЛ с ожирением сопутствующей хронической патологией (СД, ГБ), также значимо влияющей на КЖ.

По данным нескольких исследований у пациентов с ХОБЛ и ожирением отмечались более низкие

значения ФЖЕЛ, чем у больных ХОБЛ с нормальной МТ [28, 29]. Считалось, что более низкая ФЖЕЛ у пациентов с ожирением объясняется механическим ограничением вентиляционной функции. При ожирении ухудшается способность диафрагмы опускаться во время дыхания и снижается податливость грудной клетки, что приводит к снижению функциональной остаточной емкости и общей емкости легких, что в конечном итоге приводит к рестриктивным нарушениям. Кроме того, более низкое значение ФЖЕЛ может указывать на гиперинфляцию легких из-за обструкции воздушного потока при увеличении остаточного объема. Однако в настоящей работе оцениваемые параметры ФВД (ОФВ₁, ФЖЕЛ, индекс Тиффно) у больных ХОБЛ с ожирением были достоверно выше, чем у пациентов с ХОБЛ и нормальной МТ. Также получены сходные результаты других исследований [30]. Неоднозначность полученных результатов свидетельствует о необходимости более детального изучения этого вопроса с применением бодиплетизмографии и других методов оценки ФВД и легочных объемов.

Отмечено, что большую прогностическую ценность в отношении выживаемости пациентов с ХОБЛ представляет также результат сравнительной оценки индекса BODE, при определении которого суммируются данные спирометрии, выраженности одышки, 6-МШТ, ИМТ — чем выше индекс BODE, тем хуже выживаемость. По результатам данного исследования отмечено достоверно более высокое значение индекса BODE у больных ХОБЛ с нормальной МТ по сравнению с больными ХОБЛ с ожирением.

Заключение

Таким образом, у больных ХОБЛ с ожирением наблюдались относительно низкая выраженность симптомов (одышки, продукция мокроты, общей слабости) при относительно высоких значениях ОФВ₁, ФЖЕЛ, относительно низкий риск обострений ХОБЛ и госпитализаций, низкий индекс BODE при частом сочетании с СД и ГБ, что, возможно, отражает высокий кардиометаболический риск у этих пациентов. Напротив, у больных ХОБЛ с нормальной МТ при лучших отдельных показателях КЖ по опроснику SF-36 отмечены более выраженные симптомы ХОБЛ, относительно низкие значения спирометрических показателей, высокая частота обострений и госпитализаций по этому поводу, а также относительно высокий индекс BODE, что может свидетельствовать о более тяжелом течении ХОБЛ у пациентов данной категории и худшем прогнозе.

Полученные результаты могут служить предпосылкой для дальнейшего исследования в данном направлении с позиции возможного выделения отдельных фенотипов ХОБЛ с нормальной МТ и ожирением и разработки клинических рекомендаций по особенностям ведения таких пациентов, подходов к легочной реабилитации и лекарственной терапии.

Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании

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

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Funding

The work was carried out within the framework of a grant from the President of the Russian Federation to support leading scientific schools in the Russian Federation (NSH 4994.2018.7).

Литература

- Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3 (11): e442. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442.
- 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.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.
- Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012; 380 (9859): 2095–2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
- Adeloye D., Chua S., Lee C. et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health.* 2015; 5 (2): 020415.
- Van Manen J.G., Bindels P.J.E., Jzermans C.J. et al. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J. Clin. Epidemiol.* 2001; 54 (3): 287–293. DOI: 10.1016/S0895-4356(01)00346-8.
- Будневский А.В., Малыш Е.Ю. Клинико-патогенетические взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и хронической обструктивной болезни легких. *Кардиология.* 2017; 57 (4): 89–93.
- Провоторов В.М., Будневский А.В., Семенова Г.Г., Шишкина Е.С. Провоспалительные цитокины при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина.* 2015; 93 (2): 5–9.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> [Accessed: January 20, 2019].
- Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.
- Eisner M.D., Blanc P.D., Sidney S. et al. Body composition and functional limitation in COPD. *Respir. Res.* 2007; 8: 7. DOI: 10.1186/1465-9921-8-7.
- Landbo C., Prescott E., Lange P. et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (6): 1856–1861. DOI: 10.1164/ajrcrm.160.6.9902115.
- Divo M.J., Cabrera C., Casanova C. et al. Comorbidity distribution, clinical expression and survival in COPD patients with different body mass index. *Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 1 (2): 229–238. DOI: 10.15326/jcopdf.1.2.2014.0117.
- Кочетова Е.В. САТ-тест у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Туберкулез и болезни легких.* 2017; 95 (12): 18–21.
- Отс О.Н., Малиев Б.М., Чушкин М.И. и др. Использование тестов с ходьбой в пульмонологии. *Терапевтический архив.* 2012; 84 (3): 62–67.
- Чушкин М.И., Белевский А.С., Мещерякова Н.Н., Ярцев С.С. Использование анкеты SF-36 для оценки качества жизни лиц, излеченных от туберкулеза легких. *Пульмонология.* 2009; (6): 87–89.
- Кочетова Е.В. Индекс BODE и риск остеопоротических переломов у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Туберкулез и болезни легких.* 2016; 94 (7): 30–33. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-7-30-33.
- Cao C., Wang R., Wang J. et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7 (8): e43892. DOI: 10.1371/journal.pone.0043892.
- Lambert A.A., Putcha N., Drummond M.B. et al. Obesity is associated with increased morbidity in moderate to severe COPD. *Chest.* 2017; 151 (1): 68–77. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1432.
- Cecere L.M., Littman A.J., Slatore C.G. et al. Obesity and COPD: associated symptoms, health-related quality of life, and medication use. *COPD.* 2011; 8 (4): 275–284. DOI: 10.3109/15412555.2011.586660.
- Jacob A., Laurin C., Lavoie K.L. et al. The impact of body mass index on inpatient- versus outpatient-treated chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Can. Respir. J.* 2013; 20 (4): 237–242. DOI: 10.1155/2013/131072.
- Colak Y., Afzal S., Lange P., Nordestgaard B.G. High body mass index and risk of exacerbations and pneumonias in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: observational and genetic risk estimates from the Copenhagen General Population Study. *Int. J. Epidemiol.* 2016; 45 (5): 1551–1559. DOI: 10.1093/ije/dyw051.
- Carnethon M.R., De Chavez P.J., Biggs M.L. et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. *JAMA.* 2012; 308 (6): 581–590. DOI: 10.1001/jama.2012.9282.
- Kramer C.K., Zinman B., Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2013; 159 (11): 758–769. DOI: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008.
- Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2010; 108 (3): 744–753. DOI: 10.1152/japplphysiol.00838.2009.
- Krommidas G., Kostikas K., Papatheodorou G. et al. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers. *Respir. Med.* 2010; 104 (1): 40–46. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.08.012.
- Wolk R., Bertolet M., Singh P. et al. Prognostic value of adipokines in predicting cardiovascular outcome: explaining the obesity paradox. *Mayo Clin. Proc.* 2016; 91 (7): 858–866. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.03.020.
- Ochs-Balcom H.M., Grant B.J., Muti P. et al. Pulmonary function and abdominal adiposity in the general population. *Chest.* 2006; 129 (4): 853–862. DOI: 10.1378/chest.129.4.853.
- van den Bemt L., van Wayenburg C.A.M., Smeets I.J.M., Schermer T.R.J. Obesity in patients with COPD, an undervalued problem? *Thorax.* 2009; 64: 640. DOI: 10.1136/thx.2008.111716.

30. Al Ghobain M. The effect of obesity on spirometry tests among healthy non-smoking adults. *BMC Pulm. Med.* 2012; 12: 10. DOI: 10.1186/1471-2466-12-10.

Поступила 08.02.19

References

- Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3 (11): e442. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442.
- Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. [National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Russian Respiratory Society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54 (in Russian).
- Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012; 380 (9859): 2095–2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
- Adeloye D., Chua S., Lee C. et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health.* 2015; 5 (2): 020415.
- Van Manen J.G., Bindels P.J.E., Jzermans C.J. et al. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J. Clin. Epidemiol.* 2001; 54 (3): 287–293. DOI: 10.1016/S0895-4356(01)00346-8.
- Budnevskiy A.V., Malysh E.Yu. [Clinico-pathogenetic relationship of cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary disease]. *Kardiologiya.* 2017; 57 (4): 89–93 (in Russian).
- Provotorov V.M., Budnevskiy A.V., Semenkova G.G., Shishkina E.S. [Proinflammatory cytokines in combination of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease]. *Klinicheskaya meditsina.* 2015; 93 (2): 5–9 (in Russian).
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> [Accessed: January 20, 2019].
- Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.
- Eisner M.D., Blanc P.D., Sidney S. et al. Body composition and functional limitation in COPD. *Respir. Res.* 2007; 8: 7. DOI: 10.1186/1465-9921-8-7.
- Landbo C., Prescott E., Lange P. et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (6): 1856–1861. DOI: 10.1164/ajrcm.160.6.9902115.
- Divo M.J., Cabrera C., Casanova C. et al. Comorbidity distribution, clinical expression and survival in COPD patients with different body mass index. *Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 1 (2): 229–238. DOI: 10.15326/jcopdf.1.2.2014.0117.
- Kochetova E.V. [CAT test in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2017; 95 (12): 18–21 (in Russian).
- Ots O.N., Maliev B.M., Chushkin M.I. et al. [Use of walk tests in pulmonology]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2012; 84 (3): 62–67 (in Russian).
- Chushkin M.I., Belevskiy A.S., Meshcheryakova N.N., Yartsev S.S. [Using the SF-36 questionnaire to assess the quality of life in patients with treated pulmonary tuberculosis]. *Pul'monologiya.* 2009; (6): 87–89 (in Russian).
- Kochetova E.V. [BODE index and risk of osteoporotic fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2016; 94 (7): 30–33. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-7-30-33.
- Cao C., Wang R., Wang J. et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7 (8): e43892. DOI: 10.1371/journal.pone.0043892.
- Lambert A.A., Putcha N., Drummond M.B. et al. Obesity is associated with increased morbidity in moderate to severe COPD. *Chest.* 2017; 151 (1): 68–77. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1432.
- Cecere L.M., Littman A.J., Slatore C.G. et al. Obesity and COPD: associated symptoms, health-related quality of life, and medication use. *COPD.* 2011; 8 (4): 275–284. DOI: 10.3109/15412555.2011.586660.
- Jacob A., Laurin C., Lavoie K.L. et al. The impact of body mass index on inpatient- versus outpatient-treated chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Can. Respir. J.* 2013; 20 (4): 237–242. DOI: 10.1155/2013/131072.
- Colak Y., Afzal S., Lange P., Nordestgaard B.G. High body mass index and risk of exacerbations and pneumonias in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: observational and genetic risk estimates from the Copenhagen General Population Study. *Int. J. Epidemiol.* 2016; 45 (5): 1551–1559. DOI: 10.1093/ije/dyw051.
- Carnethon M.R., De Chavez P.J., Biggs M.L. et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. *JAMA.* 2012; 308 (6): 581–590. DOI: 10.1001/jama.2012.9282.
- Kramer C.K., Zinman B., Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2013; 159 (11): 758–769. DOI: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008.
- Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2010; 108 (3): 744–753. DOI: 10.1152/japplphysiol.00838.2009.
- Krommidas G., Kostikas K., Papatheodorou G. et al. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers. *Respir. Med.* 2010; 104 (1): 40–46. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.08.012.
- Wolk R., Bertolet M., Singh P. et al. Prognostic value of adipokines in predicting cardiovascular outcome: explaining the obesity paradox. *Mayo Clin. Proc.* 2016; 91 (7): 858–866. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.03.020.
- Ochs-Balcom H.M., Grant B.J., Muti P. et al. Pulmonary function and abdominal adiposity in the general population. *Chest.* 2006; 129 (4): 853–862. DOI: 10.1378/chest.129.4.853.
- van den Bemt L., van Wayenburg C.A.M., Smeele I.J.M., Schermer T.R.J. Obesity in patients with COPD, an undervalued problem? *Thorax.* 2009; 64: 640. DOI: 10.1136/thx.2008.111716.
- Al Ghobain M. The effect of obesity on spirometry tests among healthy non-smoking adults. *BMC Pulm. Med.* 2012; 12: 10. DOI: 10.1186/1471-2466-12-10.

Received: February 08, 2019

Ингаляционные антибактериальные препараты: современные возможности применения при инфекциях дыхательных путей

С.К.Зырянов^{1,2}, О.И.Бутранова¹

1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт): 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

2 – Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»: 127015, Москва, Писцовая, 10

Информация об авторах

Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», заместитель главного врача Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 787-38-03; e-mail: zyryanov_sk@rudn.university (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>)

Бутранова Ольга Игоревна — к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; тел.: (903) 376-71-40; e-mail: butranova-oi@rudn.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>)

Резюме

Необходимость поиска путей повышения эффективности антибактериальной терапии обусловлена драматической эскалацией резистентности к антибактериальным препаратам (АБП), при этом темпы роста сопротивляемости микроорганизмов АБП опережают динамику разработки новых лекарственных средств. Согласно имеющимся данным, путь введения АБП может коррелировать с явлением развития резистентности к АБП. В статье рассмотрены актуальные данные о существующих ингаляционных АБП, позволяющие оценить их эффективность и безопасность. При терапии пациентов с инфекционными заболеваниями дыхательных путей альтернативой системному применению АБП может послужить ингаляционное введение ряда АБП, активность которых зависит от концентрации.

Ключевые слова: резистентность к антибактериальным препаратам, ингаляционные антибактериальные препараты, тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции верхних дыхательных путей, синегнойная инфекция.

Для цитирования: Зырянов С.К., Бутранова О.И. Ингаляционные антибактериальные препараты: современные возможности применения при инфекциях дыхательных путей. *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 320–328. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-320-328

Inhalation antibacterial drugs: current opportunities for use in respiratory infections

Sergey K. Zyryanov^{1,2}, Olga I. Butranova¹

1 – The Peoples' Friendship University of Russia (Institute of Medicine): ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia;

2 – Moscow State City Clinical Hospital No.24, Moscow City Department of Health Care: ul. Pistsova 10, Moscow, 127015, Russia

Author information

Sergey K. Zyryanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, The Peoples' Friendship University of Russia (Institute of Medicine), Deputy Chief Physician, Moscow State City Clinical Hospital No.24, Moscow City Department of Health Care; tel.: (495) 787-38-03; e-mail: zyryanov_sk@rudn.university (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>)

Olga I. Butranova, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Chair of General and Clinical Pharmacology, The Peoples' Friendship University of Russia (Institute of Medicine); tel.: (903) 376-71-40; e-mail: butranova-oi@rudn.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>)

Abstract

The need to find ways to improve the effectiveness of antibacterial therapy is due to the dramatic escalation of resistance to antibacterial drugs (ABD), with the growth rate of resistance of ABD microorganisms ahead of the new drugs development. According to available data, the pathway of ABD administration may correlate with the phenomenon of resistance development to ABD. Actual data on existing inhalation ABDs, allowing to estimate their efficiency and safety, are considered in the article. In the treatment of patients with infectious respiratory diseases, an alternative to the systemic use of ABD may be inhalation administration of a number of ABDs, whose activity depends on concentration.

Key words: antibacterial drug resistance, inhalation antibacterial drugs, thiamphenicol glycinate acetylcysteinate, lower respiratory tract infections, upper respiratory tract infections, pyocyanic infection.

For citation: Zyryanov S.K., Butranova O.I. Inhalation antibacterial drugs: current opportunities for use in respiratory infections. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 320–328 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-320-328

«Золотой век» антибактериальной терапии (АБТ) насчитывает менее 100 лет (1930–1980-е гг.), однако современный этап терапии инфекционных заболеваний характеризуется драматической резистентностью к антибактериальным препаратам (АБП), при

этом рост сопротивляемости микроорганизмов воздействию антибактериальных препаратов (АБП) превышает темпы разработки новых лекарственных средств. При помощи предложенного *G.D.Wright* термина «резистом» описывается совокупность генов

резистентности к АБП микроорганизмов, известное число которых достигает 20 000. При развитии резистентности к АБП отмечаются колоссальные социально-экономические последствия — например, в США, на долю которых приходится около 46 % мирового рынка АБП, общие затраты на лечение нозокомиальных инфекций наиболее значимых категорий составили в 2013 г. 9,8 млрд долларов США (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 8,3–11,5 млрд долларов США) [1], из них затраты на респираторную патологию составили 31,6 %. Данные Американского общества инфекционных болезней (*Infectious Diseases Society of America* — IDSA) [2] свидетельствуют о том, что в США внутрибольничные инфекции, вызванные резистентной микрофлорой, ежегодно становятся причиной 99 000 летальных исходов. Усугубление проблемы резистентности к АБП может спровоцировать развитие драматического сценария, указанного в работе *B.Aslam et al.* (2018) [3], согласно которому, к 2050-му году в общемировой популяции страдать от инфекций будут до 444 млн человек. С современной точки зрения, возможности сопротивления масштабной резистентности к АБП включают как обязательное следование принципам рациональной АБТ, так и переосмысление значения системной АБТ с поис-

ком альтернативных путей таргетной доставки АБП в очаг инфекционного поражения.

Системное применение антибактериальных препаратов: скрытые угрозы

Широкоизвестные факторы резистентности к АБП включают чрезмерное их использование в сельском хозяйстве, неконтролируемое потребление населением, высокий уровень циркуляции неметаболизируемых АБП в окружающей среде [4–8]. Простальное внимание к проблеме неконтролируемого потребления АБП с позиций клинической медицины позволило выявить дополнительные отрицательные факторы их системного применения. В работе *A.Langdon et al.* (2016) [9] продемонстрировано, что системное применение АБП может способствовать не только формированию резистентности, но также повреждать микробиом человека, при этом повышается риск развития инфекционных заболеваний (табл. 1). Продемонстрировано, что дисбактериоз микробиома связан с метаболическими, иммунологическими нарушениями и нарушениями развития, при этом снижается устойчивость организма к воздействию возбудителей инфекционных заболеваний, в частности респираторных [10–12].

Таблица

Антибактериальные препараты, оказывающие влияние на микробиом человека (A.Langdon et al., с изм.) [9]

Table

Antibacterial drugs affecting the human microbiome (A. Langdon et al., with changes) [9]

АБП	Механизм АР	Эффект на микробиоту кишечника	Эффект на транскриптом ЖКТ
β-лактамы			
Амоксициллин (аминопенициллин)	Изменение мишени, β-лактамазы	Снижение числа энтеробактерий	–
Ампициллин (аминопенициллин)	То же	Снижение бактериального разнообразия, повышение распространенности <i>Enterobacter spp.</i>	Повышенная экспрессия генов, участвующих в биосинтезе тРНК, трансляции, биосинтезе витаминов, транспорте фосфатов, стрессовой реакции, устойчивости к АБТ; снижение экспрессии иммунных клеток и митохондриальных генов
Тикарциллин (карбоксипенициллин)	– “ –	Снижение численности энтерококков	–
Цефотаксим (цефалоспорины III поколения)	Изменение мишени	Снижение количества бактериальных клеток; уменьшенное содержание анаэробов и энтеробактерий	–
Меропенем (карбапенем)	Изменение мишени, β-лактамазы	Снижение популяции энтеробактерий, стрептококков, клостридий, <i>Bacteroides spp.</i> и грамотрицательных кокков	–
Макролиды			
Кларитромицин (макролид) + метронидазол (нитроимидазол)	Изменение мишени / инактивация АБП (кларитромицин); эффлокс (метронидазол)	Снижение популяции актинобактерий, частичное восстановление состояния до лечения	–
Эритромицин (макролид)	Эффлокс	Снижение популяции стрептококков энтерококков и энтеробактерий; увеличение популяции стафилококков; изменение численности анаэробов	Повышенная экспрессия генов, участвующих в биосинтезе тРНК, трансляции, биосинтезе витаминов, транспорте фосфатов, стрессовой реакции, протонной движущей силе, устойчивости к АБТ и фагам
Клиндамицин (линкозамид)	Изменение мишени	Первоначальное снижение численности энтерококков, стрептококков и анаэробных бактерий с последующим восстановлением численности стрептококков и анаэробных бактерий; уменьшение разнообразия <i>Bacteroides spp.</i> ; уменьшение популяции бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты	–

Продолжение таблицы см. на стр. 322

Аминогликозиды			
Гентамицин	Снижение поглощения, модификация АБП	Снижение бактериального разнообразия, большая распространенность <i>Enterobacter spp.</i>	–
Стрептомицин	Снижение поглощения, модификация АБП	Снижение бактериального разнообразия, увеличение численности <i>Ruminococcaceae</i> и <i>Bacteroidaceae</i>	–
Прочие группы АБП			
Ципрофлоксацин (фторхинолон)	Изменение мишени, эффлюкс	Снижение популяции энтеробактерий, снижение бактериального разнообразия, уменьшение продуцентов короткоцепочечных жирных кислот	Повышенная экспрессия генов, участвующих в биосинтезе тРНК, трансляции, биосинтезе витаминов, транспорте фосфатов, стрессовой реакции, устойчивости к АБТ
Тигециклин (тетрациклин)	Изменение мишени, эффлюкс	Сокращение численности энтерококков, кишечной палочки, лактобацилл и бифидобактерий и увеличение числа других энтеробактерий и дрожжей; уменьшение численности <i>Bacteroidetes</i> и увеличение протеобактерий	–
Ванкомицин (гликопептид)	Изменение мишени	Снижение бактериального разнообразия	Повышенная экспрессия генов, участвующих в биосинтезе тРНК, трансляции, биосинтезе витаминов, транспорте фосфатов, стрессовой реакции, протонной движущей силе, устойчивости к АБТ и фагам; снижение экспрессии иммунных клеток и митохондриальных генов

Примечание: АБТ – антибактериальные препараты.

Способность нормальной микробиоты противодействовать системным и респираторным инфекциям отмечена в случае *Escherichia coli* [13], вирусам гриппа [14], *Klebsiella pneumoniae* [15], *Listeria monocytogenes* [16], *Staphylococcus aureus* [17] и *Streptococcus pneumoniae* [18].

R.L.Brown et al. (2017) [19] обнаружены основные механизмы, реализуемые микробиотой для защиты от респираторных инфекции (*S. pneumoniae* и *K. pneumoniae*): передача сигналов гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), стимулирующего уничтожение и выведение патогенных микроорганизмов альвеолярными макрофагами с участием киназы, регулируемой внеклеточным сигналом и повышенная продукция GM-CSF в легких в ответ на инфекцию через интерлейкин-17A.

Наиболее выраженные изменения микробиома организма человека наблюдаются в случае системного применения АБП, при этом существуют данные, указывающие на максимальное повреждающее действие АБП при приеме *per os* [20].

Системное введение антибактериальных препаратов: эффективность vs безопасность

Одним из основных критериев эффективности АБТ является способность препарата создавать эффективную подавляющую / бактерицидную концентрацию в очаге инфекции. При системных путях введения АБП, таких как *per os*, внутривенный и внутримышечный, обеспечивается распределение АБП по различным органам и тканям организма, включая очаг инфекции. Важным фактором, при котором затрудняется эффективное лечение инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей, является внедрение микроорганизмов в глубокие отделы стенки респираторного тракта, где сложно создать необходимую концентрацию АБП при использовании традиционной системной терапии [21].

Критерием эффективности АБП в терапии инфекций дыхательных путей, вызванных внеклеточными возбудителями, можно считать высокую концентрацию АБП в жидкости, выстилающей эпителий. Величина отношения концентрации АБП в жидкости, выстилающей эпителий, к концентрации АБП в плазме крови, превосходящая единицу, свидетельствует о более высокой эффективности препарата. К АБП со значением указанного отношения > 1 относятся макролиды, кетолиды, новые фторхинолоны и оксазолидиноны. В свою очередь, отношение таких широкоприменяемых при респираторных инфекциях препаратов, как β -лактамы, аминогликозиды и гликопептиды, составляет ≤ 1 [22]. На способность АБП создавать эффективные концентрации в паренхиме при системном введении может оказать отрицательное влияние изменение гемодинамики в легких на фоне воспаления (снижение кровотока в зоне поражения инфекционным процессом и повышение в зоне сохранившегося адекватного газообмена) [23]. Условием эффективного действия системно вводимого АБП в дыхательных путях является его способность преодолевать альвеолярный барьер и создавать высокие концентрации в паренхиме легкого. Функция альвеолярного барьера состоит в подключении механизмов эффлюкса лекарственных средств (белок-1 множественной лекарственной устойчивости), что дополнительно снижает концентрацию АБП в паренхиме легких.

Таким образом, для повышения концентрации системно вводимых АБП в очаге инфекции необходимо использовать высокие дозы. В свою очередь, высокие концентрации АБП являются причиной развития дозозависимых токсических реакций. Одной из наиболее токсичных групп АБП для системного применения являются аминогликозиды. Среди негативных реакций следует выделить ототоксичность, вестибулотоксичность, нервно-мышечный блок и чаще всего — нефротоксичность. Экс-

креция аминогликозидов осуществляется практически исключительно путем клубочковой фильтрации, при этом препараты избирательно действуют на клетки эпителия проксимальных канальцев в корковом веществе почки, накапливаясь в этой зоне (до 5 % введенной дозы). В основе этого избирательного накопления лежит эндоцитоз с участием мегалина — лиганда для многих низкомолекулярных белков (включая альбумин, витамин D-связывающий белок, ретинол-связывающий белок, α_1 -микроглобулин и β_2 -микроглобулин), экспрессируемого эпителиоцитами проксимальных канальцев, чем объясняется клеточная и тканевая специфичность нефротоксичности аминогликозидов. Во внутриклеточном пространстве аминогликозиды накапливаются в ряде клеточных органелл — лизосомах, аппарате Гольджи и эндоплазматическом ретикулуле, а также при определенной концентрации попадают в цитоплазму, где воздействуют на митохондрии, активируя внутренний путь апоптоза через цитохром С. Основным эффектом является апоптоз, который опосредуется действием аминогликозидов на лизосомы (выброс катепсинов) и эндоплазматический ретикулум (действие кальпаина и каспазы) [24].

При воздействии системных β -лактамов отмечаются следующие нежелательные реакции: амоксициллин (аминопенициллин) способен вызывать нефрит, эозинофилию, гемолитическую анемию, а также поражения слизистой оболочки ротовой полости и урогенитального тракта (кандидоз); частыми реакциями при пероральном введении являются тошнота, рвота, диарея и желудочно-кишечные проблемы; цефалоспорины могут вызывать побочные эффекты (морбиллиформные высыпания на коже, эозинофилия, желудочно-кишечные проблемы, гематологические реакции, непереносимость алкоголя, нефротоксичность, интерстициальный нефрит) в среднем в 1–10 % случаев; карбапенемы могут вызывать желудочно-кишечные расстройства (рвота, тошнота (4 %), диарея (3 %), псевдомембранозный колит (0,16 %), нейротоксические реакции (до 3 %), гематотоксические реакции (0,3 %) [25].

Также желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея), связанные с подавлением нормальной кишечной флоры и ростом популяций *Pseudomonas*, *Proteus* и *Clostridium*, могут возникнуть при применении тетрациклина; при этом отмечают такие нежелательные реакции, как вагинальный кандидоз, повреждение эмали зубов у плода, гепатотоксичность (при внутривенном введении), нефротоксичность (при приеме вместе с диуретическими препаратами), фотосенсибилизация [25].

В группе макролидов нейротоксичность характерна при приеме кларитромицина, в меньшей степени — для эритромицина. Кардиотоксичность (увеличение интервала QT) характерна для трех основных препаратов — азитромицина, кларитромицина, эритромицина. Эритромицин и кларитромицин могут оказывать опосредованное влияние на функцию почек, чаще при лекарственном взаимодействии с субстратами CYP3A4, т. к. являются его

ингибиторами (статины и блокаторы кальциевых каналов) [26]. Выступая ингибиторами гликопротеина Р, макролиды могут вызывать токсические реакции вследствие межлекарственного взаимодействия, например, с дигоксином и колхицином.

Фторхинолоны известны прежде всего своей способностью провоцировать развитие тендинита и разрывов сухожилий (0,08–0,2 % случаев). Нейротоксические реакции включают бессонницу, беспокойство, реже — судороги и психоз; возможно развитие хронической персистирующей периферической нейропатии [27]. Описаны случаи гепато-, нефро- и кардиотоксичности (продлонгация интервала QT) [28]. В работе S.J. Telfer (2014) описана возможность развития инсулинорезистентности [29].

Амфениколы (хлорамфеникол и тиамфеникол) при системном введении вызывают дозозависимое подавление костного мозга, реализующееся за счет митохондриальных эффектов. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) для большинства микроорганизмов, чувствительных к хлорамфениколу, составляет от < 4,0 до 12,5 мг / л. Риск токсических реакций возникает при уровне > 25 мг / л, при этом предполагается относительно узкий терапевтический коридор и требуется частый мониторинг концентрации хлорамфеникола в сыворотке крови [30].

По результатам ряда исследований показано, что для некоторых АБП системное введение даже в высоких дозах не позволяет достичь МПК в очаге инфекции. Так, при приеме максимальных пероральных доз ципрофлоксацина (750 мг 2 раза в день) у пациентов с муковисцидозом концентрация АБП в мокроте была ниже МПК для *P. aeruginosa* [31]. При внутривенной инфузии тобрамицина (7–10 мг / кг) его концентрация в жидкостях эпителиальной выстилки легких оставалась минимальной; целевые значения не были достигнуты даже при увеличении дозы до 25–30 мг / кг [32]. При анализе концентрации колистина в паренхиме легких при внутривенном введении обнаружены сравнительно низкие показатели [33].

Токсические эффекты АБП при системном применении, неспособность ряда препаратов формировать эффективные величины МПК в отношении значимых возбудителей инфекций дыхательных путей и риски межлекарственных взаимодействий, проявляющихся в дополнительном бремени токсичности для пациента, явились предпосылками для внедрения такого способа целевой доставки АБП в дыхательные пути, как ингаляционный.

Ингаляционный путь введения антибактериальных препаратов: современные данные

Ингаляционный путь введения АБП подразумевает непосредственную доставку препарата в очаг инфекции и способствует достижению высоких локальных концентраций без риска системных токсических реакций.

Первые попытки применения АБП в форме аэрозоля для терапии инфекционных заболеваний дыхательных путей производились с 1940-х годов; до 1990-х годов значительных успехов не отмечено, что связано с несовершенством использовавшихся растворов

(гиперосмолярность, наличие консервантов фенольной природы, раздражавших слизистую бронхов). Осмолярность разработанного в 1990-е годы раствора тобрамицина для ингаляций составляла значения, близкие к таковым физиологических жидкостей, выстилающих эпителий легких, в указанном растворе практически не содержались консерванты. Начиная с 2000-х годов, число АБП, предназначенных для ингаляционного введения, возросло, увеличился и объем достоверных данных об эффективности их применения (см. рисунок).

Первым ингаляционным фторхинолоном, лицензированным для лечения и поддерживающей терапии у пациентов с муковисцидозом и хроническими синегнойными инфекциями легких, стал левофлоксацин [34]. В открытом рандомизированном контролируемом исследовании III фазы безопасность и эффективность ингаляционного левофлоксацина при назначении 240 мг 2 раза в день сравнивались с таковыми для ингаляционного тобрамицина (300 мг 2 раза в день) в течение 3 последовательных 28-дневных циклов включения / исключения препарата при терапии пациентов старше 12 лет с муковисцидозом и хронической инфекцией *P. aeruginosa*. Продemonстрировано, что левофлоксацин не уступал тобрамицину в относительном изменении прогнозируемого объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) (1,86 % в отличие от изменения прогнозируемого $ОФВ_1$; 95%-ный ДИ – 0,66–4,39 %), профиль безопасности левофлоксацина был сопоставим с таковым тобрамицина, из побочных эффектов наиболее часто отмечалась дисгевзия [35].

Значительное число исследований посвящено оценке эффективности ингаляционных форм ципрофлоксацина. При применении ингаляционного ципрофлоксацина его концентрация в мокроте ≥ 50 раз превышала значение МПК для *P. aeruginosa*, а концентрация в сыворотке крови была значительно ниже величин, наблюдаемых при пероральном введении, минимизируя возможность системной токсичности и побочных эффектов [36]. В рамках рандомизированного двойного слепого многоцентрового исследования II фазы отмечено статистиче-

ски значимое снижение общей бактериальной нагрузки на фоне применения ингаляционного ципрофлоксацина у пациентов с бронхоэктатической болезнью на 28-й день ($p < 0,001$) [37]. В рамках исследования RESPIRE-1 при лечении ингаляционным ципрофлоксацином значительно увеличивался период до 1-го обострения по сравнению с плацебо у пациентов с бронхоэктатической болезнью (> 336 дней vs 186 дней; скорректированное отношение шансов (ОШ) – 0,53; 97,5%-ный ДИ – 0,36–0,80; $p = 0,0005$) и снижалась частота обострений по сравнению с плацебо (средняя частота возникновения за период 48 нед. – 0,78 vs 1,42; скорректированное ОШ – 0,61; 97,5%-ный ДИ – 0,40–0,91; $p = 0,0061$) [38]. В исследовании RESPIRE-2 отмечена тенденция к увеличению периода до 1-го обострения и снижению частоты обострений, но без статистически значимых значений [31]. Отмечены улучшенная эффективность липосомальной формы ингаляционного ципрофлоксацина (повышение проницаемости через биопленки при лечении внутриклеточных инфекций), переносимость и повышенный комплаенс за счет снижения частоты приема [39]. По данным объединенного анализа исследований III фазы ORBIT-3 и ORBIT-4 обнаружено, что при приеме формы с включением липосомального ципрофлоксацина значительно увеличивалось среднее время до 1-го обострения с потребностью в АБП по сравнению с плацебо, снижалась частота обострений, а также плотность *P. aeruginosa* в мокроте в течение каждого периода лечения [39].

Создание ингаляционной формы монобактама азтреонама основано на замещении в составе аргинина на лизин (соль аргинина – субстрат для производства оксида азота в легких – способствует усилению воспаления в дыхательных путях) [40]. A.F.Barker et al. (2014) проанализированы данные 2 исследований III фазы (AIR-BX1 и AIR-BX2) по оценке влияния ингаляционного азтреонама на качество жизни пациентов с бронхоэктатической болезнью. В AIR-BX1 достоверных отличий по сравнению с плацебо не отмечено; по данным иссле-

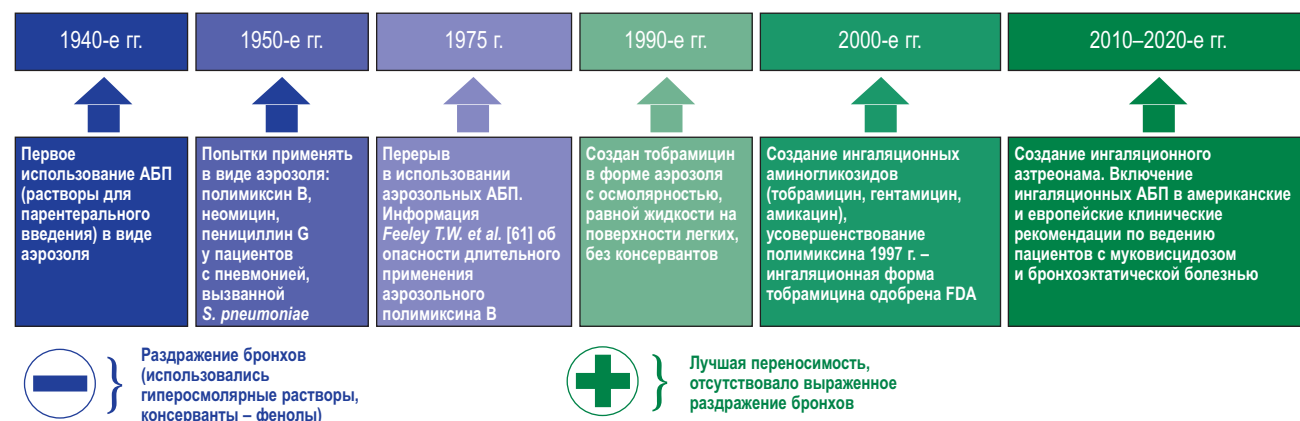


Рисунок. Этапы создания и применения ингаляционных антибактериальных препаратов

Примечание: АБП – антибактериальные препараты; FDA (Food and Drug Administration) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов.

Figure. The stages of creation and use of inhalation antibacterial drugs

дования AIR-BX2 зарегистрировано улучшение (4,6 (1,1–8,2); $p = 0,011$), хотя разница в 4,6 балла по шкале QOL-B-RSS после 4 нед. использования ингаляционного азтреонама не являлась клинически значимой [41].

Ингаляционный путь введения позволил более активно использовать АБП, обладающие высокой токсичностью, такие как аминогликозиды. При использовании ингаляционной формы гентамицина эрадикация в мокроте *P. aeruginosa* составила 30,8 %, а при инфицировании другими патогенами – 92,8 %; отмечено также снижение пулентности мокроты (8,7 % vs 38,5 %; $p < 0,0001$) и числа обострений (0 [0–1] vs 1,5 [1–2]; $p < 0,0001$) с увеличением периода до 1-го обострения (120 [87–161,5] дней vs 61,5 [20,7–122,7] дня; $p = 0,02$) [42].

Эффективность ингаляционного амикацина продемонстрирована в работе *M.S.Niederman et al.* (2012) при его применении у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), с пневмонией, вызванной грамотрицательной микрофлорой. Отмечена высокая концентрация амикацина в аспирате трахеи после ингаляции (400 мг за 12 ч), частота клинического излечения у пациентов за ≥ 7 дней терапии составила 15 (93,8 %), 12 (75,0 %) и 14 (87,5 %) из 16 больных в группах ингаляции 1 раз в 12, 24 ч и в группе плацебо соответственно ($p = 0,467$) [43]. По результатам исследований эффективности ингаляционного тобрамицина обнаружено, что при его применении значительно снижалась плотность *P. aeruginosa* на 4,54 log₁₀ КОЕ / г мокроты по сравнению со средним увеличением на 0,02 log₁₀ КОЕ / г мокроты у пациентов, получавших плацебо ($p < 0,01$), клиническое улучшение самочувствия наблюдалось на 6-й неделе без увеличения резистентности [44].

В работе *M.E.Drobnic et al.* (2005) показана эффективность ингаляционного тобрамицина – при приеме указанного препарата отмечен более низкий показатель случаев госпитализации и их продолжительности ($0,15 \pm 0,37$ и $2,05 \pm 5,03$ соответственно) по сравнению с аналогичными показателями в группе плацебо ($0,75 \pm 1,16$ и $12,65 \pm 21,8$ соответственно; $p < 0,047$). Также отмечалось снижение популяции *P. aeruginosa* через 6 мес. ($p = 0,038$). Не выявлено существенных различий в количестве обострений, частоте применения АБП, функции легких и качестве жизни, так же, как и явлений ототоксичности и нефротоксичности [45]. В обзоре *M.Vendrell et al.* (2015) представлены результаты анализа публикаций, посвященных применению ингаляционного тобрамицина у пациентов с бронхоэктатической болезнью, свидетельствующие об эффективности препарата в терапии хронической синегнойной инфекции бронхов [46].

Ингаляционная форма доступна также для АБП группы полимиксинов – колистина, обладающего выраженным бактерицидным действием в отношении грамотрицательной микрофлоры, включая *P. aeruginosa*. Эффективность ингаляционного колистина подтверждена по данным ряда исследований,

начиная с 1990-х годов. На сегодняшний день для ингаляций используется новая инкапсулированная сухая порошкообразная композиция микронизированного колестиметата натрия [47], при применении которой в течение 24 нед. у пациентов с муковисцидозом и хроническим инфицированием *P. aeruginosa* отмечена эффективность и безопасность на уровне, сопоставимом с таковыми ингаляционного тобрамицина.

S.Abdellatif et al. (2016) продемонстрирована потенциальная польза применения ингаляционного колистина в терапии вентилятор-ассоциированной пневмонии, вызванной мультирезистентной микрофлорой. Терапевтическая эффективность ингаляционного колистина сравнима с таковой парентерального колистина, однако характеризовалась более высоким профилем безопасности, прежде всего по таким параметрам, как нефротоксичность и ототоксичность. Отмечено сокращение времени эрадикации бактерий и более ранний переход на самостоятельное дыхание у пациентов в отделении интенсивной терапии [48]. Эффективность применения ингаляционного колистина в терапии пациентов с вентилятор-ассоциированной пневмонией, вызванной карбапенем-резистентным *Acinetobacter baumannii*, подтверждена в работе *Y.K.Kim et al.* (2017) [49].

В целом клиническая эффективность ингаляционной АБТ инфекционных заболеваний дыхательных путей подтверждена по результатам достаточного числа опубликованных исследований, включавших пациентов с тяжелой хронической патологией (муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь). *J.W.Yang et al.* (2016) опубликованы результаты метаанализа 8 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 539$). При длительном применении ингаляционных АБП показано очевидное снижение плотности бактерий в мокроте (средневзвешенная разница – 2,85; 95%-ный ДИ – 1,6–4,09; $p < 0,00001$) и увеличение эрадикации *P. aeruginosa* из мокроты (ОШ – 6,6; 95%-ный ДИ – 2,93–14,86; $p < 0,00001$), отмечено уменьшение числа обострений (ОШ – 0,46; 95%-ный ДИ – 0,21–1,00; $p = 0,05$). Пациенты, получавшие ингаляционные АБП, чаще страдали от одышки (ОШ – 6,74; 95%-ный ДИ – 2,22–20,52; $p = 0,0008$) и бронхоспазма (ОШ – 2,84; 95%-ный ДИ – 1,11–7,25; $p = 0,03$) [50]. По данным метаанализа *I.F.Laska et al.* (2019) 6 исследований ($n = 2\,597$) [51], обнаружено увеличение бактериальной эрадикации на фоне ингаляционного введения АБП (ОШ – 3,36; 95%-ный ДИ – 1,63–6,91; $p = 0,0010$) и значительное снижение частоты обострений (ОШ – 0,81; 95%-ный ДИ – 0,67–0,97; $p = 0,020$).

Тиамфеникол: клиническая эффективность ингаляционной формы

Рассмотренные ингаляционные АБП назначаются преимущественно при нозокомиальных инфекциях, вызванных мультирезистентной грамотрицательной микрофлорой. В настоящее время предлагается ингаляционный АБП тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (Флуимуцил-антибиотик ИТ), актив-

ность которого нацелена на внебольничную микрофлору, вызывающую инфекции дыхательных путей, включая такие типичные возбудители, как *S. pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.* и *Haemophilus influenzae*.

Тиамфеникол является производным хлорамфеникола, активным в отношении мультирезистентной микрофлоры (грамположительной и грамотрицательной). Профиль безопасности и переносимости данного АБП в сравнении с хлорамфениколом значительно выше, прежде всего за счет отсутствия гематотоксического действия. *A. Marchese et al.* (2002) [52] *in vitro* исследована активность тиамфеникола и 11 других АБП сравнения в отношении 397 резистентных к АБП и / или инвазивных пневмококков и 52 мультирезистентных MRSA; также оценивалась бактерицидная активность в отношении *H. influenzae* и последствие указанного АБП на *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* и *E. coli*. Среди небеталактамовых АБП отмечен максимальный эффект тиамфеникола и хлорамфеникола в отношении инвазивных пневмококков наряду с ванкомицином и рифампином. По отношению к высокоустойчивым к пенициллину штаммам активность фениколов превосходила таковую цефотаксима, цефтриаксона и имипенема. По величине эффекта в отношении MRSA тиамфеникол и хлорамфеникол уступали только гликопептидам. Обнаружены значительный эффект последствие тиамфеникола (от 0,33 до 2,9 ч) для всех изученных патогенов и мощный бактерицидный эффект в отношении *H. influenzae*.

Возможность ингаляционного применения тиамфеникола основана на способности препарата создавать высокие концентрации в тканях дыхательных путей. По данным исследования *S.N. Nurbaeti et al.* (2018) [53] оценена диффузия хлорамфеникола и тиамфеникола в легких. Кажущаяся проницаемость оценивалась с помощью модели клеток Calu-3, влияние переносчиков лекарств – с помощью ингибиторов PSC-833, MK-571 и KO-143. Подтвердилась наиболее высокая концентрация в тканях легких тиамфеникола по сравнению с плазмой, что предполагает биофармацевтические преимущества ингаляционного пути введения данного АБП.

Дополнительным преимуществом рассматриваемого ингаляционного препарата является наличие муколитического компонента – ацетилцистеина. Ацетилцистеин способен разрывать дисульфидные связи в мукополисахаридах мокроты, снижая вязкость и облегчая ее выведение из дыхательных путей; также ацетилцистеин обладает антиоксидантным эффектом, что улучшает состояние эпителия дыхательных путей. Преимущества ацетилцистеина при инфекциях дыхательных путей подтверждены данными, свидетельствующими о его способности *in vitro* эффективно подавлять образование новых биопленок, разрушать уже сформированные биопленки разной степени зрелости и уменьшать жизнеспособность бактерий [54]. Формирование биопленок является отличительной чертой возбудителей вентилятор-ассоциированных пневмоний,

муковисцидоза, хронической обструктивной болезни легких, бронхоэктатической болезни, бронхитов. По данным ряда исследований продемонстрировано наличие биопленок при инфекциях верхних дыхательных путей у 72 % пациентов с хроническим риносинуситом [55]. *F. Blasi et al.* (2016) продемонстрирована способность N-ацетилцистеина *in vitro* ингибировать биопленки *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Proteus spp.*, *P. aeruginosa*, *P. mendocina*, *A. baumannii*, *Prevotella intermedia* [54].

Таким образом, длительная история применения тиамфеникола глицината ацетилцистеината, включая педиатрическую практику, свидетельствует об эффективности препарата и высоком уровне безопасности [56, 57]. В работе *A. Macchi et al.* (2009) продемонстрирована способность ингаляций тиамфеникола глицината ацетилцистеината снижать потребность пациентов детского возраста с хроническими инфекциями верхних дыхательных путей в оперативных вмешательствах, таких как тонзиллэктомия и аденэктомия (29 % пациентов с потребностью в операции в группе тиамфеникола глицината ацетилцистеината vs 97 % пациентов группы контроля; $p < 0,0001$) [58].

Заключение

Использование ингаляционного пути введения АБП является рациональным выбором в терапии пациентов с муковисцидозом и бронхоэктатической болезнью. Рассмотренные в данной статье ингаляционные АБП оказывают преимущественно концентрационно-зависимый эффект (большая величина отношения площади под фармакокинетической кривой / МПК способствует более выраженному антибактериальному эффекту); их способность создавать при ингаляционном введении высокие концентрации в дыхательных путях, значительно превышающие МПК, является действенным фактором преодоления бактериальной резистентности. В настоящее время существующие рекомендации по терапии пациентов с хронической синегнойной инфекцией включают назначение АБП именно в ингаляционной форме [59, 60].

Продemonстрирован длительный положительный опыт применения тиамфеникола глицината ацетилцистеината при терапии инфекций верхних дыхательных путей, вызванных преимущественно внебольничной микрофлорой. При воздействии ацетилцистеина в составе данного препарата не только достигается существенный муколитический эффект, но также усиливается антибактериальное действие данного АБП в целом, что подтверждается способностью ацетилцистеина нарушать формирование биопленок в дыхательных путях.

Таким образом, имеющийся арсенал ингаляционных АБП наряду с поиском новых средств может стать одним из путей борьбы с глобальной резистентностью к АБП, характеризующихся достаточно высоким профилем безопасности и переносимости со стороны пациентов.

Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО Замбон Фарма. ООО Замбон Фарма не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО Замбон Фарма может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Acknowledgements

The publication is supported by Zambon Pharma LLC. Zambon Pharma LLC is not responsible to the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the official position of the company.

Литература / References

1. Zimlichman E., Henderson D., Tamir O. et al. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA Intern. Med.* 2013; 173 (22): 2039–2046. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.9763.
2. Spellberg B., Blaser M., Guidos R.J. et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52 (Suppl. 5): S397–428. DOI: 10.1093/cid/cir153.
3. Aslam B., Wang W., Arshad M.I. et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect. Drug Resist.* 2018; 11: 1645–1658. DOI: 10.2147/IDR.S173867.
4. Singer A.C., Shaw H., Rhodes V., Hart A. Review of antimicrobial resistance in the environment and its relevance to environmental regulators. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 1728. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01728.
5. Castro-Sánchez E., Moore L.S.P., Husson F., Holmes A.H. What are the factors driving antimicrobial resistance? Perspectives from a public event in London, England. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16: 465. DOI: 10.1186/s12879-016-1810-x.
6. Chokshi A., Sifri Z., Cennimo D., Horng H. Global contributors to antibiotic resistance. *J. Glob. Infect. Dis.* 2019; 11 (1): 36–42. DOI: 10.4103/jgid.jgid_110_18.
7. Li J., Xie S., Ahmed S. et al. Antimicrobial activity and resistance: influencing factors. *Front. Pharmacol.* 2017; 8: 364. DOI: 10.3389/fphar.2017.00364.
8. Allcock S., Young E.H., Holmes M. et al. Antimicrobial resistance in human populations: challenges and opportunities. *Glob. Health Epidemiol. Genom.* 2017; 2: e4. DOI: 10.1017/gheg.2017.4.
9. Langdon A., Crook N., Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med.* 2016; 8: 39. DOI: 10.1186/s13073-016-0294-z.
10. Becattini S., Taur Y., Pamer E.G. Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease. *Trends Mol. Med.* 2016; 22 (6): 458–478. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.04.003.
11. Teo S.M., Mok D., Pham K. et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe.* 2015; 17 (5): 704–715. DOI: 10.1016/j.chom.2015.03.008.
12. Cuthbertson L., Rogers G.B., Walker A.W. et al. Respiratory microbiota resistance and resilience to pulmonary exacerbation and subsequent antimicrobial intervention. *ISME J.* 2016; 10: 1081–1091. DOI: 10.1038/ismej.2015.198.
13. Deshmukh H.S., Liu Y., Menkiti O.R. et al. The microbiota regulates neutrophil homeostasis and host resistance to *Escherichia coli* K1 sepsis in neonatal mice. *Nat. Med.* 2014; 20: 524–530. DOI: 10.1038/nm.3542.
14. Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y. et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (13): 5354–5359. DOI: 10.1073/pnas.1019378108.
15. Clarke T.B. Early innate immunity to bacterial infection in the lung is regulated systemically by the commensal microbiota via nod-like receptor ligands. *Infect. Immun.* 2014; 82 (11): 4596–4606. DOI: 10.1128/IAI.02212-14.
16. Khosravi A., Yanez A., Price J. et al. Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection. *Cell Host Microbe.* 2014; 15 (3): 374–381. DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.006.
17. Gauguier S., D'Ortona S., Ahnger-Pier K. et al. Intestinal microbiota of mice influences resistance to *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Infect. Immun.* 2015; 83 (10): 4003–4014. DOI: 10.1128/IAI.00037-15.
18. Schuijt T.J., Lankelma J.M., Scicluna B.P. et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defense against pneumococcal pneumonia. *Gut.* 2016; 65 (4): 575–583. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309728.
19. Brown R.L., Sequeira R.P., Clarke T.B. The microbiota protects against respiratory infection via GM-CSF signaling. *Nat. Commun.* 2017; 8: 1512. DOI: 10.1038/s41467-017-01803-x.
20. Zhang L., Huang Y., Zhou Y. et al. Antibiotic administration routes significantly influence the levels of antibiotic resistance in gut microbiota. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 57 (8): 3659–3666. DOI: 10.1128/AAC.00670-13.
21. Wenzler E., Fraidenburg D.R., Scardina T., Danziger L.H. Inhaled antibiotics for gram-negative respiratory infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2016; 29 (3): 581–632. DOI: 10.1128/CMR.00101-15.
22. Rodvold K.A., George J.M., Yoo L. Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents. *Clin. Pharmacokinet.* 2011; 50 (10): 637–664. DOI: 10.2165/11594090-000000000-00000.
23. Sylvester J.T., Shimoda L.A., Aaronson P.I., Ward J.P.T. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol. Rev.* 2012; 92 (1): 367–520. DOI: 10.1152/physrev.00041.2010.
24. McWilliam S.J., Antoine D.J., Smyth R.L., Pirmohamed M. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32: 2015–2025. DOI: 10.1007/s00467-016-3533-z.
25. Heta S., Robo I. The side effects of the most commonly used group of antibiotics in periodontal treatments. *Med. Sci. (Basel).* 2018; 6 (1): 6. DOI: 10.3390/medsci6010006.
26. Ma T.K.W., Chow K.M., Choy A.S.M. et al. Clinical manifestation of macrolide antibiotic toxicity in CKD and dialysis patients. *Clin. Kidney J.* 2014; 7 (6): 507–512. DOI: 10.1093/cjk/sfu098.
27. Francis J.K., Higgins E. Permanent peripheral neuropathy: a case report on a rare but serious debilitating side-effect of fluoroquinolone administration. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2014; 2 (3): 2324709614545225. DOI: 10.1177/2324709614545225.
28. Michalak K., Sobolewska-Włodarczyk A., Włodarczyk M. et al. Treatment of the fluoroquinolone-associated disability: the pathobiochemical implications. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017: 8023935. DOI: 10.1155/2017/8023935.
29. Telfer S.J. Fluoroquinolone antibiotics and type 2 diabetes mellitus. *Med. Hypotheses.* 2014; 83 (3): 263–269. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.05.013.
30. Wiest D.B., Cochran J.B., Tecklenburg F.W. Chloramphenicol toxicity revisited: a 12-year-old patient with a brain abscess. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2012; 17 (2): 182–188. DOI: 10.5863/1551-6776-17.2.182.
31. Dhand R. The rationale and evidence for use of inhaled antibiotics to control *Pseudomonas aeruginosa* infection in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2018; 31 (3): 121–138. DOI: 10.1089/jamp.2017.1415.
32. Carcas A.J., Garcia-Satue J.L., Zapater P., Frias-Iniesta J. Tobramycin penetration into epithelial lining fluid of patients with pneumonia. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 65 (3): 245–250. DOI: 10.1016/S0009-9236(99)70103-7.
33. Lu Q., Girardi C., Zhang M. et al. Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Intens. Care Med.* 2010; 36: 1147–1155. DOI: 10.1007/s00134-010-1879-4.

34. Elborn J.S., Flume P.A., Cohen F. et al. Safety and efficacy of prolonged levofloxacin inhalation solution (APT-1026) treatment for cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (5): 634–640. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.01.005.
35. Elborn J.S., Geller D.E., Conrad D. et al. A phase 3, open-label, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) versus tobramycin inhalation solution in stable cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2015; 14 (4): 507–514. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.12.013.
36. Cipolla D., Blanchard J., Gonda I. Development of liposomal ciprofloxacin to treat lung infections. *Pharmaceutics*. 2016; 8 (1): 6. DOI: 10.3390/pharmaceutics8010006.
37. Wilson R., Welte T., Polverino E. et al. Ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a phase II randomised study. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (5): 1107–1115. DOI: 10.1183/09031936.00071312.
38. De Soya A., Aksamit T., Bandel T.J. et al. Efficacy and tolerability of ciprofloxacin dry powder for inhalation (ciprofloxacin DPI) in bronchiectasis (non-CF etiology): results from the phase III RESPIRE 1 study. *Chest*. 2016; 150 (4, Suppl.): 1315A. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1446.
39. Haworth C.S., Bilton D., Chalmers J.D. et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with *Pseudomonas aeruginosa* (ORBIT-3 and ORBIT-4): two phase 3, randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (3): 213–226. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30427-2.
40. Hansen C., Skov M. Evidence for the efficacy of aztreonam for inhalation solution in the management of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2015; 9 (1): 16–21. DOI: 10.1177/1753465814561624.
41. Barker A.F., O'Donnell A.E., Flume P. et al. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (9): 738–749. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70165-1.
42. Murray M.P., Govan J.R.W., Doherty C.J. et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (4): 491–499. DOI: 10.1164/rccm.201005-0756OC.
43. Niederman M.S., Chastre J., Corkery K. et al. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 263–271. DOI: 10.1007/s00134-011-2420-0.
44. Barker A.F., Couch L., Fiel S.B. et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (2, Pt 1): 481–485. DOI: 10.1164/ajrccm.162.2.9910086.
45. Drobnic M.E., Suñé P., Montoro J.B. et al. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann. Pharmacother.* 2005; 39 (1): 39–44. DOI: 10.1345/aph.1E099.
46. Vendrell M., Muñoz G., de Gracia J. Evidence of inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Open Respir. Med. J.* 2015; 9: 30–36. DOI: 10.2174/1874306401509010030.
47. Schuster A., Haliburn C., Döring G. et al. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax*. 2013; 68 (4): 344–350. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202059.
48. Abdellatif S., Trifi A., Daly F. et al. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial. *Ann. Intens. Care.* 2016; 6: 26. DOI: 10.1186/s13613-016-0127-7.
49. Kim Y.K., Lee J.H., Lee H.K. et al. Efficacy of nebulized colistin-based therapy without concurrent intravenous colistin for ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (3): 555–567. DOI: 10.21037/jtd.2017.02.61.
50. Yang J.W., Fan L.C., Lu H.W. et al. Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Clin. Respir. J.* 2016; 10 (6): 731–739. DOI: 10.1111/crj.12278.
51. Laska I.F., Crichton M.L., Shoemark A., Chalmers J.D. The efficacy and safety of inhaled antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (10): 855–869. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30185-7.
52. Marchese A., Debbia E.A., Tonoli E. et al. In vitro activity of thiamphenicol against multiresistant *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus* in Italy. *J. Chemotherapy.* 2002; 14 (6): 554–561. DOI: 10.1179/joc.2002.14.6.554.
53. Nurbaeti S.N., Olivier J.C., Adier C. et al. Active mediated transport of chloramphenicol and thiamphenicol in a Calu-3 lung epithelial cell model. *J. Pharm. Sci.* 2018; 107 (4): 1178–1184. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.11.021.
54. Blasi F., Page C., Rossolini G.M. et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir. Med.* 2016; 117:190–197. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
55. Foreman A., Psaltis A.J., Tan L.W. et al. Characterization of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2009; 23 (6): 556–561. DOI: 10.2500/ajra.2009.23.3413.
56. Serra A., Schito G.C., Nicoletti G. et al. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2007; 20 (3): 607–617. DOI: 10.1177/039463200702000319.
57. Macchi A., Ardito F., Marchese A. Efficacy of N-acetylcysteine in combination with thiamphenicol in sequential (intramuscular/aerosol) therapy of upper respiratory tract infections even when sustained by bacterial biofilms. *J. Chemother.* 2006; 18 (5): 507–513. DOI: 10.1179/joc.2006.18.5.507.
58. Macchi A., Castelnuovo P. Aerosol antibiotic therapy in children with chronic upper airway infections: a potential alternative to surgery. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2009; 22 (2): 303–310. DOI: 10.1177/039463200902200207.
59. Mogayzel P.J. Jr, Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. Pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (10): 1640–1650. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201404-166OC.
60. Polverino E., Goeminne P.C., McDonnell M.J. et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): 1700629. DOI: 10.1183/13993003.00629-2017.
61. Feeley T.W., Du Moulin G.C., Hedley-Whyte J. et al. Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients. *N. Engl. J. Med.* 1975; 293: 471–475. DOI: 10.1056/NEJM197509042931003.

Поступила 09.06.20
Received: June 09, 2020

ФЛУИМУЦИЛ® — АНТИБИОТИК ИТ БОЛЬШЕ* ЧЕМ АНТИБИОТИК!

Единственный комбинированный препарат: муколитик и антибиотик**



Реклама. РУ: П №012977/01

Антибиотик

Тиамфеникола глицинат
- 500 мг

Обладает широким спектром
антибактериального действия

Муколитик

N-ацетилцистеин
- 300 мг

Разжижает слизь, снижает
адгезию бактерий, облегчает
проникновение антибиотика***



Возможно применение в небулайзерной терапии***



Показан для лечения острых и хронических бронхитов,
синуситов, ларинготрахеитов***

* Больше чем антибиотик, поскольку является одновременно антибиотиком и муколитиком.

** Государственный реестр лекарственных средств, 2019. *** Инструкция по медицинскому применению.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Zambon

Ингаляционные глюкокортикостероиды в лечении хронической обструктивной болезни легких

С.Н.Авдеев^{1,2}, З.Р.Айсанов³, В.В.Архипов⁴, А.С.Белевский³, И.В.Лещенко⁵, С.И.Овчаренко¹, А.В.Емельянов⁶, И.В.Демко⁷, Г.Л.Игнатова⁸, И.Н.Трофименко⁹, Е.И.Шмелев¹⁰

- 1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;
- 6 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России: 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41;
- 7 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;
- 8 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Челябинск, Воровского, 64;
- 9 – Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664049, Иркутск, мкр Юбилейный, 100;
- 10 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: serg_avdeev@list.ru

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

Архипов Владимир Владимирович — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 252-21-04; e-mail: arkhipov@gmx.us

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

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

Овчаренко Светлана Ивановна — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-45-23; e-mail: svetfkt@mail.ru

Емельянов Александр Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru

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

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

Трофименко Ирина Николаевна — д. м. н., доцент кафедры клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru

Шмелев Евгений Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом дифференциальной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru

Резюме

Основными задачами терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) являются уменьшение выраженности симптомов заболевания и снижение риска обострений. В статье обсуждается роль локального и системного воспаления в патогенезе ХОБЛ, а также различные механизмы фармакологического влияния на него. Рассмотрены подходы к назначению базисной терапии пациентам

с ХОБЛ, рекомендуемые различными национальными и глобальными руководствами (клинические рекомендации Российского респираторного общества, критерии Глобальной стратегии по лечению хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD), руководство Национального института совершенствования здравоохранения Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE)), а также рекомендации по периодичности пересмотра терапии. В настоящее время в мире разрабатываются и регистрируются т. н. тройные комбинации – фиксированные комбинации двойных бронхолитических препаратов с ингаляционными глюкокортикостероидами, при этом их место и значение в лечении ХОБЛ вызывает многочисленные дискуссии. В работе обсуждается роль фиксированных тройных комбинаций при снижении частоты обострений ХОБЛ, воздействию на функциональные и пациент-репортированные исходы, приведены рекомендации по применению тройных комбинаций у пациентов с ХОБЛ с учетом соотношения польза / риск.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), поддерживающая терапия ХОБЛ, тройная терапия, ингаляционные глюкокортикостероиды, тройные комбинации, обострения ХОБЛ.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Лешенко И.В., Овчаренко С.И., Емельянов А.В., Демко И.В., Игнатова Г.Л., Трофименко И.Н., Шмелев Е.И. Ингаляционные глюкокортикостероиды в лечении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 330–343. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-330-343

Inhalation glucocorticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Zaurbek R. Aisanov³, Vladimir V. Arkhipov⁴, Andrey S. Belevskiy³, Igor' V. Leshchenko⁵, Svetlana I. Ovcharenko¹, Aleksandr V. Emel'yanov⁶, Irina V. Demko⁷, Galina L. Ignatova⁸, Irina N. Trofimenko⁹, Evgeny I. Shmelev¹⁰

- 1 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;
- 2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;
- 3 – N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;
- 4 – Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia;
- 5 – Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia;
- 6 – I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kirochnaya 41, Saint-Petersburg, 191015, Russia;
- 7 – V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia;
- 8 – South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia;
- 9 – Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training: mkr Yubileyny 100, Irkutsk, 664079, Russia;
- 10 – Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

Author information

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

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

Vladimir V. Arkhipov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Federal State Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 252-21-04; e-mail: arkhipov@gmx.us

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

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

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine No.1, Medical Faculty, I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-56-67; e-mail: svetftk@mail.ru

Aleksandr V. Emel'yanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No.2 of Internal Medicine and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Chief Pulmonologist of Siberian Federal District; tel.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

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

Irina N. Trofimenko, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training; tel.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru

Evgeny I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Differential Diagnostics, Federal State Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Tuberculosis of Federal Agency for Scientific Organizations; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru

Abstract

The main objectives of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) therapy are to reduce the severity of symptoms and the risk of exacerbations. The article discusses the role of local and systemic inflammation in the pathogenesis of COPD as well as various mechanisms of pharmacological influence on it. Approaches to prescribing basic therapy for patients with COPD, recommended by various national and global guidelines (clinical recommendations of the Russian respiratory society, criteria of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), guidelines of the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)), as well as recommendations on the therapy frequency review are considered. Currently, so-called triple combinations – fixed combinations of double bronchodilators with inhaled glucocorticosteroids – are being developed and registered in the world, and their place and significance in the treatment of COPD raise many discussions. The paper discusses the role of fixed

triple combinations in reducing the incidence of COPD exacerbations, the impact on functional and patient-reported outcomes, and provides recommendations for the use of triple combinations in patients with COPD, taking into account the benefit/risk ratio.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), supportive therapy for COPD, triple therapy, glucocorticosteroids inhalation, triple combinations, exacerbations of COPD.

For citation: Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Emel'yanov A.V., Demko I.V., Ignatova G.L., Trofimenko I.N., Shmelev E.I. Inhalation glucocorticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 330–343 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-330-343

В последние годы тема необходимой и достаточной базисной терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) вызывает оживленные научные дискуссии. По мере публикации результатов новых клинических исследований регулярно и порой радикально меняются клинические рекомендации. Такие быстрые изменения могут создавать сложности для практического врача при выборе препарата для лечения больных ХОБЛ. К числу наиболее активно обсуждаемых проблем современной терапии данного заболевания относятся место и значение ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС).

Роль воспаления при хронической обструктивной болезни легких

Персистирующее воспаление нижних дыхательных путей с участием нейтрофилов, макрофагов, эозинофилов и других клеточных элементов играет важнейшую роль в патогенезе ХОБЛ уже на ранних стадиях заболевания [1]. Согласно критериям последних редакций Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD), из определения нозологии исключено указание на воспаление, однако подчеркивается, что это касается лишь оптимизации формулировки и не означает переоценку значимости воспаления в развитии и особенно – при прогрессировании заболевания [2]. Хроническое воспаление приводит к структурным изменениям дыхательных путей. Основными составляющими повреждения легких при ХОБЛ являются поражение малых дыхательных путей (бронхов диаметром < 2 мм) и формирование эмфиземы легких. К моменту выявления клинических признаков ХОБЛ у пациентов возможно редуцирование около половины площади всех малых дыхательных путей [3].

Наряду с местным воспалением дыхательных путей важнейшую роль в прогрессировании ХОБЛ играет системное воспаление. Наличие маркеров системного воспаления (в частности, повышенного уровня лейкоцитов крови, фибриногена и С-реактивного белка и др.) ассоциировано со значительным увеличением частоты обострений ХОБЛ (1,5 случая vs 0,9 случая на 1 пациента в год; $p < 0,001$) и летальности (13 % vs 2 %; $p < 0,001$) [4]. Кроме того, системное воспаление у пациентов с ХОБЛ сопровождается увеличением риска коморбидных заболеваний – пневмонии, сахарного диабета, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, злокачественных новообразований [5].

В зависимости от ведущих клеточных и молекулярных механизмов при ХОБЛ выделяются нейтрофильный и эозинофильный типы воспаления [6, 7].

Нейтрофильный (инфламмосомный) тип воспаления встречается примерно в 70 % случаев. В этой ситуации ключевую роль играют макрофаги, которые в ответ на неспецифические повреждающие стимулы образуют инфламмосомы и выделяют множество цитокинов – интерлейкин (IL)-1 β , IL-23, фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и т. п. Эти вещества совместно с различными медиаторами, образуемыми эпителиальными клетками, активируют нейтрофилы, которые выделяют нейтрофильную эластазу, металлопротеиназы и активные формы кислорода. Попытки использовать терапевтические подходы, нацеленные на сигнальные пути отдельных медиаторов нейтрофильного типа воспаления (препараты против IL-1, IL-17, TNF- α), при ХОБЛ оказались неэффективными [8]. К числу препаратов, которые могут оказывать влияние на этот тип воспаления, относятся макролидные антибактериальные препараты (азитромицин и эритромицин) при длительном применении [9], рофлумиласт и мукоактивные препараты (N-ацетилцистеин, карбоцистеин) [10].

Эозинофильный тип воспаления наблюдается примерно у 15–30 % больных. В его развитии принимают участие Th2-лимфоциты и врожденные лимфоидные клетки 2-го типа, которые рекрутируют эозинофилы с помощью IL-5 и других цитокинов. Этот тип воспаления в наибольшей степени отвечает на применение глюкокортикостероидов (ГКС), что предположительно связано с апоптозом эозинофилов под действием этих противовоспалительных агентов [6, 7]. Следует отметить отсутствие статистически значимого влияния на частоту обострений ХОБЛ препаратов моноклональных антител, направленных против IL-5 (меполизумаб) или рецепторов к IL-5 (бенрализумаб) [11, 12]. Вероятно, это обусловлено отсутствием их влияния на «резидентные» эозинофилы, количество которых не регулируется IL-5 [7].

Данные о связи между уровнем эозинофилов крови и риском обострений ХОБЛ противоречивы. По данным ретроспективного исследования [13] показано, что у пациентов с уровнем эозинофилов крови > 300 кл. / мкл частота обострений в 1,25 раза выше по сравнению с больными, у которых уровень эозинофилов ниже. Однако по данным 3-летнего наблюдения [14] различий по частоте обострений и летальности вне зависимости от выбранного порогового уровня эозинофилов (2, 3 или 4 %) не обнаружено.

Более высокий уровень содержания эозинофилов в периферической крови позволяет ожидать лучшего эффекта от назначения иГКС-содержащей терапии,

однако пороговый уровень, начиная с которого, иГКС показаны, окончательно не определен [15]. Согласно положениям GOLD (2020), в качестве критерия для уверенной поддержки назначения иГКС предлагается рассматривать уровень эозинофилов крови ≥ 300 кл. / мкл, а в качестве критерия против назначения иГКС — уровень < 100 кл. / мкл. Промежуточные показатели (100–300 кл. / мкл) рассцениваются как ситуация, в которой назначение иГКС может рассматриваться [2].

Основным ожидаемым эффектом применения иГКС у пациентов с ХОБЛ является снижение риска обострений, а основным показанием к назначению препаратов этой группы — частые обострения ХОБЛ в анамнезе [2]. При этом объективная оценка частоты и тяжести обострений является непростой задачей, поскольку существующее определение обострения ХОБЛ опирается на субъективные и вариабельные симптомы, а объективные маркеры, которые могли бы указывать на начало обострения и определять его тяжесть, отсутствуют [16]. В качестве возможной комбинации маркеров, с высокой достоверностью позволяющей диагностировать обострение ХОБЛ, предлагается рассматривать усиление одышки, повышение количества нейтрофилов и уровня С-реактивного белка в сыворотке крови [17].

Обострения ХОБЛ могут быть классифицированы согласно доминирующим маркерам воспаления на следующие частично пересекающиеся кластеры: бактериальный (55 %), вирусный (29 %) и эозинофильный (28 %); также обнаруживается кластер с минимальными воспалительными изменениями [18]. Эти типы обострений могут чередоваться у каждого конкретного пациента — так, после бактериального обострения следующее может быть вирусным или эозинофильным. Однако бактериальный и эозинофильный типы являются более стабильными, чем вирусный [19].

Вероятно, иГКС могут оказывать определенный эффект на системное воспаление — у пациентов с ХОБЛ (группа D по GOLD) при терапии комбинацией будесонид (БУД) / формотерол (ФОРМ) снижался уровень С-реактивного белка в сыворотке крови по сравнению с получавшими тиотропия бромид, хотя динамика других маркеров — лейкоцитов, фибриногена, IL-8 и др. — не различалась между группами [20].

Взаимодействие клеток в рамках повреждения и воспаления при ХОБЛ регулируется не только цитокинами, но и вегетативной нервной системой. Синтез цитокинов лимфоидными клетками зависит от активности стимулов парасимпатической и симпатической нервной системы. Этим можно отчасти объяснить синергизм действия иГКС и бронходилататоров — антихолинергических препаратов и β_2 -агонистов, при назначении которых уменьшается синтез провоспалительных медиаторов (IL-5, -13, -22) [21]. Длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и β_2 -агонисты (ДДБА) также обладают синергизмом между собой — ДДБА оказывают замедляющее действие при выделении ацетилхолина,

а ДДАХП блокируют связывание ацетилхолина с М3-холинорецепторами [21]; действие иГКС также направлено на усиление эффектов ДДАХП, при этом увеличивается число М2-холинорецепторов, стимуляция которых приводит к снижению выделения ацетилхолина, и активируется фермент холинэстераза [22]. В свою очередь, при воздействии ДДАХП восстанавливается чувствительность клеток воспаления к иГКС, которые реализуют свое действие с участием фермента гистондеацетилазы-2 [23]. По данным эксперимента показано, что активность гистондеацетилазы-2 снижается под воздействием IL-17, играющего при ХОБЛ важную роль в поддержании оксидативного стресса и воспаления, и увеличивается — при добавлении к ДДАХП тиотропия бромида [24].

Активно изучается процесс эпителиально-мезенхимальной трансформации при ХОБЛ, который характеризуется фрагментацией ретикулярной базальной мембраны бронхов и проникновением эпителиальных клеток в субэпителиальный слой слизистой оболочки [25]. Эпителиальные клетки при этом активируются и приобретают черты мезенхимальных. По данным пилотного исследования [25] у больных ХОБЛ показана способность иГКС (флутиказона пропионат) вызывать регресс упомянутых признаков эпителиально-мезенхимальной трансформации. Таким образом, можно предположить, что иГКС оказывают влияние не только на процессы ремоделирования при ХОБЛ, но и на риск онкогенеза, где эпителиально-мезенхимальной трансформации отводится важная роль. Действительно, этим можно объяснить обнаруженное при ретроспективном анализе национальной базы данных Южной Кореи снижение риска развития рака легкого у больных ХОБЛ, получающих иГКС (скорректированное по стажу курения и индексу коморбидности отношение рисков (ОР) — 0,74; 95 %-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,57–0,96) по сравнению с пациентами, не получавшими иГКС [26]. Очевидно, что требуется подтверждение полученных по данным проспективных исследований результатов.

Таким образом, основу развития и прогрессирования ХОБЛ составляет локальное и системное воспаление. В настоящее время основными препаратами с противовоспалительным действием при ХОБЛ являются иГКС.

Наибольшая эффективность иГКС продемонстрирована у больных с преобладанием эозинофильного воспаления, однако согласно положениям GOLD, их применение рекомендуется только в составе комбинаций с длительно действующими бронходилататорами (ДДБА). Фенотип воспаления и уровень эозинофилов в крови могут быть вариабельными, их прогностическое значение до конца не изучено.

Комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β_2 -агонистов в лечении хронической обструктивной болезни легких

Основу клинической эффективности иГКС в составе комбинаций с ДДБА у больных ХОБЛ может

составлять их противовоспалительная активность. При применении иГКС / ДДБА (салметерол (САЛ) / флутиказона пропионат (ФП)) по сравнению с плацебо у пациентов с ХОБЛ в биоптатах стенки бронхов снижалось содержание клеток, участвующих в воспалении (CD8⁺ Т-лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов) [27]. При назначении будесонида (БУД) в виде монотерапии в жидкости бронхоальвеолярного лаважа также уменьшалось содержание нейтрофилов и IL-8, хотя этот эффект не сопровождался улучшением спирометрических параметров [28].

По данным ряда исследований изучалось влияние иГКС / ДДБА на скорость снижения функции легких [28]. В большинстве этих работ различия между группами иГКС / ДДБА и плацебо были незначительными и / или недостоверными. Максимальный эффект обнаружен по результатам исследования TORCH ($n = 6\ 112$) — при наблюдении в течение 3 лет средняя скорость снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) составила 39 мл в год в группе САЛ / ФП и 55 мл в год — в группе плацебо [29]. Согласно выводам, полученным по результатам систематического обзора 17 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых изучалась динамика ОФВ₁ у больных ХОБЛ на фоне терапии иГКС, эффект зависел от длительности исследования [28]. В исследованиях продолжительностью до 1 года чаще обнаруживалось увеличение ОФВ₁ по сравнению с исходным уровнем и преимуществами иГКС-содержащей терапии, тогда как при более длительном применении иГКС отмечалось постепенное снижение ОФВ₁ и отсутствие достоверных различий между режимами, включающими иГКС, и терапией сравнения [28], что, вероятно, связано с прогрессированием заболевания. С другой стороны, при отмене иГКС у пациентов, ранее в течение 30 мес. получавших САЛ / ФП, наблюдалось ускоренное снижение функции легких [30]. У пациентов, получавших иГКС < 50 % времени в течение последующего 5-летнего периода наблюдения, ОФВ₁ снижался в среднем на 68 мл в год быстрее ($p = 0,002$), чем во время терапии комбинацией САЛ / ФП.

Отмечается также эффективное воздействие иГКС / ДДБА на клинические симптомы ХОБЛ. Так, при назначении комбинации БУД / ФОРМ уже через 7 дней терапии достоверно уменьшалась выраженность одышки и увеличивалась толерантность к физической нагрузке по сравнению как с плацебо, так и с формотеролом [31].

При назначении комбинации иГКС / ДДБА отмечено снижение частоты обострений ХОБЛ — как среднетяжелых (при которых требуется терапия антибактериальными препаратами и / или системными ГКС), так и тяжелых (при которых требуется госпитализация). По данным разных исследований, снижение частоты обострений ХОБЛ в группе БУД / ФОРМ по сравнению с монотерапией формотеролом составляло от 24 до 35 % [32–34]. При терапии комбинацией САЛ / ФП частота среднетяжелых

и тяжелых обострений ХОБЛ снижалась на 25 % по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$) и на 12 % — по сравнению с группой получавших салметерол ($p < 0,001$) [29]. При назначении комбинации беклометазона дипропионата (БДП) / ФОРМ также достоверно уменьшалась частота обострений у больных тяжелой ХОБЛ с обострениями заболевания в течение последних 12 мес., при этом различие с группой формотерола составило 28 % ($p < 0,001$) [35].

По данным метаанализа [36], эффективность комбинации иГКС / ДДБА при изучении влияния на риск среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ достоверно превосходит таковую у получавших плацебо, а также большинство соответствующих монотерапевтических ДДБА. ОР обострения по сравнению с монотерапией ДДБА для БУД / ФОРМ составило 0,75, для САЛ / ФП — 0,85, для вилантерола (ВИ) / флутиказона фуората (ФФ) — 0,82.

Повышение уровня эозинофилов в периферической крови связано с нелинейным ростом частоты обострений у пациентов, получавших ДДБА. Данное утверждение продемонстрировано по результатам *post-hoc*-анализа 3 РКИ, в которых изучалось влияние БУД / ФОРМ или формотерола на частоту обострений ХОБЛ [37]. Профилактический эффект иГКС в отношении обострений усиливался с возрастанием содержания эозинофилов в крови, причем различие с монотерапией ДДБА становилось достоверным, начиная с уровня 100 кл. / мкл [37].

Данные по влиянию иГКС в составе комбинаций иГКС / ДДБА на летальность больных ХОБЛ пока неоднозначны, хотя отмечается тенденция к положительному эффекту. Пограничные результаты получены в исследовании TORCH, по данным которого у больных с ОФВ₁ < 60 %_{долж.} снижение риска летального исхода при терапии САЛ / ФП составило 17,5 % по сравнению с таковым на фоне плацебо (95%-ный ДИ — 0,681–1,002; $p = 0,052$) [30]. В крупном исследовании SUMMIT ($n = 16\ 590$) у пациентов со среднетяжелой ХОБЛ (ОФВ₁ 50–80 %_{долж.}) риск смерти от всех причин в группе ВИ / ФФ оказался на 12 % ниже, чем в группе плацебо, но это снижение было статистически незначимым [38].

Терапия иГКС / ДДБА у больных ХОБЛ может сопровождаться повышением риска развития пневмонии. По данным коокрановского метаанализа 12 исследований ($n = 11\ 076$), риск развития пневмонии в течение 1 года наблюдения оказался приблизительно равным 4 % при терапии иГКС / ДДБА и 3 % — при монотерапии ДДБА (отношение шансов (ОШ) — 1,55; 95%-ный ДИ — 1,20–2,01) [39]. При решении вопроса о назначении иГКС больным ХОБЛ необходимо рассматривать соотношение «польза / вред», что в данном контексте означает баланс между предотвращенными случаями тяжелых обострений ХОБЛ и риском «добавленных» случаев пневмонии [40].

Таким образом, противовоспалительный эффект иГКС обеспечивается синергизмом с ДДАХП и ДДБА, при этом иГКС должны назначаться при ХОБЛ только в комбинациях с этими препаратами.

При назначении иГКС / ДДБА отмечено не только снижение частоты среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с плацебо и монотерапией ДДБА, ни и эффективное воздействие на одышку и переносимость физической нагрузки.

Тройные комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов / длительно действующих антихолинэргических препаратов при лечении хронической обструктивной болезни легких

В настоящее время в практику лечения ХОБЛ активно внедряются фиксированные тройные комбинации иГКС / ДДБА / ДДАХП [41]. В России первый такой препарат* зарегистрирован в 2019 г. Однако еще до появления фиксированных тройных комбинаций накапливались клинические данные об эффективности сочетанного применения иГКС, ДДБА и ДДАХП в виде комбинаций в нескольких устройствах доставки (обычно в 2 отдельных ингаляторах — иГКС / ДДБА + ДДАХП или иГКС + ДДБА / ДДАХП). Так, по данным ретроспективного когортного исследования [42] ($n = 2\,853$; средняя продолжительность наблюдения — 4,65 года) продемонстрировано, что при тройной терапии (добавление тиотропия к терапии иГКС / ДДБА) по сравнению с терапией иГКС / ДДБА снижается риск госпитализации больных ХОБЛ в связи с респираторными причинами (ОР — 0,85; 95%-ный ДИ — 0,73–0,99; $p = 0,04$), а также риск смерти от любых причин (ОР — 0,65; 95%-ный ДИ — 0,57–0,75; $p < 0,001$).

В настоящее время накоплен существенный объем данных РКИ по эффективности тройных комбинаций при ХОБЛ по сравнению как с комбинациями иГКС / ДДБА (эффект добавления 2-го ДДБА), так и с комбинациями 2 ДДБА (эффект добавления иГКС) (табл. 1). Именно этот эффект — добавление иГКС к ДДБА / ДДАХП, которым обусловлены возможные различия между тройными и двойными комбинациями ДДБА, будет рассматриваться подробнее.

В исследовании TRIBUTE [45] изучалась эффективность комбинации БДП / ГЛИ / ФОРМ (в настоящее время не зарегистрирована в России) в виде дозированного аэрозольного ингалятора, создающего экстрамелкодисперсный аэрозоль, по сравнению с комбинацией ГЛИ / ИНД в виде порошкового ингалятора. Первичной конечной точкой являлась частота среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ в течение 52 нед. терапии. В исследование включены пациенты ($n = 1\,532$) с показателем ОФВ₁ $< 50\%$ долж., выраженными симптомами (сумма баллов при проведении теста оценки хронической обструктивной болезни легких (COPD Assessment Test — CAT) составила ≥ 10) и как минимум с 1 среднетяжелым / тяжелым обострением ХОБЛ за предыдущие 12 мес., исходно получавшие регулярную терапию одним из сочетаний препаратов (иГКС + ДДБА, иГКС + ДДАХП или ДДБА + ДДАХП). Частота среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ составила 0,50 случая на 1 пациента в год (95%-ный ДИ — 0,45–0,57) в группе БДП / ГЛИ / ФОРМ и 0,59 случая на 1 пациента в год (95%-ный ДИ — 0,53–0,67) — в группе ГЛИ / ИНД. Таким образом, частота среднетяжелых / тяжелых обострений в группе тройной терапии была на 15 % меньше, чем при терапии 2 бронходилататорами (отношение частоты (ОЧ) — 0,848; 95%-ный ДИ — 0,723–0,995; $p = 0,043$). При анализе предикторов наилучшего ответа на тройную терапию обнаружено, что статистически значимый эффект достигался у пациентов с фенотипом хронического бронхита. Другим предиктором ответа являлся уровень эозинофилов крови $\geq 2\%$ [45].

По данным исследования IMPACT [43] изучалась эффективность комбинации вилантерол (ВИ) / умеклидиний (УМ) / флутиказона фуоат (ФФ) по сравнению с двухкомпонентными препаратами (ВИ / ФФ и ВИ / УМ); все препараты применялись посредством порошкового ингалятора Эллипта. Первичной конечной точкой, как и в предыдущем

Таблица 1
Сравнительные исследования тройных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов / длительно действующих антихолинэргических препаратов при хронической обструктивной болезни легких

Table 1
Comparative study of triple combinations of inhaled glucocorticosteroids / long-acting β_2 -agonists / long-acting anticholinergic drugs in chronic obstructive pulmonary disease

Комбинация иГКС / ДДБА / ДДАХП	Исследования в сравнении с ДДБА / ДДАХП	Исследования в сравнении с иГКС / ДДБА
ВИ / УМ / ФФ	IMPACT [44] (vs ВИ / ФФ) FULFIL [45] (vs БУД / ФОРМ)	IMPACT (vs УМ / ФФ)
БДП / ГЛИ / ФОРМ*	TRIBUTE [46] (vs ГЛИ / ИНД) TRINITY [48] (vs БДП / ФОРМ + тиотропий vs тиотропий)	TRILOGY [47] (vs БДП / ФОРМ)
БУД / ГЛИ / ФОРМ*	KRONOS [49] (vs ГЛИ / ФОРМ)	KRONOS (vs БУД / ФОРМ)

Примечание: иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП — длительно действующие антихолинэргические препараты; БДП — беклометазон дигликолат; БУД — будесонид; ВИ — вилантерол; ГЛИ — гликопирроний; ИНД — индакатерол; УМ — умеклидиний; ФОРМ — формотерол; ФФ — флутиказон фуоат; * — комбинации БДП / ГЛИ / ФОРМ и БУД / ГЛИ / ФОРМ не зарегистрированы в России.

Note: *, Beclomethasone dipropionate/glycopyrronium/formoterol and budesonide/glycopyrronium/formoterol are not registered in Russia.

* Треледжи Эллипта. Инструкция по медицинскому применению. РУ ЛП-005809. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5b16a779-e965-4383-bcd8-146536f0b53e&t= [Дата обращения: 11.05.2020].

исследовании, являлась частота среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ в течение 52 нед. терапии. В исследование включались пациенты с ОФВ₁ < 50 %_{долж.} при наличии хотя бы 1 среднетяжелого или тяжелого обострения ХОБЛ за предыдущие 12 мес., а также с ОФВ₁ 50–80 %_{долж.} при наличии ≥ 2 среднетяжелых или ≥ 1 тяжелого обострения за предыдущие 12 мес.

Частота среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ в группе тройной терапии ВИ / УМ / ФФ составила 0,91 случая на 1 пациента в год – на 25 % меньше, чем при терапии 2 бронходилататорами (ВИ / УМ) (1,21 случая на 1 пациента в год; ОЧ – 0,75; 95%-ный ДИ – 0,70–0,81; $p < 0,001$), и на 15 % меньше, чем при терапии ВИ / ФФ (ОЧ – 0,85; 95%-ный ДИ – 0,80–0,90; $p < 0,001$) [43].

В исследовании IMPACT вновь подтвердилась роль эозинофилов в прогнозировании ответа на иГКС. Различия по частоте обострений в пользу тройной терапии по сравнению с терапией 2 бронходилататорами возрастали параллельно с увеличением уровня эозинофилов крови – у пациентов с числом эозинофилов < 90 кл. / мкл разница являлась статистически незначимой (ОЧ – 0,88; 95%-ный ДИ – 0,74–1,04), однако увеличивалась при превышении этого порога. При уровне эозинофилов ≥ 310 кл. / мкл ОЧ для обострений достигало 0,56 (95%-ный ДИ – 0,47–0,66) [49].

Кроме того, по данным исследования IMPACT зарегистрировано статистически значимое снижение риска смерти от всех причин в группе тройной терапии по сравнению с ВИ / УМ (ОР – 0,58; 95%-ный ДИ – 0,38–0,88; $p = 0,01$) [44]. При исследовании комбинации БДП / ГЛИ / ФОРМ отмечалась аналогичная тенденция – по сравнению с группой пациентов, получавших монотерапию тiotропия бромидом, значение ОР составило 0,66, а по сравнению с группой ИНД / ГЛИ – 0,76, однако при этом уровень достоверности не достигнут (95%-ный ДИ – 0,37–1,18; $p = 0,163$ и 95%-ный ДИ – 0,39–1,46; $p = 0,409$ соответственно). Указанные данные представлены в незапланированном протоколами суммарном анализе исследований комбинации БДП / ФОР / ГЛИ, при определении дизайна исследования подобный анализ не предусматривался [50].

В исследовании KRONOS ($n = 1\,902$) изучалась терапия комбинацией БУД / ГЛИ / ФОРМ в форме дозированного аэрозольного ингалятора (в настоящее время в России не зарегистрирована). Обнаружено снижение риска среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ на фоне тройной терапии по сравнению с ГЛИ / ФОРМ, однако частота обострений ХОБЛ не являлась первичной конечной точкой, а анамнез обострений не использовался в качестве одного из критериев включения в исследование [48].

Результаты исследований тройных комбинаций в отношении риска развития пневмонии у больных ХОБЛ неоднородны. В исследовании IMPACT при иГКС-содержащей терапии (ВИ / УМ / ФФ, ВИ / ФФ) отмечена более высокая частота развития пневмонии по сравнению с таковой в группе пациентов,

у которых применялся двойной бронходилататор (8, 7 и 5 % соответственно) [43]. Однако частота случаев фатальной пневмонии не зависела от включения в режим терапии иГКС-компонента и составляла < 1 % у пациентов всех 3 исследуемых групп [43]. По данным других рассмотренных исследований достоверного повышения риска пневмонии у больных, составлявших группы тройной терапии по сравнению с лицами, не получавшими иГКС, не обнаружено; так, в исследовании KRONOS [48] пневмония возникала с частотой < 2 % у пациентов всех групп сравнения, а в исследовании TRIBUTE – у 4 % [45].

Известно, что риск развития пневмонии при ХОБЛ различается в зависимости от стадии заболевания, анамнеза обострений, выраженности бронхиальной обструкции, индекса массы тела и других факторов [51]. В связи с этим сравнение между собой частоты развития пневмонии в разных клинических исследованиях представляется не вполне корректным. Отмечено, что прямые сравнительные исследования применения разных иГКС в рамках одного клинического исследования были бы более информативными, однако в литературе они встречаются нечасто. Следует подчеркнуть, что наблюдаемое увеличение риска пневмонии не препятствует снижению общей летальности больных ХОБЛ на фоне иГКС-содержащей терапии [52].

В последние годы широко обсуждается тема развития нежелательных эффектов у пациентов с ХОБЛ в зависимости от дозы иГКС. Системные проявления при длительном применении иГКС у больных ХОБЛ (подавление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, остеопороз, сахарный диабет), отмеченные по данным ряда обзоров и метаанализов, в большинстве случаев носили дозозависимый характер и проявлялись вследствие абсорбции иГКС в системный кровоток при применении высоких доз препаратов [53–56]. Существует мнение [57], что клиническая эффективность низких доз иГКС при ХОБЛ определяется в основном их противовоспалительным действием, что в ряде случаев может привести к снижению бактериальной нагрузки и уменьшению риска инфекционных осложнений [53, 58]. Высокие дозы иГКС действуют преимущественно как иммуносупрессивные агенты, в этих случаях проявляются их нежелательные эффекты, связанные в т. ч. с подавлением функции противоинфекционной защиты [57–60].

Полученные данные свидетельствуют о том, что тройные комбинации иГКС / ДДБА / ДДАХП обладают статистически значимыми преимуществами перед 2-компонентными комбинациями по влиянию на частоту среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ. Эффект иГКС-содержащих комбинаций в отношении обострений ХОБЛ увеличивается при более высоком уровне эозинофилов крови.

Терапия иГКС может сопровождаться повышением риска развития пневмонии. Рекомендуется оценивать необходимость применения иГКС при ХОБЛ с учетом соотношения польза / риск.

Рекомендации по применению комбинаций, содержащих ингаляционные глюкокортикостероиды, при лечении хронической обструктивной болезни легких

Продолжается активное обсуждение места 2- и 3-компонентных иГКС-содержащих комбинаций при лечении ХОБЛ [61, 62], при этом к их назначению предлагаются разные подходы (согласно международным и национальным рекомендациям). При принятии решения о добавлении к терапии иГКС обычно учитываются риск обострений ХОБЛ на фоне предшествующей терапии, маркеры эозинофильного воспаления, анамнез бронхиальной астмы (БА), а также риск развития пневмонии и других нежелательных явлений иГКС. *A. Agusti et al.* (2018) сформулированы следующие важные принципы использования иГКС при ХОБЛ:

- иГКС не должны применяться в виде монотерапии;
- наиболее вероятна польза от добавления иГКС у пациентов с повторными или тяжелыми обострениями, несмотря на терапию ДДБА, особенно при уровне эозинофилов в крови > 300 кл. / мкл или указаниях на БА в анамнезе;
- риск пневмонии при терапии иГКС повышается при использовании более высоких доз, у более пожилых пациентов, при низком индексе массы тела, а также при уровне эозинофилов в крови < 100 кл. / мкл [63].

Впоследствии эти тезисы были включены в доклад GOLD (2020) [2] в качестве факторов, которые необходимо учитывать при решении вопроса о добавлении иГКС к бронходилатационной терапии (табл. 2). Данные факторы применимы у пациентов, у которых обострения сохраняются на фоне адекватной бронходилатационной терапии (1 или 2 препаратами длительного действия). Подчеркивается, что пограничные значения эозинофилов крови 100 и 300 кл. / мкл в настоящее время условны, а уровень эозинофилов в крови у конкретного больного может меняться с течением времени [2, 64].

Согласно положениям GOLD (2020), на этапе стартовой терапии ХОБЛ иГКС в комбинации с ДДБА

могут быть назначены только пациентам с выраженными симптомами и высоким риском обострений (группа D), у которых уровень эозинофилов в крови составляет ≥ 300 кл. / мкл; тройная терапия в качестве начального выбора не рекомендуется [2]. Если в дальнейшем ответ на начальную терапию недостаточен, то объем терапии рекомендуется пересматривать в зависимости от доминирующего синдрома — одышки или обострений. Тройная терапия иГКС / ДДБА / ДДАХП может назначаться при недостаточном эффекте 2-компонентных комбинаций (если терапия ДДБА + ДДАХП или иГКС / ДДБА не приводит к снижению частоты обострений), а также у пациентов с недостаточным облегчением одышки при применении иГКС / ДДБА [2].

Согласно руководству Национального института совершенствования здравоохранения (*National Institute for Health and Care Excellence* — NICE, Великобритания) [58], больным ХОБЛ в качестве стартовой базисной терапии должны назначаться комбинации либо ДДБА + ДДАХП, либо иГКС / ДДБА. Комбинации иГКС / ДДБА показаны в случаях, когда у пациента отмечаются факторы, при которых эффективность иГКС предполагается, — анамнез БА и / или атопии, высокий уровень эозинофилов крови, выраженная обратимость бронхиальной обструкции (прирост ОФВ₁ в бронходилатационном тесте > 400 мл или суточная вариабельность пиковой скорости выдоха $> 20\%$).

Эксперты NICE считают, что необходимы отдельные рекомендации по назначению тройной терапии для пациентов, получающих иГКС + ДДБА или ДДБА + ДДАХП, поскольку в первом случае польза от назначения тройных комбинаций имеет большую доказательную базу [65]. Добавление иГКС-компонента к 2-компонентному бронходилататору может быть рассмотрено при сохранении обострений (≥ 2 среднетяжелых или ≥ 1 тяжелое обострение за предшествующий год). Кроме того, пациентам, у которых на фоне терапии ДДБА + ДДАХП сохраняются выраженные симптомы, влияющие на качество жизни, вне зависимости от анамнеза обострений также показана пробная трой-

Таблица 2
Факторы, влияющие на решение о назначении ингаляционных глюкокортикостероидов (в сочетании с 1 или 2 бронходилататорами длительного действия), больным хронической обструктивной болезнью легких [2, 63]

Table 2
Factors affecting the decision to prescribe inhaled glucocorticosteroids (in combination with 1 or 2 long-acting bronchodilators) to patients with chronic obstructive pulmonary disease [2, 63]

Факторы, в значительной степени поддерживающие назначение иГКС	Рассмотреть назначение иГКС	Факторы против назначения иГКС
Любая госпитализация по поводу обострения ХОБЛ*	1 среднетяжелое обострение ХОБЛ в течение 1 года*	Повторные пневмонии
≥ 2 среднетяжелых обострения ХОБЛ в течение 1 года*	Уровень эозинофилов крови 100–300 кл. / мкл	Уровень эозинофилов крови < 100 кл. / мкл
Уровень эозинофилов крови > 300 кл. / мкл		Микобактериальная инфекция в анамнезе
БА (в настоящее время или в анамнезе)		

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; * – несмотря на адекватную поддерживающую терапию бронходилататорами длительного действия.

Note: *, despite adequate maintenance therapy with long-acting bronchodilators.

ная терапия в течение 3 мес. При улучшении симптомов целесообразно ее дальнейшее продолжение, при этом рекомендуется ежегодно пересматривать необходимость продолжения терапии иГКС и документировать ее причины, чтобы избежать необоснованно длительного применения иГКС [65].

Таким образом, при назначении тройной терапии руководством NICE предлагается учитывать не только количество и тяжесть обострений, но и влияние симптомов на качество жизни [65].

В алгоритме, предложенном группой экспертов из Сербии (*M.Vukoja et al.* [66]), иГКС-содержащая терапия назначается при сохранении частых и / или тяжелых обострений и повышенном уровне эозинофилов крови на фоне бронходилатационной терапии (используются пороговые значения 100 или 300 кл. / мкл в зависимости от частоты и тяжести обострений).



Рисунок. Алгоритм ведения пациентов с установленным диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких [67]

Примечание: НВЛ – неинвазивная вентиляция легких; mMRC (modified Medical Research Council) – модифицированная шкала выраженности одышки; CAT (COPD Assessment Test) – тест оценки хронической обструктивной болезни легких; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; * – на фоне терапии ≥ 2 обострений в год или 1 обострение, при котором потребовалась госпитализация; ** – высокая эффективность терапии ингаляционными глюкокортикостероидами показана при наличии в анамнезе бронхиальной астмы или повышенном содержании эозинофилов в мокроте и / или крови вне обострения. Figure. Management algorithm of a patient with chronic obstructive pulmonary disease [68]

Note: *, against the background of the therapy ≥ 2 exacerbations per year or 1 exacerbation that required hospitalization; **, high efficacy of glucocorticosteroid inhalation therapy is indicated in the presence of bronchial asthma in the history or elevated eosinophils in sputum and/or blood without exacerbation.

Согласно российским клиническим рекомендациям по ХОБЛ, необходимость в назначении иГКС в составе комбинации с ДДБА или тройной терапии существует, когда на фоне проводимой терапии ДДБД возникают повторные обострения, особенно при наличии указания на БА или повышенное содержание эозинофилов в крови или мокроте (см. рисунок) [67]. В ряде ситуаций иГКС могут быть безопасно отменены [64].

Хотя в большинстве руководств по ХОБЛ не рекомендуется использовать тройную терапию в качестве стартовой [2, 65, 67], по мнению некоторых экспертов, возможны ситуации, когда тройные комбинации следует назначать сразу же после установления диагноза ХОБЛ, например, если у пациента с выраженными симптомами и высоким риском обострений отмечается высокий уровень эозинофилов или сопутствующая БА [68].

Проведение тройной терапии возможно при использовании 2 ингаляторов (фиксированные комбинации ДДБА / иГКС + ДДАХП или ДДБА / ДДАХП + иГКС) или комбинации всех 3 субстанций в 1 ингаляторе, что предпочтительно для достижения более высокой приверженности терапии [67]. При выборе препарата или их сочетания необходимо учитывать тип ингаляционного устройства и способность пациента его использовать, а в случае применения препаратов в разных ингаляторах желательно, чтобы устройства были одного типа и при этом требовался сходный ингаляционный маневр [67].

Заключение

Воспаление является важным компонентом патогенеза ХОБЛ [2], при этом частота среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ снижается при применении иГКС как препаратов с доказанным противовоспалительным действием в составе 2- и 3-компонентных комбинаций ДДБД.

Согласно российским клиническим рекомендациям, комбинации иГКС / ДДБА и иГКС / ДДБА / ДДАХП назначаются в ситуациях, при которых, несмотря на терапию ДДБД, у пациентов сохраняются частые и / или тяжелые обострения ХОБЛ, особенно при наличии эозинофильного фенотипа (уровень эозинофилов крови > 300 кл. / мкл) или сопутствующей БА. Кроме того, назначение иГКС рассматривается у пациентов с обострениями и уровнем эозинофилов крови > 100 – 300 кл. / мкл.

Также рекомендуется регулярно оценивать необходимость продолжения терапии иГКС с учетом соотношения польза / риск.

Благодарности

Статья подготовлена при поддержке компании Акционерное общество «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и принципами добросовестной практики научных публикаций (*Good Publication Practice*).

Acknowledgements

This publication is supported by GlaxoSmithKline Trading Joint Stock Company, according to the current legislation of Russian Federation and Good Publication Practice standards.

Литература

- Barnes P.J., Burney P.G.J., Silverman E.K. et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2015; 1: 15076. DOI: 10.1038/nrdp.2015.76.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19-WMV.pdf> [Accessed: May 11, 2020].
- McDonough J.E., Yuan R., Suzuki M. et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (17): 1567–1575. DOI: 10.1056/NEJMoa1106955.
- Agusti A., Edwards L.D., Rennard S.I. et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: A novel phenotype. *PLoS One*. 2012; 7 (5): e37483. DOI: 10.1371/journal.pone.0037483.
- Thomsen M., Ingebrigtsen T.S., Marott J.L. et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2013; 309 (22): 2353–2361. DOI: 10.1001/jama.2013.5732.
- Brightling C., Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (2): 1900651. DOI: 10.1183/13993003.00651-2019.
- Barnes P.J. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy*. 2019; 74 (7): 1249–1256. DOI: 10.1111/all.13760.
- Yousuf A., Brightling C.E. Biologic drugs: a new target therapy in COPD? *COPD*. 2018; 15 (2): 99–107. DOI: 10.1080/15412555.2018.1437897.
- Cui Y., Luo L., Li C. et al. Long-term macrolide treatment for the prevention of acute exacerbations in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3813–3829. DOI: 10.2147/COPD.S181246.
- Cazzola M., Rogliani P., Calzetta L. et al. Impact of mucolytic agents on COPD exacerbations: a pair-wise and network meta-analysis. *COPD*. 2017; 14 (5): 552–563. DOI: 10.1080/15412555.2017.1347918.
- Pavord I.D., Chanez P., Criner G.J. et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (17): 1613–1629. DOI: 10.1056/NEJMoa1708208.
- Criner G.J., Celli B.R., Brightling C.E. et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (11): 1023–1034. DOI: 10.1056/NEJMoa1905248.
- Zeiger R.S., Tran T.N., Butler R.K. et al. Relationship of blood eosinophil count to exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6 (3): 944–954.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.10.004.
- Zysman M., Deslee G., Caillaud D. et al. Relationship between blood eosinophils, clinical characteristics, and mortality in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1819–1824. DOI: 10.2147/COPD.S129787.
- Авдеев С.Н., Трущенко Н.В., Мержоева З.М. и др. Эозинофильное воспаление при хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (10): 144–152. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000426.
- Criner G.J., Martinez F.J., Aaron S. et al. Current controversies in chronic obstructive pulmonary disease. A report from the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Scientific Committee. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019; 16 (1): 29–39. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201808-557PS.
- Noell G., Cosío B.G., Faner R. et al. Multi-level differential network analysis of COPD exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): 1700075. DOI: 10.1183/13993003.00075-2017.
- Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (6): 662–671. DOI: 10.1164/rccm.201104-0597OC.
- Mayhew D., Devos N., Lambert C. et al. Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations. *Thorax*. 2018; 73 (5): 422–430. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210408.
- Lin Y.H., Liao X.N., Fan L.L. et al. Long-term treatment with budesonide/formoterol attenuates circulating CRP levels in chronic obstructive pulmonary disease patients of group D. *PLoS One*. 2017; 12 (8): e0183300. DOI: 10.1371/journal.pone.0183300.
- Yamada M., Ichinose M. The Cholinergic Pathways in Inflammation: A Potential Pharmacotherapeutic Target for COPD. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 1426. DOI: 10.3389/fphar.2018.01426.
- Jacoby D.B., Yost B.L., Kumaravel B. et al. Glucocorticoid treatment increases inhibitory m(2) muscarinic receptor expression and function in the airways. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001; 24 (4): 485–491. DOI: 10.1165/ajrcmb.24.4.4379.
- Barnes P.J. Role of HDAC2 in the pathophysiology of COPD. *Annu. Rev. Physiol.* 2009; 71: 451–464. DOI: 10.1146/annurev.physiol.010908.163257.
- Anzalone G., Gagliardo R., Bucchieri F. et al. IL-17A induces chromatin remodeling promoting IL-8 release in bronchial epithelial cells: Effect of Tiotropium. *Life Sci.* 2016; 152: 107–116. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.03.031.
- Singh Sohail S., Soltani A., Reid D. et al. A randomized controlled trial of inhaled corticosteroids (ICS) on markers of epithelial-mesenchymal transition (EMT) in large airway samples in COPD: an exploratory proof of concept study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 533–542. DOI: 10.2147/COPD.S63911.
- Lee Y.M., Kim S.J., Lee J.H., Ha E. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of lung cancer. *Int. J. Cancer*. 2018; 143 (9): 2311–2318. DOI: 10.1002/ijc.31632.
- Barnes N.C., Qiu Y.S., Pavord I.D. et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (7): 736–743. DOI: 10.1164/rccm.200508-1321OC.
- Ozol D., Aysan T., Solak Z.A. et al. The effect of inhaled corticosteroids on bronchoalveolar lavage cells and IL-8 levels in stable COPD patients. *Respir. Med.* 2005; 99 (12): 1494–1500. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.04.025.
- Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (8): 775–789. DOI: 10.1056/NEJMoa063070.
- Kunz L.I.Z., Postma D.S., Klooster K. et al. Relapse in FEV₁ decline after steroid withdrawal in COPD. *Chest*. 2015; 148 (2): 389–396. DOI: 10.1378/chest.14-3091.
- Worth H., Peterson S., Nihlen U., Magnusson H. Improved exercise tolerance with budesonide/formoterol vs placebo and formoterol in COPD patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: A6193. DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2009.179.1_MeetingAbstracts.A6193.
- Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive

- tive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (6): 912–919. DOI: 10.1183/09031936.03.00027003.
33. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (1): 74–81. DOI: 10.1183/09031936.03.00031402.
34. Sharafkhaneh A., Southard J.G., Goldman M. et al. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir. Med.* 2012; 106 (2): 257–268. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.07.020.
35. Agustí A., Corradi M., Cohuet G. et al. FORWARD: A study of extrafine beclomethasone/formoterol compared with formoterol alone in patients with severe COPD and a history of exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (Suppl. 57): 762.
36. Oba Y., Lone N.A. Comparative efficacy of inhaled corticosteroid and long-acting beta agonist combinations in preventing COPD exacerbations: a Bayesian network meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 469–479. DOI: 10.2147/COPD.S48492.
37. Bafadhel M., Peterson S., De Blas M.A. et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet. Respir. Med.* 2018; 6 (2): 117–126. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30006-7.
38. Vestbo J., Anderson J.A., Brook R.D. et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387 (10030): 1817–1826. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1.
39. Nannini L.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (9): CD006829. DOI: 10.1002/14651858.CD006829.pub2.
40. Suissa S., Ernst P. Precision medicine urgency: The case of inhaled corticosteroids in COPD. *Chest.* 2017; 152 (2): 227–231. DOI: 10.1016/j.chest.2017.05.020.
41. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Перспективы фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких: возможности комбинированных бронходилататоров и место ингаляционных глюкокортикостероидов. Заключение Совета экспертов. *Пульмонология.* 2016; 26 (1): 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-65-72.
42. Short P.M., Williamson P.A., Elder D.H.J. et al. The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting β -agonist therapy in COPD. *Chest.* 2012; 141 (1): 81–86. DOI: 10.1378/chest.11-0038.
43. 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.
44. Lipson D.A., Barnacle H., Birk R. et al. FULFIL Trial: Once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (4): 438–446. DOI: 10.1164/rccm.201703-0449OC.
45. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 391 (10125): 1076–1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
46. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 388 (10048): 963–973. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X.
47. Vestbo J., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 389 (10082): 1919–1929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
48. Ferguson G.T., Rabe K.F., Martinez F.J. et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet. Respir. Med.* 2018; 6 (10): 747–758. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8.
49. Pascoe S., Barnes N., Brusselle G. et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (9): 745–756. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30190-0.
50. Singh D., Fabbri L.M., Vezzoli S. et al. Extrafine triple therapy delays COPD clinically important deterioration vs ICS/LABA, LAMA, or LABA/LAMA. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 531–546. DOI: 10.2147/COPD.S196383.
51. Williams N.P., Coombs N.A., Johnson M.J. et al. Seasonality, risk factors and burden of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database study using linked health care records. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 313–322. DOI: 10.2147/COPD.S121389.
52. Lee H.W., Park J., Jo J. et al. Comparisons of exacerbations and mortality among regular inhaled therapies for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and Bayesian network meta-analysis. *PLoS Med.* 2019; 16 (11): e1002958. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002958.
53. Brassard P., Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (5): 675–678. DOI: 10.1164/rccm.201007-1099OC.
54. Lipworth B.J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159 (9): 941–955. DOI: 10.1001/archinte.159.9.941.
55. Loke Y.K., Cavallazzi R., Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax.* 2011; 66 (8): 699–708. DOI: 10.1136/thx.2011.160028.
56. Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am. J. Med.* 2010; 123 (11): 1001–1006. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019.
57. Izquierdo J.L., Cosío B.G. The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: when less is better. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3539–3547. DOI: 10.2147/COPD.S175047.
58. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A., Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy

- for stable COPD: a systematic review. *Chest*. 2009; 136 (4): 1029–1038. DOI: 10.1378/chest.09-0821.
59. Sabroe I., Postma D., Heijink I., Dockrell D.H. The yin and the yang of immunosuppression with inhaled corticosteroids. *Thorax*. 2013; 68 (12): 1085–1087. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203773.
 60. Yawn B.P., Li Y., Tian H. et al. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2013; 8: 295–304. DOI: 10.2147/COPD.S42366.
 61. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В. Тройная терапия в лечении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 199–206. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206.
 62. Авдеев С.Н., Невзорова В.А., Куделя Л.М. и др. Вопросы тройной терапии в лечении хронической обструктивной болезни легких. Комментарии к алгоритму. Резолюция Совета экспертов от 13.06.18 (Владивосток). *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 365–374. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-365-374.
 63. Agustí A., Fabbri L.M., Singh D. et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur. Respir. J*. 2018; 52 (6): 1801219. DOI: 10.1183/13993003.01219-2018.
 64. Avdeev S., Aisanov Z., Arkhipov V. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients: rationale and algorithms. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2019; 14: 1267–1280. DOI: 10.2147/COPD.S207775.
 65. NICE 2019 guideline. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. Available at: <https://www.guidelines.co.uk/respiratory/nice-copd-guideline/454912.article> [Accessed: May 11, 2020].
 66. Vukoja M., Kopitovic I., Lazic Z. et al. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in Serbia: an expert group position statement. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2019; 14: 1993–2002. DOI: 10.2147/COPD.S214690.
 67. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Accessed: December 21, 2019].
 68. Vanfleteren L.E.G.W., Ullman A., Nordenson A. et al. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: thinking out of the box. *ERJ Open Res*. 2019; 5 (1): 00185–2018. DOI: 10.1183/23120541.00185-2018.
 - comes in COPD: A novel phenotype. *PLoS One*. 2012; 7 (5): e37483. DOI: 10.1371/journal.pone.0037483.
 5. Thomsen M., Ingebrigtsen T.S., Marott J.L. et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2013; 309 (22): 2353–2361. DOI: 10.1001/jama.2013.5732.
 6. Brightling C., Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur. Respir. J*. 2019; 54 (2): 1900651. DOI: 10.1183/13993003.00651-2019.
 7. Barnes P.J. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy*. 2019; 74 (7): 1249–1256. DOI: 10.1111/all.13760.
 8. Yousuf A., Brightling C.E. Biologic drugs: a new target therapy in COPD? *COPD*. 2018; 15 (2): 99–107. DOI: 10.1080/15412555.2018.1437897.
 9. Cui Y., Luo L., Li C. et al. Long-term macrolide treatment for the prevention of acute exacerbations in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2018; 13: 3813–3829. DOI: 10.2147/COPD.S181246.
 10. Cazzola M., Rogliani P., Calzetta L. et al. Impact of mucolytic agents on COPD exacerbations: a pair-wise and network meta-analysis. *COPD*. 2017; 14 (5): 552–563. DOI: 10.1080/15412555.2017.1347918.
 11. Pavord I.D., Chanez P., Criner G.J. et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med*. 2017; 377 (17): 1613–1629. DOI: 10.1056/NEJMoa1708208.
 12. Criner G.J., Celli B.R., Brightling C.E. et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. *N. Engl. J. Med*. 2019; 381 (11): 1023–1034. DOI: 10.1056/NEJMoa1905248.
 13. Zeiger R.S., Tran T.N., Butler R.K. et al. Relationship of blood eosinophil count to exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2018; 6 (3): 944–954.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.10.004.
 14. Zysman M., Deslee G., Caillaud D. et al. Relationship between blood eosinophils, clinical characteristics, and mortality in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2017; 12: 1819–1824. DOI: 10.2147/COPD.S129787.
 15. Avdeev S.N., Trushenko N.V., Merzhoeva Z.M. et al. [Eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019; 91 (10): 135–143. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000426 (in Russian).
 16. Criner G.J., Martinez F.J., Aaron S. et al. Current controversies in chronic obstructive pulmonary disease. A report from the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Scientific Committee. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2019; 16 (1): 29–39. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201808-557PS.
 17. Noell G., Cosío B.G., Faner R. et al. Multi-level differential network analysis of COPD exacerbations. *Eur. Respir. J*. 2017; 50 (3): 1700075. DOI: 10.1183/13993003.00075-2017.
 18. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 184 (6): 662–671. DOI: 10.1164/rccm.201104-0597OC.
 19. Mayhew D., Devos N., Lambert C. et al. Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations. *Thorax*. 2018; 73 (5): 422–430. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210408.
 20. Lin Y.H., Liao X.N., Fan L.L. et al. Long-term treatment with budesonide/formoterol attenuates circulating CRP levels in chronic obstructive pulmonary disease patients of group D. *PLoS One*. 2017; 12 (8): e0183300. DOI: 10.1371/journal.pone.0183300.

Поступила 29.05.20

References

1. Barnes P.J., Burney P.G.J., Silverman E.K et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2015; 1: 15076. DOI: 10.1038/nrdp.2015.76.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19-WMV.pdf> [Accessed: May 11, 2020].
3. McDonough J.E., Yuan R., Suzuki M. et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med*. 2011; 365 (17): 1567–1575. DOI: 10.1056/NEJMoa1106955.
4. Agustí A., Edwards L.D., Rennard S.I. et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical out-

21. Yamada M., Ichinose M. The Cholinergic Pathways in Inflammation: A Potential Pharmacotherapeutic Target for COPD. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 1426. DOI: 10.3389/fphar.2018.01426.
22. Jacoby D.B., Yost B.L., Kumaravel B. et al. Glucocorticoid treatment increases inhibitory m(2) muscarinic receptor expression and function in the airways. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001; 24 (4): 485–491. DOI: 10.1165/ajrcmb.24.4.4379.
23. Barnes P.J. Role of HDAC2 in the pathophysiology of COPD. *Annu. Rev. Physiol.* 2009; 71: 451–464. DOI: 10.1146/annurev.physiol.010908.163257.
24. Anzalone G., Gagliardo R., Bucchieri F. et al. IL-17A induces chromatin remodeling promoting IL-8 release in bronchial epithelial cells: Effect of Tiotropium. *Life Sci.* 2016; 152: 107–116. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.03.031.
25. Singh Sohail S., Soltani A., Reid D. et al. A randomized controlled trial of inhaled corticosteroids (ICS) on markers of epithelial-mesenchymal transition (EMT) in large airway samples in COPD: an exploratory proof of concept study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 533–542. DOI: 10.2147/COPD.S63911.
26. Lee Y.M., Kim S.J., Lee J.H., Ha E. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of lung cancer. *Int. J. Cancer.* 2018; 143 (9): 2311–2318. DOI: 10.1002/ijc.31632.
27. Barnes N.C., Qiu Y.S., Pavord I.D. et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (7): 736–743. DOI: 10.1164/rccm.200508-1321OC.
28. Ozol D., Aysan T., Solak Z.A. et al. The effect of inhaled corticosteroids on bronchoalveolar lavage cells and IL-8 levels in stable COPD patients. *Respir. Med.* 2005; 99 (12): 1494–1500. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.04.025.
29. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (8): 775–789. DOI: 10.1056/NEJMoa063070.
30. Kunz L.I.Z., Postma D.S., Klooster K. et al. Relapse in FEV₁ decline after steroid withdrawal in COPD. *Chest.* 2015; 148 (2): 389–396. DOI: 10.1378/chest.14-3091.
31. Worth H., Peterson S., Nihlen U., Magnussen H. Improved exercise tolerance with budesonide/formoterol vs placebo and formoterol in COPD patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: A6193. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2009.179.1_MeetingAbstracts.A6193.
32. Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (6): 912–919. DOI: 10.1183/09031936.03.00027003.
33. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (1): 74–81. DOI: 10.1183/09031936.03.00031402.
34. Sharafkhaneh A., Southard J.G., Goldman M. et al. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir. Med.* 2012; 106 (2): 257–268. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.07.020.
35. Agusti A., Corradi M., Cohuet G. et al. FORWARD: A study of extrafine beclomethasone/formoterol compared with formoterol alone in patients with severe COPD and a history of exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (Suppl. 57): 762.
36. Oba Y., Lone N.A. Comparative efficacy of inhaled corticosteroid and long-acting beta agonist combinations in preventing COPD exacerbations: a Bayesian network meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 469–479. DOI: 10.2147/COPD.S48492.
37. Bafadhel M., Peterson S., De Blas M.A. et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet. Respir. Med.* 2018; 6 (2): 117–126. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30006-7.
38. Vestbo J., Anderson J.A., Brook R.D. et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387 (10030): 1817–1826. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1.
39. Nannini L.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (9): CD006829. DOI: 10.1002/14651858.CD006829.pub2.
40. Suissa S., Ernst P. Precision medicine urgency: The case of inhaled corticosteroids in COPD. *Chest.* 2017; 152 (2): 227–231. DOI: 10.1016/j.chest.2017.05.020.
41. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. [Perspectives of pharmacological therapy of chronic obstructive pulmonary disease: opportunities of dual bronchodilation and a role of inhaled steroids. Expert Council Consensus]. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (1): 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-65-72 (in Russian).
42. Short P.M., Williamson P.A., Elder D.H.J. et al. The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting β -agonist therapy in COPD. *Chest.* 2012; 141 (1): 81–86. DOI: 10.1378/chest.11-0038.
43. 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.
44. Lipson D.A., Barnacle H., Birk R. et al. FULFIL Trial: Once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (4): 438–446. DOI: 10.1164/rccm.201703-0449OC.
45. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 391 (10125): 1076–1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
46. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 388 (10048): 963–973. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X.
47. Vestbo J., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 389 (10082): 1919–1929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
48. Ferguson G.T., Rabe K.F., Martinez F.J. et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet. Respir. Med.* 2018; 6 (10): 747–758. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8.

49. Pascoe S., Barnes N., Brusselle G. et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (9): 745–756. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30190-0.
50. Singh D., Fabbri L.M., Vezzoli S. et al. Extrafine triple therapy delays COPD clinically important deterioration vs ICS/LABA, LAMA, or LABA/LAMA. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 531–546. DOI: 10.2147/COPD.S196383.
51. Williams N.P., Coombs N.A., Johnson M.J. et al. Seasonality, risk factors and burden of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database study using linked health care records. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 313–322. DOI: 10.2147/COPD.S121389.
52. Lee H.W., Park J., Jo J. et al. Comparisons of exacerbations and mortality among regular inhaled therapies for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and Bayesian network meta-analysis. *PLoS Med.* 2019; 16 (11): e1002958. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002958.
53. Brassard P., Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (5): 675–678. DOI: 10.1164/rccm.201007-1099OC.
54. Lipworth B.J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159 (9): 941–955. DOI: 10.1001/archinte.159.9.941.
55. Loke Y.K., Cavallazzi R., Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax.* 2011; 66 (8): 699–708. DOI: 10.1136/thx.2011.160028.
56. Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am. J. Med.* 2010; 123 (11): 1001–1006. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019.
57. Izquierdo J.L., Cosio B.G. The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: when less is better. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3539–3547. DOI: 10.2147/COPD.S175047.
58. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A., Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review. *Chest.* 2009; 136 (4): 1029–1038. DOI: 10.1378/chest.09-0821.
59. Sabroe I., Postma D., Heijink I., Dockrell D.H. The yin and the yang of immunosuppression with inhaled corticosteroids. *Thorax.* 2013; 68 (12): 1085–1087. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203773.
60. Yawn B.P., Li Y., Tian H. et al. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013; 8: 295–304. DOI: 10.2147/COPD.S42366.
61. Avdeev S.N., Trushenko N.V. [Triple therapy in chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2019; 29 (2): 199–206. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206 (in Russian).
62. Avdeev S.N., Nevzorova V.A., Kudelya L.M. et al. [Issues of triple therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Comments to the algorithm. A resolution of expert panel, June 13, 2018, Vladivostok]. *Pul'monologiya.* 2019; 29 (3): 365–374. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-365-374 (in Russian).
63. Agusti A., Fabbri L.M., Singh D. et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (6): 1801219. DOI: 10.1183/13993003.01219-2018.
64. Avdeev S., Aisanov Z., Arkhipov V. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients: rationale and algorithms. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 1267–1280. DOI: 10.2147/COPD.S207775.
65. NICE 2019 guideline. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. Available at: <https://www.guidelines.co.uk/respiratory/nice-copd-guideline/454912.article> [Accessed: May 11, 2020].
66. Vukoja M., Kopitovic I., Lazic Z. et al. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in Serbia: an expert group position statement. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 1993–2002. DOI: 10.2147/COPD.S214690.
67. Russian Respiratory Society. Federal clinical recommendations. Chronic obstructive pulmonary disease. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Accessed: December 21, 2019] (in Russian).
68. Vanfleteren L.E.G.W., Ullman A., Nordenson A. et al. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: thinking out of the box. *ERJ Open Res.* 2019; 5 (1): 00185-2018. DOI: 10.1183/23120541.00185-2018.

Received: May 29, 2020

Дорназа альфа в лечении COVID-19: разрушение нейтрофильных внеклеточных ловушек

Е.Л.Амелина¹, Н.Ю.Каширская², Г.В.Шмарина², С.А.Красовский¹, Д.А.Кудлай³, О.А.Маркова³, С.Н.Авдеев^{1,4}

- 1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;
- 3 – Акционерное общество «ГЕНЕРИУМ»: 601125, Владимирская область, поселок Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273;
- 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

Информация об авторах

Амелина Елена Львовна — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Каширская Наталья Юрьевна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (910) 440-05-63; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Шмарина Галина Владимировна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (915) 450-95-86; e-mail: sakmarariver@yahoo.com

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Кудлай Дмитрий Анатольевич — д. м. н., профессор, генеральный директор Акционерного общества «ГЕНЕРИУМ»; (495) 988-47-94; e-mail: dakudlay@generium.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>)

Маркова Оксана Анатольевна, начальник научного отдела управления клинических исследований Акционерного общества «ГЕНЕРИУМ»; (495) 988-47-94; e-mail: oamarkova@generium.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1179-3881>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Резюме

При тяжелом или фатальном течении COVID-19 быстрая репликация вируса приводит к развитию аберрантной воспалительной реакции, одним из проявлений которой является т. н. цитокиновый шторм, характеризующийся повышением концентрации в плазме ряда цитокинов, которые поддерживают нейтрофильную активность и стимулируют эндотелиальные клетки. Эти данные подтверждены результатами патологоанатомических работ и указывают на нейтрофильную инфильтрацию легочной ткани с образованием особых структур — нейтрофильных внеклеточных ловушек (*neutrophil extracellular traps* — NET) у умерших пациентов с COVID-19. В статье рассматриваются возможные механизмы действия препарата дорназа альфа, разработанного для лечения больных муковисцидозом, при приеме которого не только снижается уровень активности нейтрофилов, но и замедляется высвобождение и ускоряется клиренс внеклеточных ловушек из нитей ДНК при лечении пациентов с COVID-19. Предложен протокол возможного применения отечественного препарата дорназа альфа при лечении пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, нейтрофильные внеклеточные ловушки, нетоз, дорназа альфа.

Для цитирования: Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Шмарина Г.В., Красовский С.А., Кудлай Д.А., Маркова О.А., Авдеев С.Н. Дорназа альфа в лечении COVID-19: разрушение нейтрофильных внеклеточных ловушек. *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 344–349. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-344-349

Dornase alfa in the treatment of COVID-19: destruction of neutrophil extracellular traps

Elena L. Amelina¹, Nataliya Yu. Kashirskaya², Galina V. Shmarina², Stanislav A. Krasovskiy¹, Dmitry A. Kudlay³, Oksana A. Markova³, Sergey N. Avdeev^{1,4}

- 1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;
- 2 – Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science: ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 115478, Russia;
- 3 – "GENERIUM" Joint-Stock Company: ul. Zavodskaya, build. 273, Vol'ginsky, Vladimir Region, 601125, Russia;
- 4 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Author information

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, head of the cystic fibrosis laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Nataliya Yu. Kashirskaya, Doctor of Medicine, Professor, Principal Researcher at Laboratory of Genetic Epidemiology, Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (910) 440-05-63; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Galina V. Shmarina, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Molecular Biology, Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (915) 450-95-86; e-mail: sakmarariver@yahoo.com

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior scientist of the Cystic fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Dmitry A. Kudlay, Doctor of Medicine, Professor, General Director, «GENERIUM» Joint-Stock Company; tel.: (495) 988-47-94; e-mail: dakudlay@generium.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>)

Oksana A. Markova, Head of the Scientific division of Department of clinical research, «GENERIUM» Joint-Stock Company; tel.: (495) 988-47-94; e-mail: oamarkova@generium.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1179-3881>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Pulmonology Department, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Abstract

In the severe or fatal course of COVID-19, rapid virus replication gives rise to exuberant inflammatory response including cytokine storm, characterized by elevated plasma concentrations of proinflammatory cytokines that support neutrophil activity and stimulate endothelial cells. Post mortem examinations confirm these data, indicating extensive neutrophil infiltration and accumulation of neutrophil extracellular traps (NET)s in lung tissues of patients who have died from COVID-19. In this paper the possibility of therapy with dornase-alfa in COVID-19 patients is discussed. Designed to treat cystic fibrosis lung disease, this drug can reduce neutrophil activity, slow down the NET release and accelerate the NET clearance in the airways of COVID-19 patients. The authors also present the protocol of COVID-19 therapy with dornase-alfa produced by Russian manufacturer.

Key words: COVID-19, neutrophil extracellular traps, netosis, dornase alfa.

For citation: Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Shmarina G.V., Krasovskiy S.A., Kudlay D.A., Markova O.A., Avdeev S.N. Dornase alfa in the treatment of COVID-19: destruction of neutrophil extracellular traps. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 344–349 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-344-349

Инфекция COVID-19 (*COroNaVIrus Disease-2019*) представляет собой острое респираторное инфекционное заболевание, возбудителем которого является коронавирус. Тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом-2 (SARS-CoV-2), представляет собой штамм коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus — SARSr-CoV*). Распространение заболевания довольно быстро приняло масштабы пандемии, объявленной Всемирной организацией здравоохранения 11.03.20.

COVID-19 может протекать как в форме острой респираторной вирусной инфекции легкого течения, так и в тяжелой форме, основным проявлением которой является вирусная пневмония с развитием в 10–15 % случаев острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и дыхательной недостаточности. В случае развития ОРДС требуется не только госпитализация пациентов в отделение интенсивной терапии, но и проведение кислородотерапии, а при необходимости — искусственная вентиляция легких (ИВЛ), экстракорпоральная мембранная оксигенация [1]. Показатели смертности от COVID-19 на 100 000 населения в странах Европы очень высоки — до 80,87 (Бельгия) и 61,31 (Испания)¹. Поиск эффективного лечения и снижения тяжести течения COVID-19 стал наиболее важной задачей медицинской науки, что подтверждается проведением > 1 тыс. клинических исследований по всему миру².

В соответствии с определением Федерации анестезиологов и реаниматологов России, термин «ОРДС» означает остро возникающее диффузное воспалительное иммуноопосредованное поражение паренхимы легких, развивающееся как неспецифическая реакция на вирусную инфекцию и приводя-

щее к формированию острой дыхательной недостаточности (как компонента полиорганной недостаточности) вследствие нарушения структуры легочной ткани и уменьшения массы вентилируемой легочной ткани [2]. Ведущую роль в патогенезе ОРДС играют нейтрофилы [3], которые непрерывно «патрулируют» органы и ткани. Таким образом, в микроциркуляции легких и дыхательных путей всегда имеется пул клеток, которые готовы покинуть сосудистое русло и мигрировать в очаг воспаления, где происходит продукция хемотаксических факторов, например, интерлейкинов (IL)–8 [4]. В очаге воспаления нейтрофилы осуществляют фагоцитоз, подвергаются дегрануляции и продуцируют свободные радикалы и протеазы. Кроме того, особая субпопуляция нейтрофилов способна продуцировать внеклеточные ловушки (*neutrophil extracellular traps — NET*), состоящие из длинных липких нитей конденсированного хроматина, гистоновых белков и гранулярных компонентов. Нетоз является разновидностью клеточной гибели нейтрофилов и представляет собой один из древнейших механизмов защиты, обеспечивающий иммобилизацию и гибель патогенов (бактерий, вирусов и грибов) [5]. Некоторые бактерии и вирусы вызывают чрезмерную активацию нейтрофилов, выбрасывающих большое количество нитей ДНК, которые повреждают паренхиму легких и вызывают тяжелую обструкцию дыхательных путей [6–8].

Тяжелая обструкция дыхательных путей вязким густым секретом с высоким содержанием ДНК является отличительной особенностью болезни легких при муковисцидозе (МВ). Отсутствие функционального белка CFTR на клетках бронхального эпителия приводит к развитию локального воспаления с выраженной нейтрофильной инфильтрацией [9].

¹ Johns Hopkins University & Medicine. Mortality Analyses; 2020. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality> [Accessed: 27.05.20].

² U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov; 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19> [Accessed: 27.05.20].

Активированные нейтрофилы теряют способность гибнуть апоптотически, при этом оставаясь длительное время в очаге воспаления, продуцируют свободные радикалы и протеазы, подвергаются нетозу. Накопление вязкого секрета с повышенным содержанием ДНК затрудняет мукоцилиарный клиренс и не только нарушает вентиляцию, но и облегчает присоединение инфекции [10]. Подобные явления могут происходить также у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Так, на фоне развития ОРДС активированные тромбоциты вызывают образование NET, которые накапливаются на альвеолярном уровне и участвуют в эпителиальном и эндотелиальном повреждении. Эти данные подтверждены результатами патологоанатомических работ, при этом указывается на обширную нейтрофильную инфильтрацию легочной ткани с образованием NET-структур у умерших пациентов с COVID-19 [11].

При тяжелом или фатальном течении COVID-19 быстрая репликация вируса приводит к развитию aberrантной воспалительной реакции, одним из проявлений которой является «цитокиновый шторм», характеризующийся повышением концентрации в плазме ряда цитокинов, которые поддерживают нейтрофильную активность [12] и стимулируют эндотелиальные клетки [13]. Таким образом, дисфункция эндотелия на фоне гипертрофированного иммунного ответа может способствовать развитию тяжелого протромботического состояния. Последнее характеризуется активацией тромбоцитов, системы комплемента, а также внешней и внутренней систем свертывания крови [13]. Следует отметить, что активированные нейтрофилы и их внеклеточные ловушки способны непосредственно активировать тромбоциты и компоненты комплемента и *vice versa* [14]. При исследовании образцов плазмы крови у пациентов, госпитализированных с COVID-19, выявлено существенное повышение уровня компонентов NET – внеклеточной ДНК, комплексов «ДНК–миелопероксидаза», цитруллинированного гистона H3. Более того, обнаружено, что плазма крови пациентов с COVID-19 является мощным стимулятором нетоза в нейтрофилах здоровых добровольцев [15]. При включении нитей хроматина в состав тромбов эффект терапии стандартными антикоагулянтами может снижаться и даже нивелироваться. Так, французскими исследователями [16] выявлена высокая частота случаев венозной тромбоэмболии у пациентов с тяжелой формой COVID-19, которые получали антикоагулянты в терапевтических дозах.

В литературе, посвященной лечению пациентов с COVID-19, широко обсуждаются методы и подходы, позволяющие снизить уровень активности нейтрофилов, замедлить высвобождение и ускорить клиренс NET из нитей ДНК [12], в связи с чем препараты, фармакодинамическим свойством которых является расщепление NET, с высокой долей вероятности могут быть эффективными при лечении пациентов с COVID-19 (см. рисунок).

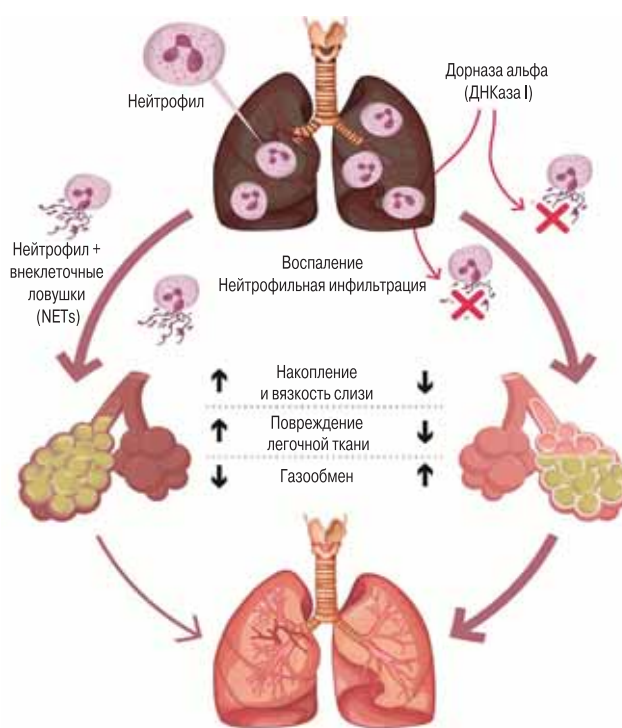


Рисунок. Формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек и воздействие дорназы альфа [12]

Примечание: NET (neutrophil extracellular traps) – нейтрофильные внеклеточные ловушки.

Figure. Neutrophil extracellular traps formation and effects of dornase alpha [12]

Воздействие на формирование NET может быть осуществлено с помощью известных лекарственных средств. Некоторыми учеными выдвинуто предположение, что препараты рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеаза-I (ДНКазы I), которая является безопасным и эффективным средством для лечения болезни легких при МВ, могут служить средством для разрушения NET при COVID-19³.

Дорназа альфа (рекомбинантная человеческая дезоксирибонуклеаза-I – ДНКаза I) является генноинженерным вариантом человеческого природного фермента, который расщепляет внеклеточную ДНК¹. На основании данных доклинических исследований на моделях животных продемонстрировано, что при ингаляционной доставке ДНКазы снижается количество NET и одновременно облегчается растворение слизистых выделений нижних дыхательных путей, что приводит к замедлению прогрессирования ОРДС (на фоне инфекционных процессов), при этом улучшается вентиляция легких, снижается риск вторичных инфекций, соответственно, повышается выживаемость [17, 18]. Дорназа альфа входит в список лекарственных средств для базисной терапии больных МВ, в т. ч. с тяжелыми осложнениями, при которых требуется ИВЛ в отделении интенсивной терапии. Ингаляции препарата совместимы с приемом других лекарств, включая антибактериальные препараты. При регулярном применении дорназы альфа существенно улучшает

³ Инструкция по медицинскому применению препарата Тигераза® ЛП-005537-230519. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

ся мукоцилиарный клиренс за счет снижения вязкости секрета дыхательных путей [19].

По данным экспериментов на лабораторных животных и ограниченного применения дозназы альфа при лечении ОРДС у детей без МВ показана высокая муколитическая активность препарата [20, 21]. В настоящее время проводится контролируемое клиническое исследование терапии ОРДС дорназой альфа у больных с тяжелыми травмами [22]. По данным работы [19], в условиях интенсивной терапии побочные эффекты, связанные с применением дорназы альфа, были редкими и включали изменение голоса и сыпь.

Опираясь на оперативные данные Европейского регистра МВ (*European Cystic Fibrosis Society Patient Registry* — ECFSPR) о заболеваемости COVID-19 среди пациентов с МВ в Европе, можно предварительно говорить о достаточно низкой распространенности тяжелого течения инфекции в данной популяции. Единственную причину данного феномена выделить сложно, однако можно предположить положительное влияние более тщательной изоляции этих пациентов, соблюдения масочного режима, а также ежедневного применения дорназы альфа для контроля над основным заболеванием².

Недавно по инициативе *University College, London* и *Foundation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild* начаты клинические исследования эффективности терапии дорназой альфа при COVID-19. Первое исследование COVASE (*University College, Лондон, Великобритания*) направлено на изучение эффективности и безопасности дорназы альфа в дозе 2,5 мг 2 раза в день в течение 7 дней у 50 пациентов с подтвержденным методом ПЦР диагнозом COVID-19 легкой и среднетяжелой степени (отсутствие потребности в ИВЛ на момент включения, сатурация кислородом $\geq 94\%$ на фоне дополнительной оксигенации) с высоким риском перевода на ИВЛ. В качестве критериев оценки эффективности запланирована оценка динамики С-реактивного белка, число дней применения кислородотерапии и койко-дней при госпитализации, доля пациентов с потребностью в ИВЛ, а также доля выживших пациентов⁴.

Целью исследования COVIDORNASE (*Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild*) при поддержке *University Hospital* (Страсбург, Франция) явилось изучение эффективности и безопасности применения препарата дорназа альфа в дозе 2,5 мг 2 раза в день (через замкнутую систему воздуховодов ИВЛ) в течение 7 последовательных дней у 100 пациентов с тяжелой формой COVID-19 при клинически развернутой картине ОРДС (соотношение парциального давления кислорода (PaO_2) и фракционной концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2) < 300 , положительное давление в конце выдоха (*positive end-expiratory pressure* — РЕЕР) > 5 см вод. ст.) с потребностью проведения ИВЛ. Оценка эффективности проводится на основании изменения степени тяжести ОРДС (Берлинские критерии)⁵.

На данном этапе быстроразвивающейся пандемии, связанной с высокой смертностью у тяжелобольных людей и обсуждавшимися концепциями, предлагается рассмотреть возможность включения ингаляционной дорназы альфа в клинические испытания, особенно при тяжелой форме COVID-19.

Относительно недавно в Российской Федерации разработан и зарегистрирован первый биоаналог дорназы альфа — препарат Тигераза® (АО «ГЕНЕРИУМ», регистрационное удостоверение № ЛП-005537, дата регистрации 23.05.19), прошедший необходимый комплекс доклинических и клинических исследований, по данным которых подтверждено его соответствие референтному препарату [23]. В рамках многоцентрового исследования установлены сопоставимые эффективность и профиль безопасности 2 препаратов для симптоматической терапии пациентов с МВ.

Заключение

Таким образом, отечественный препарат Тигераза® может быть рассмотрен в качестве терапии легкой, среднетяжелой и тяжелой форм COVID-19 на фоне стандартного режима терапии при различии в деталях метода доставки препарата (см. таблицу).

Таблица
Варианты применения препарата Тигераза® при лечении пациентов с COVID-19
в зависимости от потребности в искусственной вентиляции легких
Table

Tigerase® treatment options of COVID-19 patients depending on the need for invasive ventilation

Варианты течения COVID-19	Без респираторной поддержки	С респираторной поддержкой
Краткая характеристика пациента	Сатурация кислородом $\geq 94\%$ на фоне дополнительной оксигенации	$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$ и РЕЕР > 5 см вод. ст.
Способ применения препарата Тигераза®	2,5 мг 2 раза в день в течение 7 последовательных дней с помощью джет-небулайзера	
Технические различия в подключении средства доставки (джет-небулайзер)	С наружным фильтром	С подключением к замкнутому контуру системы вентиляции легких

Примечание: PaO_2 — парциальное давление кислорода; FiO_2 — фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси; РЕЕР (*positive end-expiratory pressure*) — положительное давление в конце выдоха.

⁴ ECFS. COVID-CF project in Europe. Available at: <https://www.ecfs.eu/covid-cf-project-europe> [Accessed: May 27, 2020].

⁵ ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine. Nebulised Dornase Alfa for Treatment of COVID-19 (COVASE). 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04359654?term=dornase+alfa&cond=covid-19&draw=2> [Accessed: 27.05.20].

Протокол исследования получил одобрение Министрства здравоохранения Российской Федерации № 216 от 27.05.20, мультицентровое клиническое исследование стартовало в июне 2020 г.

Благодарности

Клиническое исследование и публикация осуществлены при финансовой и организационной поддержке компании АО «Генериум».

Acknowledgements

The clinical trial and the publication were sponsored by JSC «Generium».

Литература

- Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Грицан А.И., Ярощевский А.И., Власенко А.В. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации ФАР. *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 61 (1): 62–70.
- Potey P.M., Rossi A.G., Lucas C.D., Dorward D.A. Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary inflammation: understanding biological function and therapeutic potential. *J. Pathol*. 2019; 247 (5): 672–685. DOI: 10.1002/path.5221.
- Kolaczowska E., Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat. Rev. Immunol*. 2013; 13 (3): 159–175. DOI: 10.1038/nri3399.
- McDonald B., Urrutia R., Yipp B.G. et al. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host Microbe*. 2012; 12 (3): 324–333. DOI: 10.1016/j.chom.2012.06.011.
- Schönrich G., Raftery M.J. Neutrophil extracellular traps go viral. *Front. Immunol*. 2016; 7: 366. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00366.
- Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 323 (11):1061–1069. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- Liu J., Liu Y., Xiang P. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage. *MedRxiv*. 2020.02.10.20021584. DOI: 10.1101/2020.02.10.20021584.
- Bergeron C., Cantin A.M. Cystic fibrosis: Pathophysiology of lung disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2019; 40 (6): 715–726. DOI: 10.1055/s-0039-1694021.
- Khan M.A., Ali Z.S., Swezey N. et al. Progression of cystic fibrosis lung disease from childhood to adulthood: neutrophils, neutrophil extracellular trap (NET) formation, and NET degradation. *Genes (Basel)*. 2019; 10 (3): 183. DOI: 10.3390/genes10030183.
- Lachowicz-Scroggins M.E., Dunican E.M., Charbit A.R. et al. Extracellular DNA, neutrophil extracellular traps, and inflammasome activation in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2019; 199 (9): 1076–1085. DOI: 10.1164/rccm.201810-1869OC.
- Earhart A.P., Holliday Z.M., Hofmann H.V., Schrum A.G. Consideration of dornase alfa for the treatment of severe COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *New Microbes New Infect.* 2020; 35: 100689. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100689.
- Henry B.M., Vikse J., Benoit S. et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin. Chim. Acta*. 2020; 507: 167–173. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.027.
- de Bont C.M., Boelens W.C., Pruijn G.J.M. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship. *Cell. Mol. Immunol*. 2019; 16 (1): 19–27. DOI: 10.1038/s41423-018-0024-0.
- Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020; 5 (11): e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999.
- Litjens J.F., Leclerc M., Chochois C. et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (7): 1743–1746. DOI: 10.1111/jth.14869.
- Lefrançois E., Mallavia B., Zhuo H. et al. Maladaptive role of neutrophil extracellular traps in pathogen-induced lung injury. *JCI Insight*. 2018; 3 (3): e98178. DOI: 10.1172/jci.insight.98178.
- Zou Y., Chen X., Xiao J. et al. Neutrophil extracellular traps promote lipopolysaccharide-induced airway inflammation and mucus hypersecretion in mice. *Oncotarget*. 2018; 9: 13276–13286. DOI: 10.18632/oncotarget.24022.
- Yang C., Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018; 9 (9): CD001127.
- Morris C., Mullan B. Use of dornase alfa in the management of ARDS. *Anaesthesia*. 2004; 59 (12): 1249. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2004.04018.x.
- Riethmueller J., Borth-Bruhn T., Kumpf M. et al. Recombinant human deoxyribonuclease shortens ventilation time in young, mechanically ventilated children. *Pediatr. Pulmonol*. 2006; 41: 61–66.
- Pottecher J., Noll E., Borel M. et al. Protocol for Traumadornase: a prospective, randomized, multicentre, double-blinded, placebo-controlled clinical trial of aerosolized dornase alfa to reduce the incidence of moderate-to-severe hypoxaemia in ventilated trauma patients. *Trials*. 2020; 21: 274. DOI: 10.1186/s13063-020-4141-6.
- Амелина Е.Л., Красовский С.А., Абдулганиева Д.И. и др. Эффективность и безопасность биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 695–706. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706.

Поступила 03.06.20

References

- Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Gritsan A.I., Yaroshetskiy A.I., Vlasenko A.V. et al. [Diagnosis and intensive care of acute respiratory distress syndrome. Clinical recommendations of the PAR]. *Anesteziology i reanimatologiya*. 2016; 61 (1): 62–70 (in Russian).
- Potey P.M., Rossi A.G., Lucas C.D., Dorward D.A. Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary inflammation: understanding biological function and therapeutic potential. *J. Pathol*. 2019; 247 (5): 672–685. DOI: 10.1002/path.5221.

4. Kolaczowska E., Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (3): 159–175. DOI: 10.1038/nri3399.
5. McDonald B., Urrutia R., Yipp B.G. et al. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host Microbe.* 2012; 12 (3): 324–333. DOI: 10.1016/j.chom.2012.06.011.
6. Schönrich G., Raftery M.J. Neutrophil extracellular traps go viral. *Front. Immunol.* 2016; 7: 366. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00366.
7. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 323 (11):1061–1069. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
8. Liu J., Liu Y., Xiang P. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage. *MedRxiv.* 2020.02.10.20021584. DOI: 10.1101/2020.02.10.20021584.
9. Bergeron C., Cantin A.M. Cystic fibrosis: Pathophysiology of lung disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 40 (6): 715–726. DOI: 10.1055/s-0039-1694021.
10. Khan M.A., Ali Z.S., Swezey N. et al. Progression of cystic fibrosis lung disease from childhood to adulthood: neutrophils, neutrophil extracellular trap (NET) formation, and NET degradation. *Genes (Basel).* 2019; 10 (3): 183. DOI: 10.3390/genes10030183.
11. Lachowicz-Scroggins M.E., Dunican E.M., Charbit A.R. et al. Extracellular DNA, neutrophil extracellular traps, and inflammasome activation in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (9): 1076–1085. DOI: 10.1164/rccm.201810-1869OC.
12. Earhart A.P., Holliday Z.M., Hofmann H.V., Schrum A.G. Consideration of dornase alfa for the treatment of severe COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *New Microbes New Infect.* 2020; 35: 100689. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100689.
13. Henry B.M., Vikse J., Benoit S. et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 507: 167–173. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.027.
14. de Bont C.M., Boelens W.C., Pruijn G.J.M. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship. *Cell. Mol. Immunol.* 2019; 16 (1): 19–27. DOI: 10.1038/s41423-018-0024-0.
15. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020; 5 (11): e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999.
16. Litjens J.F., Leclerc M., Chochois C. et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (7): 1743–1746. DOI: 10.1111/jth.14869.
17. Lefrançois E., Mallavia B., Zhuo H. et al. Maladaptive role of neutrophil extracellular traps in pathogen-induced lung injury. *JCI Insight.* 2018; 3 (3): e98178. DOI: 10.1172/jci.insight.98178.
18. Zou Y., Chen X., Xiao J. et al. Neutrophil extracellular traps promote lipopolysaccharide-induced airway inflammation and mucus hypersecretion in mice. *Oncotarget.* 2018; 9: 13276–13286. DOI: 10.18632/oncotarget.24022.
19. Yang C., Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 9 (9): CD001127.
20. Morris C., Mullan B. Use of dornase alfa in the management of ARDS. *Anaesthesia.* 2004; 59 (12): 1249. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2004.04018.x.
21. Riethmüller J., Borth-Bruhns T., Kumpf M. et al. Recombinant human deoxyribonuclease shortens ventilation time in young, mechanically ventilated children. *Pediatr. Pulmonol.* 2006; 41: 61–66.
22. Pottecher J., Noll E., Borel M. et al. Protocol for Traumadornase: a prospective, randomized, multicentre, double-blinded, placebo-controlled clinical trial of aerosolized dornase alfa to reduce the incidence of moderate-to-severe hypoxaemia in ventilated trauma patients. *Trials.* 2020; 21: 274. DOI: 10.1186/s13063-020-4141-6.
23. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Abduganieva D.I. et al. [Efficacy and safety of the biosimilar medicinal product Tigerase® (dornase alfa) in long-term symptomatic treatment of patients with cystic fibrosis: results of a phase III clinical trial]. *Pul'monologiya.* 2019; 29 (6): 695–706. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706 (in Russian).

Received: June 03, 2020

Внебольничная пневмония, вызванная *Legionella pneumophila* («болезнь легионеров»): краткий обзор и клинические наблюдения

И.С.Тартаковский¹, С.А.Рачин², А.И.Синопальников³, С.А.Рачина⁴, Ю.А.Янович⁴,
Ю.В.Хрулева⁴, С.А.Бондарь⁴

1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи»: 123098 г. Москва ул. Гамалеи, 18;

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1;

4 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт): 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Информация об авторах

Тартаковский Игорь Семенович — д. б. н., профессор, руководитель центра по легионеллезу Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи»; тел.: (499) 193-30-01; e-mail: itartak@list.ru

Рачин Сергей Андреевич — студент VI курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-71-53; e-mail: rachin-sergei@mail.ru

Синопальников Александр Игоревич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»; тел.: (495) 680-05-99; e-mail: aisyn@list.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»; тел.: (495) 434-53-00; e-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru

Янович Юлия Андреевна — ординатор 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»; тел.: (495) 434-53-00; e-mail: dwandr@yandex.ru

Хрулева Юлия Викторовна — ординатор 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»; тел.: (495) 434-53-00; e-mail: julia-wk@mail.ru

Бондарь Светлана Александровна — ординатор 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»; тел.: (495) 434-53-00; e-mail: sbondara@gmail.com

Резюме

«Болезнь легионеров» — острое инфекционное заболевание, вызываемое бактериями рода *Legionella* семейства *Legionellaceae*. Клинические формы легионеллеза разнообразны, однако основное клиническое значение определяется риском развития тяжелой внебольничной пневмонии (ВП). К сожалению, с ростом технического прогресса повышаются и эпидемиологические риски возникновения очагов инфекций, связанных с искусственными водными системами (благоприятной средой обитания *Legionella*), что явилось причиной многочисленных эпидемических вспышек и групповых случаев легионеллезной инфекции, зарегистрированных в мире в последнее время. Для «болезни легионеров» не существует патогномичных симптомов и признаков, которые позволяют надежно дифференцировать ее с ВП другой этиологии. Важная роль при ранней верификации болезни отводится учету известных факторов риска инфицирования, среди которых — не только недавнее путешествие, сопровождающееся возможным контактом с водным аэрозолем централизованной системы кондиционирования воздуха, но и возраст старше 40 лет, мужской пол, курение, хронические сопутствующие заболевания (сахарный диабет и т. п.), иммуносупрессия, а также своевременной лабораторной диагностике. Наиболее доступными и удобными методами первичной диагностики внебольничного легионеллеза являются тесты, основанные на обнаружении растворимого антигена *L. pneumophila* серогруппы-1 в моче. Основу лечения легионеллезной ВП составляет антибактериальная терапия, препаратами выбора являются левофлоксацин и макролиды. В данной статье в качестве подтверждения клинической значимости легионелл в этиологии ВП у госпитализированных больных и необходимости своевременной диагностики заболевания приводится серия клинических наблюдений (2017–2019) в одном из многопрофильных стационаров Москвы.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, болезнь легионеров, легионеллез.

Для цитирования: Тартаковский И.С., Рачин С.А. Синопальников А.И., Рачина С.А., Янович Ю.А., Хрулева Ю.В., Бондарь С.А. Внебольничная пневмония, вызванная *Legionella pneumophila* («болезнь легионеров»): краткий обзор и клинические наблюдения. *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 350–360. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-350-360.

Community-acquired pneumonia caused by *Legionella pneumophila* (“Legionnaire's Disease”): a brief overview and clinical observation

Igor' S. Tartakovskiy¹, Sergey A. Rachin², Aleksandr I. Sinopal'nikov³, Svetlana A. Rachina⁴, Yuliya A. Yanovich⁴,
Yuliya V. Hruleva⁴, Svetlana A. Bondar'⁴

- 1 – Honorary Academician N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia: ul. Gamalei 16, Moscow, 123098, Russia;
- 2 – Academician I.P. Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. L'va Tolstogo 6–8, Saint-Petersburg, 197089, Russia;
- 3 – Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, build. 1, Moscow, 123995, Russia;
- 4 – The Peoples' Friendship University of Russia (Institute of Medicine): ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia

Author information

Igor' S. Tartakovskiy, Doctor of Biology, Professor, Head of the Legionnaires Center, Honorary Academician N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 193-30-01; e-mail: itartak@list.ru

Sergey A. Rachin, VI year student, of the Medical Faculty Academician I.P. Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-71-53; e-mail: rachin-sergei@mail.ru

Aleksandr I. Sinopal'nikov, Doctor of Medicine, Professor, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 680-05-99; e-mail: aisin@list.ru

Svetlana A. Rachina, Doctor of Medicine, Professor, Academician V.S. Moiseev Department of Internal Medicine with a course of cardiology and functional diagnostics, The Peoples' Friendship University of Russia (Institute of Medicine); tel.: (495) 434-53-00; e-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru

Yuliya A. Yanovich, Attending Physician, Academician V.S. Moiseev Department of Internal Medicine with a course of cardiology and functional diagnostics, The Peoples' Friendship University of Russia (Institute of Medicine); tel.: (495) 434-53-00; e-mail: dwandr@yandex.ru

Yuliya V. Hruleva, Attending Physician, Academician V.S. Moiseev Department of Internal Medicine with a course of cardiology and functional diagnostics, The Peoples' Friendship University of Russia (Institute of Medicine); tel.: (495) 434-53-00; e-mail: julia-wk@mail.ru

Svetlana A. Bondar, Attending Physician, Academician V.S. Moiseev Department of Internal Medicine with a course of cardiology and functional diagnostics, The Peoples' Friendship University of Russia (Institute of Medicine); tel.: (495) 434-53-00; e-mail: sbondara@gmail.com

Abstract

“Legionnaire's Disease” is an acute infectious disease caused by *Legionella* of the Legionellaceae family. Clinical forms of legionellosis are diverse, but the risk of severe community-acquired pneumonia (CAP) is the main clinical significance. Unfortunately, as technological progress increases, epidemiological risks of foci of infection associated with artificial water systems (favorable habitat for *Legionella*) are increasing, which has led to numerous epidemic outbreaks and group cases of legionellosis infection recorded in the world recently. There are no pathognomonic symptoms and signs that allow it to be reliably differentiated from CAP by another etiology for “Legionnaire's disease”. An important role in the early verification of the disease is assigned to taking into account known risk factors of infection (a recent trip accompanied by possible contact with a water spray of a centralized air conditioning system) – age over 40 years, male sex, smoking, chronic concomitant diseases (diabetes mellitus, etc.), immunosuppression and timely laboratory diagnosis. The most accessible and convenient methods of primary diagnostics of community-acquired legionellosis are tests based on the detection of soluble antigen *L. pneumophila* serogroup-1 in urine. The treatment of Legionellosis CAP is based on antibacterial therapy, levofloxacin and macrolides are the drugs of choice. In this article, a series of clinical observations (2017 – 2019) in one of the multidisciplinary hospitals of Moscow is given as a confirmation of the clinical significance of legionella in the etiology of CAP in hospitalized patients and the need for timely diagnosis of the disease.

Key words: community-acquired pneumonia, legionnaires' disease, legionellosis.

For citation: Tartakovskiy I.S., Rachin S.A., Sinopal'nikov A.I., Rachina S.A., Yanovich Y.A., Hruleva Y.V., Bondar' S.A. Community-acquired pneumonia caused by *Legionella pneumophila* (“Legionnaire's Disease”): a brief overview and clinical observation. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 350–360. (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-350-360

Легионеллез – сапронозное острое инфекционное заболевание, которое вызывают бактерии рода *Legionella* семейства *Legionellaceae*. Известно > 50 видов легионелл, однако большинство случаев легионеллезной внебольничной пневмонии (ВП), или «болезни легионеров» ассоциировано с видом *L. pneumophila* [1, 2].

Клинические проявления легионеллеза отличаются широким спектром – от практически бессимптомных заболеваний, подобных острой респираторной вирусной инфекции (например, лихорадка Понтиак), до системных инфекций, при которых основное клиническое значение приобретает поражение органов дыхания с развитием тяжелой пневмонии [1, 2].

Основным фактором передачи возбудителя является мелкодисперсный аэрозоль; пути инфицирования – воздушно-капельный, реже – аспирационный (как правило, у лиц с иммуносупрессией) [1–4].

Эпидемиология

Несмотря на то, что легионеллезная инфекция известна > 40 лет, вопросы ее эпидемиологии, лабораторной диагностики, лечения и профилактики

не теряют актуальности. Это связано с тем, что деятельность человека и достижения технического прогресса увеличивают эпидемиологические риски возникновения очагов инфекций, связанных с искусственными водными системами. Легионеллы являются сапрофитами и широко распространены в природе, однако условия для их выживания в искусственных сооружениях намного более благоприятны [1, 4, 5]. При колонизации легионеллами искусственных водных систем (системы горячего и холодного водоснабжения, централизованные системы кондиционирования воздуха с водным охлаждением, градирни, вихревые бассейны и джакузи массового использования в аквапарках и спортивно-восстановительных центрах, фонтаны и т. д.) их концентрация значительно возрастает, что представляет серьезную эпидемиологическую опасность для лиц групп риска [5].

Ежегодно в мире регистрируются очаги «болезни легионеров» с большим числом заболевших. Так, из 3 642 эпидемических вспышек и групповых случаев легионеллезной инфекции, зарегистрированных в мире в 2006–2017 гг., 2 083 были связаны с эксплуатацией водных систем охлаждения общественных зданий и промышленных предприятий, 564 –

с системами горячего водоснабжения общественных зданий, 319 — с системами типа джакузи; в остальных случаях источник инфицирования установить не удалось [6].

В Европе на долю легионелл среди групповых случаев пневмонии у взрослых с установленной этиологией приходится от 5,4 до 20 % случаев [7]. Отдельные исследования в Российской Федерации свидетельствуют об актуальности этого возбудителя в этиологии тяжелой ВП у взрослых. Так, например, по данным И.А.Захаренкова и соавт., в многоцентровом исследовании SEPIA легионеллы выявлены у 4,2 % пациентов с верифицированным этиологическим диагнозом заболевания [8]. Летальность в очагах внебольничного и нозокомиального легионеллеза может достигать 8–10 и 30–60 % соответственно [4].

Особенности клинических проявлений

Необходимо отметить, что у «болезни легионеров» не существует патогномичных клинико-лабораторных и рентгенологических признаков, позволяющих надежно дифференцировать ее с ВП другой этиологии [9, 10]. Поэтому важная роль при ранней верификации заболевания отводится учету известных факторов риска (ФР) инфицирования легионеллами и адекватной лабораторной диагностике. В то же время доля легионелл в этиологической структуре ВП существенно возрастает у госпитализированных больных (особенно при тяжелом течении заболевания) по сравнению с амбулаторными, что определяет приоритет выполнения микробиологических исследований у пациентов данной группы.

Диагностика

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире почти в 90 % случаев первичный диагноз легионеллезной ВП устанавливается путем определения растворимого антигена легионелл в моче [11]. В случае тяжелой ВП диагностика легионеллеза выполняется непосредственно у постели больного. При проведении иммунохроматографического теста для выявления легионеллезной антигенурии не требуется дополнительных инвестиций и специального оборудования, поэтому тест доступен многим клиническим лабораториям.

Вместе с тем необходимо отметить, что доступные в настоящее время тест-системы позволяют выявить в моче лишь антиген *L. pneumophila* серогруппы-1, что значительно сужает его диагностические возможности в отделениях групп риска (отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), гематологические, онкологические клиники, центры трансплантации органов), поскольку в данных клинических ситуациях инфекцию могут вызывать

штаммы других серогрупп — *L. pneumophila* и другие виды легионелл [12, 13]. Культивирование легионелл — трудоемкий и затратный процесс, при котором требуются специальные питательные среды, определенные навыки и опыт, поэтому данный метод редко используется в рутинной практике и проводится преимущественно для научно-исследовательских целей.

Диагноз легионеллеза, установленный с помощью определения антигена легионелл в моче больного, является окончательным, не требует подтверждения другими методами и дает основания для начала этиотропной терапии. Легионеллы не относятся к эндогенной микрофлоре, для них не показаны такие феномены, как персистенция или носительство, характерные для ряда других возбудителей пневмонии.

При сборе анамнеза следует помнить об эпидемиологических ФР развития легионеллезной ВП. Известным ФР является путешествие внутри страны или за ее пределы (инкубационный период составляет обычно 2–10 дней), сопровождающееся возможным контактом с водным аэрозолем централизованной системы кондиционирования воздуха гостиницы или градирни промышленного предприятия, посещением джакузи массового пользования; для лиц пожилого возраста и на фоне сопутствующих заболеваний таким ФР является использование воды системы горячего водоснабжения гостиницы, если ее температура составляет < 60 °C [2, 3, 9].

К ФР инфицирования легионеллами также относятся возраст старше 40 лет, мужской пол, курение, хронические сопутствующие заболевания (сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность и др.), прием системных глюкокортикостероидов и иммунодепрессантов.

За последние годы в Российской Федерации разработана современная методическая база для выявления легионелл в окружающей среде и диагностики легионеллеза^{1, 2} [14]. Выполненные исследования свидетельствуют о высоком уровне контаминации легионеллами потенциально опасных водных систем на территории нашей страны [15–17]. При этом уровень спорадической заболеваемости легионеллезом в странах Европы и США превышает таковую в России более чем в 100 раз (1,1–1,62 на 100 тыс. населения), что свидетельствует о существенных проблемах с выявляемостью данного заболевания в Российской Федерации [18].

Известно, что число диагностированных случаев легионеллеза при определенном уровне контаминации объектов окружающей среды напрямую зависит от частоты использования современных стандартов лабораторной диагностики. Так, введение обязательного определения легионеллезного антигена в моче больных тяжелой ВП привело практически к 7-кратному увеличению числа случаев легионеллеза

¹ Профилактика легионеллеза. Санитарно-эпидемиологические правила. СП 3.1.2.2626-10. М., 2010.

² Tartakovsky I., Demina Y., Grusdeva O. et al. Legionella guidelines in Russian Federation: Harmonization accordance in International Standards. Abstract book 9th International Conference on Legionella, Rome 2017; 4.

в США и значимому росту документированных инфекций в странах Евросоюза^{3,4} [19].

Антибактериальная терапия

Поскольку легионеллы являются внутриклеточными возбудителями, то для лечения легионеллезной инфекции необходимо использовать антибактериальные препараты (АБП), которые не только обладают активностью *in vitro* в отношении данного микроорганизма, но и хорошо проникают через биологические мембраны и создают высокие внутриклеточные концентрации. К препаратам выбора при легионеллезной пневмонии относятся фторхинолоны (левофлоксацин) и макролиды (эритромицин, азитромицин, кларитромицин) [2, 10, 14, 20]. Большинству пациентов для достижения клинического эффекта достаточно назначения указанных АБП в виде монотерапии, в отдельных случаях (при тяжелом течении) в дополнение к ним может использоваться рифампицин.

Клинические наблюдения

В качестве подтверждения клинической значимости легионелл в этиологии ВП у госпитализированных больных и необходимости своевременной диагностики приводятся клинические наблюдения пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар (Москва) в 2017–2019 гг. Следует отметить, что только у 1 больного в анамнезе отмечены из-

вестные эпидемиологические ФР. Для первичной диагностики заболевания во всех случаях использовались экспресс-тесты на легионеллезную антигенурию, при этом в 2 случаях заболевание закончилось фатально, несмотря на назначение АБП, активных в отношении данного возбудителя.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент К. 71 года, пенсионер, без вредных привычек, с длительным анамнезом гипертонической болезни, доставлен в терапевтическое отделение бригадой скорой медицинской помощи (СМП) с жалобами на интенсивный малопродуктивный кашель, одышку при незначительной физической нагрузке, повышение температуры тела до 40 °С, общую слабость (рис. 1).

Заболев остро, за 6 дней до госпитализации отмечалось резкое повышение температуры тела до 40,0 °С, общее недомогание, непродуктивный кашель. За медицинской помощью не обращался, самостоятельно не лечился. Через 2 дня участковым терапевтом состояние расценено как острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), рекомендован прием противовирусного препарата и парацетамола. На фоне терапии улучшения не отмечено. В связи с сохраняющимися симптомами и прогрессирующей одышкой бригадой СМП госпитализирован в стационар с подозрением на пневмонию. Эпидемиологический анамнез – без особенностей, за пределы Москвы в последние 3 мес. не выезжал, в гостиницах не проживал.

Состояние средней тяжести, сознание ясное, положение активное. Индекс массы тела (ИМТ) – 22,7 кг / м². Температура тела (аксиллярная) – 37,8 °С. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, влажные. Доступные пальпации лимфатические узлы не увеличены. Периферических отеков нет. При перкуссии справа в нижнебоковых отделах выявлено укорочение перкуторного звука, там же при аускультации выслушиваются влажные звучные мелкопузырчатые хрипы. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 18 в минуту, SpO₂ – 90 % (при дыхании комнатным воздухом). Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не

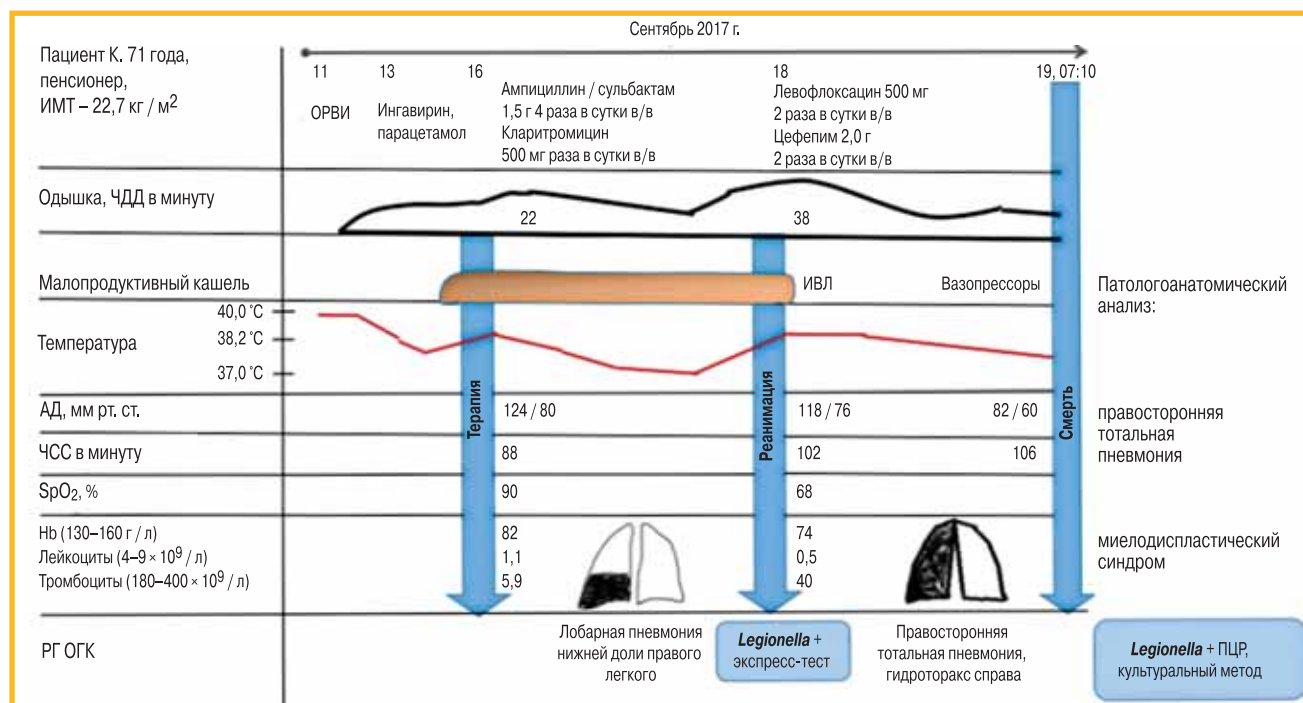


Рис. 1. Схема истории болезни пациента К. 71 года

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; в/в – внутривенно; ЧДД – частота дыхательных движений; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO₂ – насыщение крови кислородом; Нб – гемоглобин; РГ – рентгенография; ОГК – органы грудной клетки; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Figure 1. Scheme of patient's medical history K. 71 years old

³ Legionnaires' disease – Annual Epidemiological Report for 2017. Available at: www.ecdc.europa.eu

⁴ Legionnaires' Disease Surveillance Summary Report, United States. 2014–2015. Available at: www.cdc.gov



Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента К. 71 года на момент поступления (описание в тексте)
Figure 2. X-ray of the chest organs of patient K. 71 at the time of admission (description in the text)

выслушиваются. Пульс симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения, 88 в минуту, артериальное давление (АД) — 124 / 82 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень пальпируется по краю реберной дуги; перкуторные размеры печени по Курлову — 10 / 9 / 8 см. Селезенка не увеличена. Стул в норме. Мочеиспускание свободное.

В общем анализе крови выявлена лейкопения до $1,1 \times 10^9$ / л за счет снижения нейтрофилов, анемия — Hb 82 г / л, тромбоцитопения — 59×10^9 / л. В биохимическом анализе крови — значительное повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 421 мг / л (норма $\leq 5,0$ мг / л), мочевины — до 11,2 ммоль / л (норма — 2,8–7,2 ммоль / л), креатинина — до 132 мкмоль / л (норма — 59–104 мкмоль / л), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле *Modification of Diet in Renal Disease Study* (MDRD) — до 46,5 мл / мин (норма — 90–140 мл / мин).

При рентгенографии (РГ) органов грудной клетки (ОГК) выявлено интенсивное гомогенное затемнение в проекции нижней доли правого легкого (рис. 2).

На основании анамнеза, жалоб, результатов физикального обследования, лабораторных и инструментальных исследований у пациента диагностирована ВП. Пациент с определенным диагнозом ВП нетяжелого течения, риск III по шкале оценки степени тяжести ВП (*Pneumonia Outcomes Research Team* — PORT), осложнившаяся развитием острой дыхательной недостаточности (ДН) II степени, госпитализирован в терапевтическое отделение стационара.

Назначена эмпирическая антибактериальная терапия (АБТ) ампициллином / сульбактамом 1,5 г 4 раза в день внутривенно и кларитромицином 500 мг 2 раза в день внутривенно, инфузионная терапия кристаллоидами в расчете 1 000 мл в сутки, амброксол 30 мг 3 раза в день внутрь, оксигенотерапия.

На 3-и сутки с момента госпитализации, несмотря на проводимую терапию, состояние пациента резко ухудшилось — отмечено усиление одышки, сохранялось стойкое повышение температуры тела до фебрильных цифр.

При обследовании — состояние тяжелое, сознание ясное. Положение ортопноэ. Кожные покровы пепельно-серого цвета, цианоз носогубного треугольника. Вспомогательная дыхательная мускулатура участвует в акте дыхания. ЧДД — 38 в минуту, насыщение крови кислородом (SpO_2) — 68 % (при дыхании комнатным воздухом). При перкуссии справа над всей поверхностью — укорочение перкуторного звука, хрипов и крепитации не определяется. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумы не выслушиваются. ЧСС — 102 в минуту, АД — 118 / 76 мм рт. ст.

Пациент экстренно переведен в ОРИТ, в связи с наличием выраженной гипоксемии начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ). При повторной РГ ОГК — отрицательная динамика, правое легочное поле тотально затемнено за счет инфильтрации легочной ткани с возможным наличием малого правостороннего гидроторакса.

В лабораторных показателях отмечена прогрессирующая лейкопения ($0,5 \times 10^9$ / л), анемия (Hb — 74 г / л), тромбоцитопения (40×10^9 / л), нарастание уровня мочевины (15,6 ммоль / л) и креатинина (142 мкмоль / л), увеличение активированного частичного тромбопластинового времени до 52,3 с (норма — 25–36,5 с).

Для верификации этиологии ВП, помимо культурального исследования крови и трахеального аспирата, выполнены экспресс-тесты на наличие растворимых антигенов пневмококка и легионеллы в моче. Тест на легионеллезную антигенурию оказался положительным.

Выполнена смена АБТ, назначен левофлоксацин 500 мг 2 раза в день, продолжена инфузионная терапия, респираторная поддержка в режиме ИВЛ. Однако несмотря на проводимую терапию, состояние пациента прогрессивно ухудшалось, отмечены эпизоды гипотонии, при которых потребовалось введение вазопрессоров, олигурия. Утром на 5-е сутки пребывания в стационаре пациент скончался.

При патологоанатомическом исследовании выявлена правосторонняя тотальная пневмония. Легионеллезная этиология ВП подтвердилась при исследовании трахеального аспирата и биоптатов легочной ткани культуральным методом и с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени, выполненных в референсных лабораториях Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» (ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. акад. Н.Ф.Гамалеи») (Москва, Россия) и Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Смоленск, Россия). При исследовании биоптатов костного мозга выявлен миелодиспластический синдром, который, вероятно, в данном случае являлся причиной панцитопении и расценен как ФР быстро прогрессирующего течения и неблагоприятного прогноза легионеллезной ВП.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка Б. 48 лет, домохозяйка, курильщица кальяна, в анамнезе отмечен длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов по поводу головных болей, доставлена в терапевтическое отделение бригадой СМП с жалобами на интенсивный малопродуктивный кашель, одышку при незначительной физической нагрузке, повышение температуры тела до $38,5^\circ\text{C}$, общую слабость (рис. 3).

Заболела остро за 7 дней до госпитализации, когда отметила резкое повышение температуры тела до $38,5^\circ\text{C}$, общее недомогание, малопродуктивный кашель. За медицинской помощью не обращалась, самостоятельно принимала ибупрофен, нимесулид до 4 таблеток в сутки. За 1 сутки до госпитализации появились боли в животе, тошнота, рвота. В связи с сохраняющейся лихо-

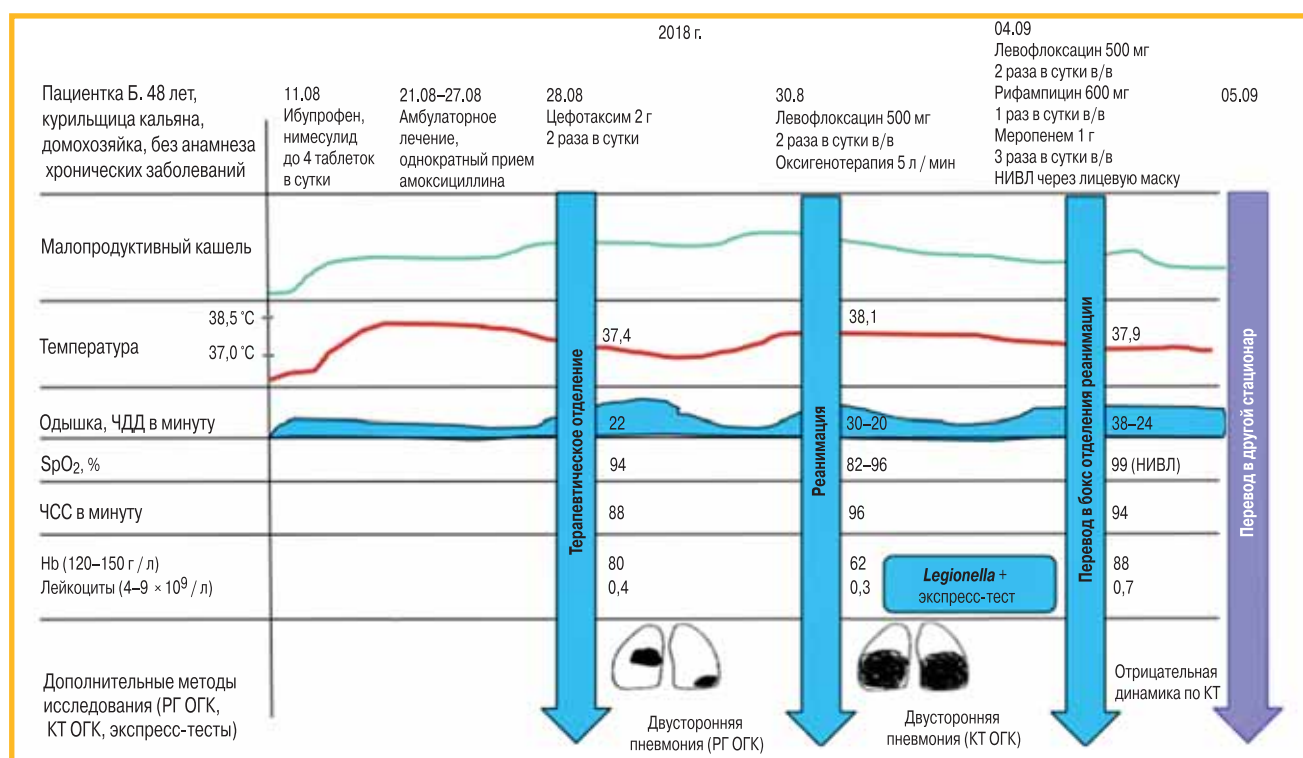


Рис. 3. Схема истории болезни пациентки Б. 48 лет

Примечание: в/в – внутривенно; НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких; ЧДД – частота дыхательных движений; SpO₂ – сатурация крови кислородом; ЧСС – частота сердечных сокращений; Hb – гемоглобин; РГ – рентгенография; ОГК – органы грудной клетки; КТ – компьютерная томография.

Figure 3. Scheme of patient's medical history B. 48 years old

радкой, одышкой, болями в животе бригадой СМП госпитализирована с подозрением на пневмонию и острый холецистит. Эпидемиологический анамнез – без особенностей.

Состояние средней тяжести, сознание ясное, положение активное. ИМТ – 23,1 кг / м². Температура тела (аксиллярная) – 37,4 °C. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски и влажности. Доступные пальпации лимфатические узлы не увеличены. Периферических отеков нет. При аускультации в нижних отделах с обеих сторон выслушиваются влажные звучные мелкопузырчатые хрипы. ЧДД – 22 в минуту, SpO₂ – 94 % (при дыхании комнатным воздухом). Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. Пульс симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения, 88 в минуту, АД – 90 / 60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень пальпиру-



Рис. 4. Рентгенограмма органов грудной клетки пациентки Б. 48 лет при поступлении (описание в тексте)

Figure 4. Chest X-ray of patient B. 48 years old on admission (description in the text)

ется по краю реберной дуги, перкуторные размеры печени по Курлову – 10 / 9 / 8 см. Селезенка увеличена, ее перкуторные размеры – 14 × 7 см. Стул в норме. Мочеиспускание свободное.

В общем анализе крови обращали на себя внимание лейкопения (0,4 × 10⁹ / л), анемия (Hb – 80 г / л), тромбоцитопения (94 × 10⁹ / л). В биохимическом анализе крови – значительное повышение концентрации СРБ до 517,4 мг / л (норма – 0–5 мг / л), мочевины и креатинина – в пределах нормальных значений.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлена спленомегалия (размеры 179 × 75 мм), эхоструктура селезенки однородная; при РГ ОГК в прямой проекции отмечена двусторонняя инфильтрация – в прикорневой зоне справа, в проекции нижней доли слева (рис. 4).

На основании анамнеза, жалоб, результатов физикального обследования, лабораторных и инструментальных исследований у пациентки диагностирована ВП нетяжелого течения, риск II по шкале PORT, осложнившаяся развитием ДН I степени. Больная госпитализирована в терапевтическое отделение, начата эмпирическая АБТ (цефотаксим 2,0 г 2 раза в день внутривенно), инфузионная терапия кристаллоидами 1 500 мл в сутки, амброксол 30 мг 3 раза в день внутрь.

На 3-и сутки с момента госпитализации, несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки ухудшилось, отмечено усиление одышки, сохранялось стойкое повышение температуры тела до фебрильных цифр.

При осмотре и физическом обследовании – состояние тяжелое, сознание ясное. Кожные покровы бледные. Вспомогательная дыхательная мускулатура участвует в акте дыхания; ЧДД – 28 в минуту, SpO₂ – 82 % (при дыхании комнатным воздухом). При аускультации дыхание ослаблено в нижних отделах с обеих сторон, там же выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца ритмичные, шумов нет. ЧСС – 96 в минуту, АД – 118 / 76 мм рт. ст.

Пациентка экстренно переведена в ОРИТ, в связи с наличием ДН начата оксигенотерапия через назальные катетры 5 л в минуту. При компьютерной томографии (КТ) ОГК – картина двусторонней полисегментарной пневмонии, малый двусторонний гидротракс (рис. 5).

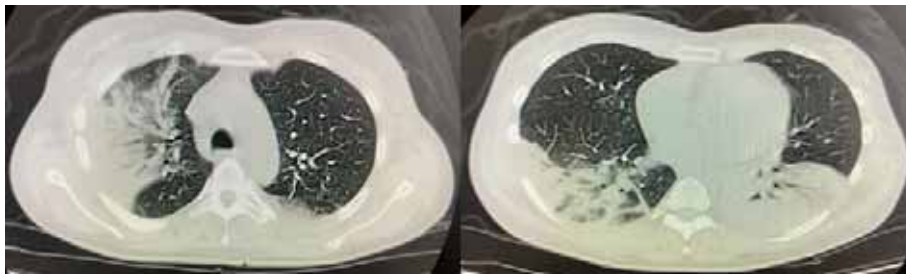


Рис. 5. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки Б. 48 лет (описание в тексте)
Figure 5. Computer tomography of patient B. chest organs 48 years old (description in text)

В повторных анализах крови отмечена прогрессирующая лейкопения ($0,3 \times 10^9 / \text{л}$), анемия ($\text{Hb} = 62 \text{ г} / \text{л}$). Для верификации этиологии ВП выполнены культуральное исследование крови, экспресс-тесты на пневмококковую и легионеллезную антигенурию. Тест на легионеллезную антигенурию оказался положительным. Выполнена смена АБТ с назначением левофлоксацина (500 мг 2 раза в сутки), продолжена инфузионная терапия, респираторная поддержка в режиме неинвазивной вентиляции легких.

С момента поступления больной в стационар обращала на себя внимание панцитопения, что связывалось с длительным приемом в рамках самолечения нестероидными противовоспалительными препаратами (лекарственный агранулоцитоз?). Предположение о дебюте миелопролиферативного заболевания не подтверждено при цитологическом исследовании пунктата костного мозга (пунктат костного мозга — малоклеточный, состав — полиморфный, тип кроветворения — нормобластический).

Несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки оставалось тяжелым, сохранялась ДН, при которой требовалась респираторная поддержка в объеме неинвазивной вентиляции легких, отмечалось увеличение размеров инфильтративных изменений легочной ткани по данным повторной КТ ОГК. Произведена коррекция АБТ — к левофлоксацину добавлен рифампицин в дозе 600 мг 1 раз в сутки внутривенно и меропенем (последний добавлен ввиду сохраняющейся нейтропении и риска

нозокомиальной суперинфекции). На 8-е сутки пациентка переведена в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П.Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, где продолжены АБТ, респираторная поддержка, а в связи с сохраняющейся нейтропенией двукратно вводился гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Выписана с положительной клинико-лабораторной динамикой.

Клиническое наблюдение № 3

Пациент О. 70 лет, пенсионер, без вредных привычек, в анамнезе отмечены гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа (инсулинозависимый), в 2009 г. перенес аortoкoрoнaрное шунтирование по поводу стенокардии напряжения высокого функционального класса. Доставлен в приемное отделение стационара бригадой СМП с жалобами на повышение температуры тела до 40°C , одышку при незначительной физической нагрузке, малопродуктивный кашель (рис. 6). По тяжести состояния госпитализирован в ОРИТ.

Заболеl остро. За 1 нед. до госпитализации отметил появление общей слабости, нарастание интенсивности одышки, малопродуктивный кашель. Готовился к оперативному вмешательству

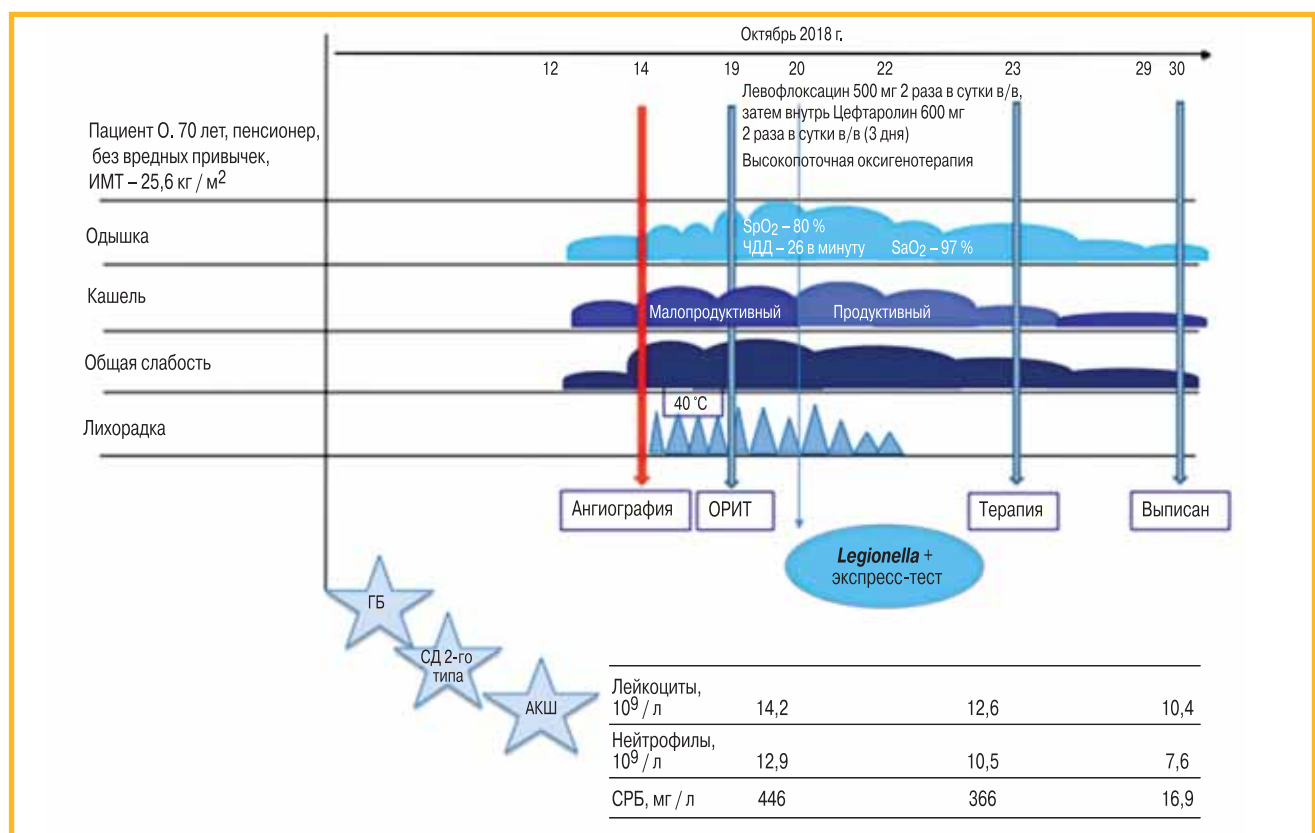


Рис. 6. Схема истории болезни пациента О. 70 лет

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; в/в — внутривенно; SpO_2 — сатурация крови кислородом; ЧДД — частота дыхательных движений; SaO_2 — сатурация кислородом артериальной крови; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ГБ — гипертоническая болезнь; СД — сахарный диабет; АКШ — аortoкoрoнaрное шунтирование; СРБ — С-реактивный белок.

Figure 6. Scheme of patient's medical history O. 70 years old

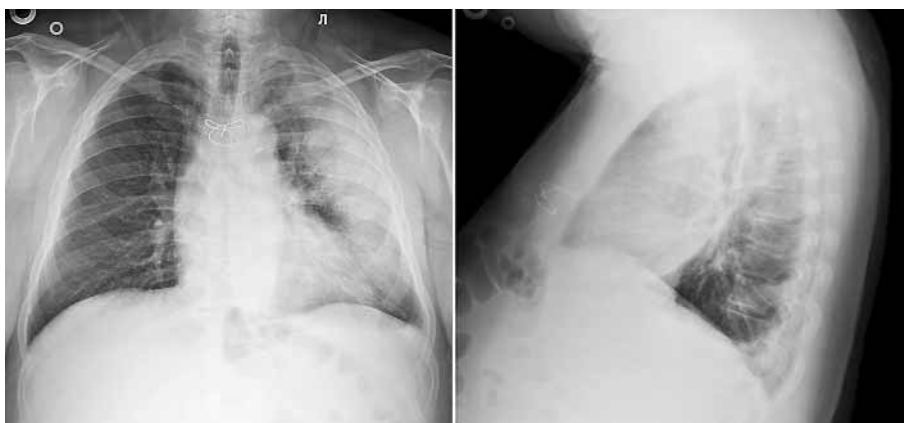


Рис. 7. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента О. 70 лет при поступлении (описание в тексте)
Figure 7. Chest X-ray of the patient's O. 70 years old at admission (description in the text)



Рис. 8. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента О. 70 лет 7-е сутки пребывания в стационаре (описание в тексте)
Figure 8. Chest X-ray of the patient's O. 70 years old, 7th day of hospital stay (description in the text)

(стентирование внутренней сонной артерии). Через 2 дня от начала заболевания выполнена ангиография, после которой установилась лихорадка до $40,0^{\circ}\text{C}$. За медицинской помощью не обращался, самостоятельно не лечился. В связи с сохранением указанных симптомов бригадой СМП госпитализирован с подозрением на пневмонию. Из анамнеза известно, что за 2 нед. до появления жалоб находился в Крыму, где совершил морскую прогулку на катере.

Состояние при поступлении тяжелое, сознание ясное, положение активное, лежит с возвышенным головным концом. ИМТ — $25,6\text{ кг} / \text{м}^2$. Температура тела (аксиллярная) — $36,9^{\circ}\text{C}$. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски и влажности. Доступные пальпации лимфатические узлы не увеличены. Периферических отеков нет. При аускультации легких над проекцией верхней доли слева выслушивается ослабленное везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД — 26 в минуту, SpO_2 — 89 % (при дыхании комнатным воздухом). Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумы не выслушиваются. Пульс симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения, 86 в минуту, АД — 143 / 82 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень перкуторно не увеличена, не пальпируется. Селезенка перкуторно нормальных размеров, не пальпируется. Стул в норме. Мочеспускание свободное.

В общем анализе крови лейкоцитоз ($14,2 \times 10^9 / \text{л}$), нейтрофилез ($12,9 \times 10^9 / \text{л}$), анемия легкой степени ($\text{Hb} - 102\text{ г} / \text{л}$). В биохимическом анализе крови — значительное повышение концентрации СРБ $\leq 466,7\text{ мг} / \text{л}$ (норма $\leq 5,0\text{ мг} / \text{л}$), азотемия: мочевины — $10,3\text{ ммоль} / \text{л}$ (норма — $2,8-7,2\text{ ммоль} / \text{л}$), креатинин — $165\text{ мкмоль} / \text{л}$ (норма — $59-104\text{ мкмоль} / \text{л}$).

При РГ ОГК выявлена инфильтрация в проекции верхней доли левого легкого (рис. 7).

На основании анамнеза, жалоб, результатов физикального обследования, лабораторных и инструментальных исследований у пациента диагностирована ВП с локализацией в верхней доле левого легкого. В связи с высоким риском неблагоприятного прогноза пневмонии (130 баллов по шкале PORT), осложнившейся развитием острой ДН II степени, продолжено лечение в условиях ОРИТ.

Назначена эмпирическая АБТ (левофлоксацин 500 мг 2 раза в день внутривенно, цефтаролин 600 мг 2 раза в день внутривен-

но), муколитическая (N-ацетилцистеин), инфузионная терапия кристаллоидами в расчете 1 000 мл в сутки, продленная внутривенно инфузия инсулина, проводилась профилактика тромбоэмболических осложнений и стрессовых язв желудка. Осуществлялась высокопоточная инсuffляция кислорода 20 л в минуту.

Для верификации этиологии ВП выполнены экспресс-тесты на пневмококковую и легионеллезную антигенурию. Тест на легионеллезную антигенурию оказался положительным.

На 4-е сутки госпитализации на фоне проводимой терапии в состоянии пациента отмечена положительная динамика — улучшилось самочувствие, регрессировала ДН ($\text{SpO}_2 - 97\%$ при дыхании воздухом), уменьшилась интенсивность кашля, стойко нормализовалась температура тела.

На 5-е сутки больной переведен в терапевтическое отделение, где ему продолжена АБТ левофлоксацином (внутрь). На 7-е сутки при повторной РГ ОГК (рис. 8) отмечено уменьшение размеров и интенсивности очагово-инфильтративных изменений в легких.

На 10-й день госпитализации острофазовые воспалительные изменения в периферической крови в значительной степени разрешились (лейкоциты — $14,2 \rightarrow 10,4 \times 10^9 / \text{л}$, нейтрофилы — $12,9 \rightarrow 7,6 \times 10^9 / \text{л}$, СРБ — $446 \rightarrow 16,9\text{ мг} / \text{л}$).

Пациент выписан из стационара через 11 дней для амбулаторного наблюдения по месту жительства.

Клиническое наблюдение № 4

Пациент М. 84 лет, без вредных привычек; в анамнезе — продолжительная гипертоническая болезнь, постоянная форма фибрилляции предсердий, рак предстательной железы (проводилось комбинированное лечение — полихимиотерапия и лучевая терапия); доставлен в терапевтическое отделение бригадой СМП с жалобами на малопродуктивный кашель, кровохарканье, общую слабость (рис. 9).

Дебют заболевания отмечен за 4–5 дней до госпитализации — повышение температуры тела до 39°C , непродуктивный кашель, общее недомогание. При РГ ОГК, выполненной в амбулаторных условиях, выявлены признаки двусторонних очагово-инфильтративных изменений в легких. На 3-и сутки от начала заболевания пациент начал принимать цефуроксим внутрь по 250 мг 3 раза

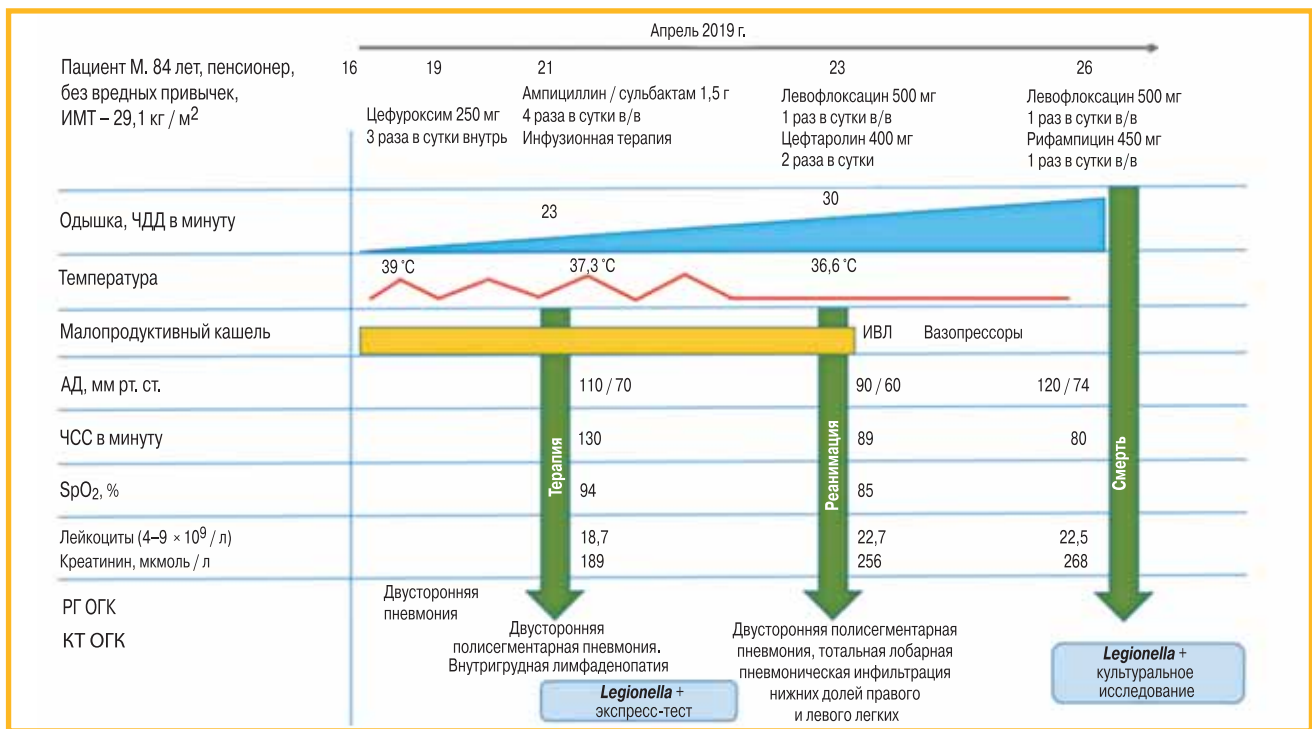


Рис. 9. Схема истории болезни пациента М. 84 лет

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; в/в – внутривенно; ЧДД – частота дыхательных движений; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO₂ – сатурация крови кислородом; РГ – рентгенография; ОГК – органы грудной клетки; КТ – компьютерная томография.

Figure 9. Scheme of patient's medical history M. 84 years old

в сутки, однако положительного эффекта от приема препарата не наблюдалось, возникла и начала прогрессировать одышка, в связи с чем больной бригадой СМП доставлен в терапевтическое отделение стационара с подозрением на пневмонию.

Состояние при поступлении средней тяжести, сознание ясное, положение активное. ИМТ – 29,1 кг / м². Температура тела (аксиллярная) – 37,3 °C. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски и влажности. Доступные пальпации лимфатические узлы не увеличены. Периферических отеков нет. Обращали на себя внимание примеси крови в гнойной мокроте.

При аускультации на фоне жесткого дыхания, проводящегося во все отделы, над проекцией нижней доли правого легкого и всей поверхностью левого легкого выслушивались мелкопузырчатые влажные хрипы. ЧДД – 23 в минуту, SpO₂ – 94 % (при дыхании комнатным воздухом). Тоны сердца ясные, аритмичные, шумы не выслушивались. ЧСС – 140 в минуту. Пульс симметричный, аритмичный, удовлетворительного наполнения, 130 в минуту (дефицит пульса – 10 в минуту); АД – 110 / 70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень перкуторно не увеличена,

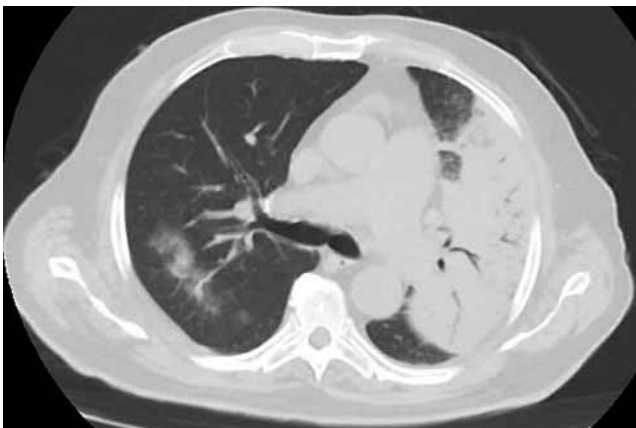


Рис. 10. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента М. 84 лет при поступлении в стационар (описание в тексте)

Figure 10. Computer tomography of chest organs of patient M. 84 years old at admission to hospital (description in the text)

не пальпируется. Селезенка перкуторно нормальных размеров, не пальпируется. Стул в норме. Мочеиспускание свободное. Из эпидемиологического анамнеза известно, что за пределы Московской области в ближайшие 3 мес. пациент не выезжал, в гостинице не проживал, последние месяцы провел на даче.

В общем анализе крови обращали на себя внимание выраженный лейкоцитоз (18,7 × 10⁹ / л) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (34 % юных форм) и лимфопения 0,2 × 10⁹ / л (норма – 1,2–3 × 10⁹ / л); в биохимическом анализе крови – повышение уровня креатинина до 189 мкмоль / л (норма – 59–104 мкмоль / л), мочевины до 19,1 ммоль / л (норма – 2,8–9,2 ммоль / л), СРБ – до 372,4 мг / л (норма – 0–5 мг / л), глюкозы – до 8,7 ммоль / л (норма – 4,1–6,1 ммоль / л). При выполнении КТ ОГК выявлены двусторонняя полисегментарная пневмония и внутривидовая лимфаденопатия (рис. 10).

На основании анамнеза, жалоб, результатов физикального обследования, лабораторных и инструментальных данных у пациента диагностирована ВП, расцененная изначально как нетяжелая ввиду отсутствия больших критериев тяжести и наличия только 2 из 3 малых критериев тяжести, определяющих показания к госпитализации в ОРИТ [10]. Учитывая высокий риск неблагоприятного прогноза (риск IV по шкале PORT), госпитализирован в терапевтическое отделение, но оставлен под наблюдение дежурного врача.

Назначена эмпирическая АБТ ампициллином / сульбактамом 1,5 г 4 раза в сутки внутривенно, инфузионная терапия кристаллоидами 1 000 мл в сутки, амброксол 30 мг 3 раза в сутки, ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки, продолжена антигипертензивная терапия (бисопролол 5 мг 1 раз в сутки, эналаприл 10 мг 2 раза в сутки).

На 3-и сутки госпитализации, несмотря на проводимое лечение, отмечено прогрессирование ДН, в биохимическом анализе крови – увеличение уровня креатинина до 256 мкмоль / л, соответствующее развитию острого почечного повреждения – ОПП (СКФ, рассчитанная по формуле CKD-EPI, – 19 мл / мин / 1,73 м²). Кислотно-основное состояние и газы артериальной крови: рСО₂ – 32,7 мм рт. ст. (норма – 35–46), рН 7,426 (норма – 7,37–7,45), рО₂ – 57,9 мм рт. ст. (норма – 70–100), НСО₃ – 21,1 ммоль / л (норма – 21–26), ВЕ (В) – 2 ммоль / л (норма – 2,5–2,5); ВЕ_{сф} – 2,6 ммоль / л (норма – 2,5–2,5).

При физическом обследовании – состояние тяжелое, уровень сознания, соответствующий поверхностному оглушению. ЧДД –

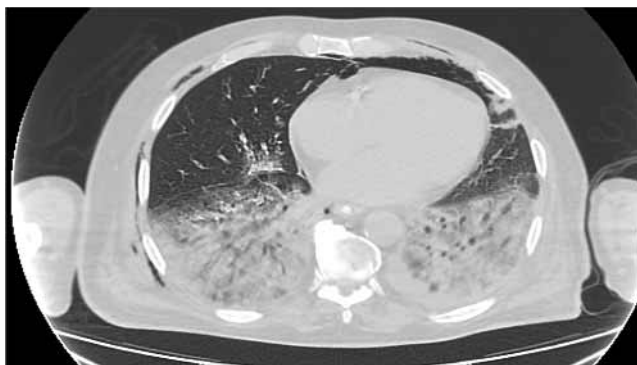


Рис. 11. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента М. 84 лет в динамике (описание в тексте)
Figure 11. Computer tomography of chest organs of patient M. 84 years old at admission to hospital (description in the text)

30 в минуту, SpO_2 — 85 % (оксигенотерапия через носовые канюли, 7 л в минуту). Вспомогательная дыхательная мускулатура участвует в акте дыхания. Тоны сердца приглушены, аритмичные, шумы не выслушиваются. ЧСС — 89 в минуту, пульс — 89 в минуту, слабого наполнения, АД — 90 / 60 мм рт. ст. Снижение темпа диуреза до 40 мл / ч.

Пациент экстренно переведен в ОРИТ в связи с развитием полиорганной недостаточности, начата ИВЛ. При повторной КТ ОГК (рис. 11) отмечалось прогрессирование пневмонии со значительным увеличением объема инфильтрации.

Выполнены культуральное исследование крови, мокроты, экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии, последний из которых оказался положительным, в связи с чем осуществлена смена АБТ на левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки внутривенно (коррекция дозы с учетом развившегося ОПП).

При культуральном исследовании мокроты выявлен рост *Enterobacter aerogenes*, чувствительного к основным АБП, и *Moraxella catarrhalis*, также чувствительной к основным АБП, за исключением клиндамицина. Выполнена коррекция АБТ — к лечению добавлен цефтаролин в дозе 400 мг 2 раза в сутки внутривенно, осуществлялась инотропная поддержка норадреналином.

В связи с угнетением сознания выполнялась КТ головного мозга (значимой патологии не обнаружено), люмбальная пункция с последующим исследованием ликвора. В связи с неэффективностью АБТ к левофлоксацину добавлен рифампицин в дозе 450 мг в сутки внутривенно. Несмотря на проводимую терапию, состояние пациента прогрессивно ухудшалось, развилась кома, на 5-е сутки пребывания в стационаре пациент скончался.

Легионеллезная этиология ВП подтвердилась при исследовании трахеального аспирата и аутопатов легочной ткани культуральным методом, выполненном в референсной лаборатории ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. акад. Н.Ф.Гамалеи» (рис. 12).

Заключение

Среди возбудителей ВП насчитываются десятки различных видов микроорганизмов, биология, тип паразитирования (внеклеточный, внутриклеточный)



Рис. 12. Культуральное исследование трахеального аспирата и аутопата легочной ткани пациента М. 84 лет: выявлен рост *Legionella pneumophila*
Figure 12. A cultural study of tracheal aspirate and pulmonary biopsy slice in patient M. 84 years old: *Legionella pneumophila* was detected

которых, а также механизмы лекарственной устойчивости обуславливают различия в выборе АБТ. Именно поэтому чрезвычайно важным условием оптимизации клинических исходов является своевременное установление этиологического диагноза, особенно в случае тяжелого течения заболевания.

В связи с отсутствием демонстративных специфических клинических признаков легионеллезной ВП диагноз заболевания в настоящее время устанавливается на основе комплексной оценки эпидемиологических данных, анамнеза, результатов инструментальных и лабораторных исследований, в первую очередь — доступных в нашей стране тестов на легионеллезную антигенурию.

Своевременная диагностика «болезни легионеров» чрезвычайно важна, поскольку способствует раннему началу адекватного лечения, нередко оказывающегося жизнеспасающим, а эпидемиологический мониторинг объектов окружающей среды и искусственно создаваемых водных систем является основным мероприятием по предупреждению вспышки данного заболевания благодаря оперативному выявлению источника инфицирования.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Diederer B.M.W. Legionella spp. and Legionnaires' disease. *J. Infect.* 2008; 56 (1): 1–12. DOI: 10.1016/j.jinf.2007.09.010.
2. Тартаковский И.С., Синопальников А.И. Легионеллез: роль в инфекционной патологии человека. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2007; 3 (9): 219–233.
3. Тартаковский И.С., Груздева О.А. Легионеллез (болезнь легионеров, лихорадка Понтиак). В кн.: Брико Н.И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И., ред. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. М.: МИА; 2019. Т. 2: 477–495.
4. Тартаковский И.С., Груздева О.А., Галстян Г.М., Карпова Т.И. Профилактика, диагностика и лечение легионеллеза. М.: МДВ; 2013.
5. Joseph C., Ricketts C. The epidemiology of Legionnaires disease. In: Heuner K., Swanson M., eds. *Legionella: Molecular. Biology*. Norfolk: Caster Academic Press; 2008: 35–52.
6. Hamilton K.A., Prussin A.J., Ahmed F., Haas C.N. Outbreaks of Legionnaires' disease and Pontiac fever 2006–2017. *Curr. Environ. Health Rep.* 2018; 5 (2): 263–271. DOI: 10.1007/s40572-018-0201-4.
7. Vergis E.N., Akbas E., Yu V.L. Legionella as a cause of severe pneumonia. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 21 (4): 295–304. DOI: 10.1055/s-2000-9862.
8. Zakharenkov I., Rachina S., Kozlov R. et al. Etiology and antibiotic resistance patterns in adults with severe community-acquired pneumonia in Russia. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (Suppl. 63): PA290.
9. Рачина С.А., Бобылев А.А. Атипичные возбудители внебольничной пневмонии: от эпидемиологии к особенностям диагностики и лечения. *Практическая пульмонология*. 2016; (2): 20–28.
10. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Российское респираторное общество (РРО), Межре-

- гиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология*. 2014; (4): 13–48. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48.
11. Bartram J. et al. (eds). *Legionella and the prevention of legionellosis*. World Health Organization; 2007. Available at: https://www.who.int/water_sanitation_health/emerging/legionella.pdf
 12. Stout J.E., Yu V.L. Hospital-acquired Legionnaires' disease: new developments. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2003; 16 (4): 337–341. DOI: 10.1097/00001432-200308000-00005.
 13. Тартаковский И.С., Груздева О.А., Габриэлян Н.И. Современное состояние проблемы нозокомиального легионеллеза. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2010; 12 (4): 61–71.
 14. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Тартаковский И.С. и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению легионеллезной инфекции, вызываемой *Legionella pneumophila* серогруппы 1. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2009; 11 (1): 4–13.
 15. Тартаковский И.С., Новокшенова И.В., Мариненко О.В. и др. Частота и уровень контаминации *Legionella pneumophila* потенциально опасных водных объектов в Московском регионе. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2010; (6): 21–26.
 16. Груздева О.А., Тартаковский И.С. Организация профилактики легионеллеза. Здравоохранение Российской Федерации. 2011; (1): 26–28.
 17. Груздева О.А., Тартаковский И.С., Карпова Т.И., Мариненко О.В. Особенности эпидемиологии и методы профилактики нозокомиального легионеллеза. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; 1 (74): 19–23.
 18. Mercante J.W., Winchell J.M. Current and emerging legionella diagnostic for laboratory and outbreak investigations. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015; 28 (1): 95–133. DOI: 10.1128/CMR.00029-14.
 19. Legionellosis – United States, 2000–2009. *Am. J. Transplant.* 2012; 12 (1): 250–253. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03938.x.
 20. Рачина С.А., Козлов Р.С., Дехнич Н.Н. и др. Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор рекомендаций и клинические примеры. *Архив внутренней медицины*. 2015; 3 (23): 63–74.
- Поступила 21.02.20
- ## References
1. Diederer B.M.W. *Legionella* spp. and Legionnaires' disease. *J. Infect.* 2008; 56 (1): 1–12. DOI: 10.1016/j.jinf.2007.09.010.
 2. Tartakovsky I.S., Sinopal'nikov A.I. [Legionellosis: the role in human infectious diseases]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2007; 3 (9): 219–233 (in Russian).
 3. Tartakovsky I.S., Gruzdeva O.A. [Legionellosis (Legionnaire's disease, Pontiac fever)]. In: Briko N.I., Onishchenko G.G., Pokrovskiy V.I., eds. [Guidelines for the Epidemiology of Infectious Diseases]. Moscow: MIA; 2019. V. 2: 477–495 (in Russian).
 4. Tartakovsky I.S., Gruzdeva O.A., Galstyan G.M., Karpova T.I. [Prevention, Diagnosis and Treatment of Legionellosis]. Moscow: MDV; 2013 (in Russian).
 5. Joseph C., Ricketts C. The epidemiology of Legionnaires disease. In: Heuner K., Swanson M., eds. *Legionella: Molecular Biology*. Norfolk: Caster Academic Press; 2008: 35–52.
 6. Hamilton K.A., Prussin A.J., Ahmed F., Haas C.N. Outbreaks of Legionnaires' disease and Pontiac fever 2006–2017. *Curr. Environ. Health Rep.* 2018; 5 (2): 263–271. DOI: 10.1007/s40572-018-0201-4.
 7. Vergis E.N., Akbas E., Yu V.L. Legionella as a cause of severe pneumonia. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 21 (4): 295–304. DOI: 10.1055/s-2000-9862.
 8. Zakharenkov I., Rachina S., Kozlov R. et al. Etiology and antibiotic resistance patterns in adults with severe community-acquired pneumonia in Russia. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (Suppl. 63): PA290.
 9. Rachina S.A., Bobylev A.A. [Atypical pathogens of community-acquired pneumonia: epidemiology, diagnosis, and treatment]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016; (2): 20–28 (in Russian).
 10. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. [Russian Respiratory Society, Interregional association on clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults]. *Pul'monologiya*. 2014; (4): 13–48. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48 (in Russian).
 11. Bartram J. et al. (eds). *Legionella and the prevention of legionellosis*. World Health Organization; 2007. Available at: https://www.who.int/water_sanitation_health/emerging/legionella.pdf
 12. Stout J.E., Yu V.L. Hospital-acquired Legionnaires' disease: new developments. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2003; 16 (4): 337–341. DOI: 10.1097/00001432-200308000-00005.
 13. Tartakovsky I.S., Gruzdeva O.A., Gabrielyan N.I. [Current aspects of nosocomial legionellosis profilaxis]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* 2010; 12 (4): 61–71 (in Russian).
 14. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Tartakovsky I.S. et al. [Guidelines on diagnosis and treatment of Legionella pneumophila serogroup 1 infection]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2009; 11 (1): 4–13 (in Russian).
 15. Tartakovsky I.S., Novokshonova I.V., Marinenko O.V. et al. [Rate and level of contamination of potentially dangerous water supply facilities in Moscow region by Legionella pneumophila]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immuno-biologii*. 2010; (6): 21–26 (in Russian).
 16. Gruzdeva O.A., Tartakovsky I.S. [Organization of prevention of legionellosis]. *Zdravoohranenie Rossijskoy Federacii*. 2011; (1): 26–28 (in Russian).
 17. Gruzdeva O.A., Tartakovsky I.S., Karpova T.I., Marinenko O.V. [Features of epidemiology and prevention methods of nosocomial legionellosis]. *Jepidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2014; 1 (74): 19–23 (in Russian).
 18. Mercante J.W., Winchell J.M. Current and emerging legionella diagnostic for laboratory and outbreak investigations. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015; 28 (1): 95–133. DOI: 10.1128/CMR.00029-14.
 19. Legionellosis – United States, 2000–2009. *Am. J. Transplant.* 2012; 12 (1): 250–253. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03938.x.
 20. Rachina S.A., Kozlov R.S., Dehnic N.N. et al. [Antibiotic therapy for severe community-acquired pneumonia in adults: a review of guidelines and clinical examples]. *Arhiv vnutrenney mediciny*. 2015; 3 (23): 63–74 (in Russian).

Received: February 21, 2020

Дифференциальная диагностика изменений в легких у пациентки с рецидивирующим течением папилломатоза гортани

Г.М.Куклина, Е.И.Шмелев, Н.Н.Макарьянц

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

Информация об авторах

Куклина Галина Михайловна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-56; e-mail: kgm74@mail.ru

Шмелев Евгений Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом дифференциальной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/000-002-1908-5601>)

Макарьянц Наталья Николаевна — д. м. н. ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения, заведующая 2-м терапевтическим отделением Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-56; e-mail: roman4000@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6390-8759>)

Резюме

Представлено клиническое наблюдение многополостной формы рака легкого у 23-летней пациентки с хронически протекающей формой папилломатоза гортани рецидивирующего течения, у которой ежегодно проводилось оперативное лечение заболевания (лазерное удаление папиллом). При ежегодном флюорографическом обследовании выявлены полостные образования в легких, проведена дифференциальная диагностика. Тактика хирургического вмешательства обусловлена редкой встречаемостью подобной патологии, отсутствием клинических проявлений и особенностями рентгенологической картины.

Ключевые слова: папилломатоз гортани, полостная форма рака легких, плоскоклеточный рак.

Для цитирования: Куклина Г.М., Шмелев Е.И., Макарьянц Н.Н. Дифференциальная диагностика изменений в легких у пациентки с рецидивирующим течением папилломатоза гортани. *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 361–364. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-361–364

Differential diagnosis of lung abnormalities in a patient with recurrent laryngeal papillomatosis

Galina M. Kuklina, Evgeniy I. Shmelev, Natalya N. Makaryants

Federal Central Research Institute of Tuberculosis: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

Author information

Galina M. Kuklina — Candidate of Medicine, senior researcher at of the Department of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Methods, Federal Central Research Institute of Tuberculosis; tel.: (499) 785-91-56; e-mail: kgm74@mail.ru

Evgeniy I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of of the Department of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Methods, Federal Central Research Institute of Tuberculosis; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/000-002-1908-5601>)

Natalia N. Makaryants, Doctor of Medicine, Leading Researcher of of the Department of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Methods, Head of the 2nd Therapeutic Department, Federal Central Research Institute of Tuberculosis; tel.: (499) 785-91-56; e-mail: roman4000@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6390-8759>)

Abstract

Clinical observation of multi-cavity lung cancer in a patient with chronic recurrent laryngeal papillomatosis in a 23-year-old patient who underwent annual surgical treatment (papillomatous laser removal) is presented. Pulmonary cavities have been detected and differential diagnosis has been carried out at the annual fluorographic examination. The tactics of surgical intervention is due to the rare occurrence of this pathology, the lack of clinical manifestations and the peculiarities of the radiological picture.

Keywords: laryngeal papillomatosis, cavity lung cancer, squamous-cell cancer.

For citation: Kuklina G.M., Shmelev E.I., Makaryants N.N. Differential diagnosis of lung abnormalities in a patient with recurrent laryngeal papillomatosis. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 361–364 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-361–364

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) — наиболее распространенная доброкачественная опухоль верхних дыхательных путей, характеризующаяся ростом папиллом в просвете гортани, трахеи и иногда — легких, приводящим к обструкции просвета дыхательных путей. Само заболевание редко приводит к летальному исходу, однако в течение многих лет пациенты нуждаются в повторных

хирургических вмешательствах по удалению папиллом и длительном противорецидивном лечении, что может обусловить значительное нарушение качества жизни [1, 2]. Доказано, что РРП вызывается повсеместно распространенным вирусом папилломы человека (ВПЧ); по данным ВОЗ, ежегодно в мире диагностируется около 2,5–3 млн случаев инфицирования ВПЧ. РРП обычно вызывается ВПЧ 6-го

и 11-го типов, другие типы вируса определяются крайне редко [3, 4]. У большинства больных развивается папилломатоз гортани, первым симптомом которого служит постепенно усиливающаяся, вплоть до афонии, охриплость с дальнейшим постепенно усиливающимся стенозом [3, 5]. Распространению папиллом в нижележащие отделы дыхательных путей могут способствовать высокая активность процесса, частые хирургические вмешательства, длительность заболевания, однако основной причиной папилломатоза трахеи, бронхов и легких является трахеотомия (> 90 % канюленосителей). Папилломатоз легких — самая редкая форма респираторного папилломатоза, в мировой литературе описано лишь несколько десятков таких случаев [6]. Наиболее часто встречаются следующие осложнения респираторного папилломатоза:

- плоскоклеточный рак;
- вторичная инфекция;
- обструкция дыхательных путей — ателектаз, постобструктивная пневмония.

Известно, что даже при относительно благоприятном течении заболевания сохраняется длительное, возможно пожизненное персистирирование вируса, что может в будущем, возможно через десятки лет, вызвать развитие рецидива опухоли под воздействием каких-либо провоцирующих факторов [7].

Каверна как первое проявление периферического рака легкого наблюдается примерно у 2–3 % боль-

ных [8], хотя участки деструкции в опухолевых узлах встречаются значительно чаще — от 10 [3] до 10–25 % [8] случаев.

Редкость патологии, отсутствие клинических проявлений, особенности рентгенологической картины определили в дальнейшем тактику хирургического вмешательства и стали основанием для описания собственного наблюдения многополостной формы рака легкого у пациентки с хронически текущей формой папилломатоза гортани.

Пациентка Л. 23 лет поступила в Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ФГБНУ «ЦНИИТ») 27.01.20 в удовлетворительном состоянии с жалобами на осиплость голоса, редкий кашель с отделением небольшого количества слизистой мокроты, эпизодически возникающие боли в коленных суставах. Из анамнеза известно, что пациентка с 12-месячного возраста страдает папилломатозом гортани и трахеи. С этого возраста ей ежегодно проводится оперативное лечение заболевания (лазерное удаление папиллом). В послеоперационном периоде пациентка получала антибактериальную, противогрибковую, гормональную терапию, терапию противовирусными препаратами (панавир, циклоферон, изопринозин). В возрасте 5 лет установлена трахеостомия, удалена в возрасте 8 лет. Последнее оперативное вмешательство (лазерное удаление папиллом) проведено 23.10.19. Также в анамнезе указание на поликистоз яичников, в связи с чем получала гормональную терапию гестагенами. Ежегодно проводилась флюорография органов грудной клетки (ОГК) — патологии не выявлено (со слов пациентки), однако на предоставленной флюорограмме от 02.07.18 определяются полостные образования в зонах правого и левого корней легких (рис. 1).

При флюорографии ОГК от 15.07.19 в зоне правого корня легкого впервые выявлено образование с неровными контурами (рис. 2). На компьютерной томограмме (КТ) ОГК от 27.08.19 — картина полостных образований в легких. Пациентка направлена в противотуберкулезный диспансер по месту жительства, при обследовании проба Манту — папула 20 мм, Диаскинтест — отрицательный. Иммуноферментный анализ на токсокароз, описторхоз, трихинеллез, эхинококкоз, аскаридоз от 17.09.19 — отрицательный. 13.11.19 и 30.11.19 пациентке проведена фибробронхоскопия с биопсией С6 справа, где гистологически определялась стенка бронха с острым расстройством кровообращения. На КТ ОГК от 18.12.19 отчетливой динамики не обнаружено (рис. 3).

При госпитализации в ФГБНУ «ЦНИИТ» в рамках визуального обследования отмечалась гиперемия зева. Кожа и слизистые оболочки чистые, обычной влажности и окраски. Отеков нет. Суставы не изменены, без отеков, при пальпации безболезненны. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, проводится во все отделы легких. Частота дыхательных движений — 16 в минуту, сатурация артериальной крови кислородом (SaO₂) — 98 %. Тоны сердца звучные, ритмичные. Частота сердечных сокращений — 78 в минуту. Артериальное давление — 110 / 75 мм. рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги.



Рис. 1. Флюорограмма органов грудной клетки от 02.07.18
Figure 1. Chest fluorogram from 02.07.18



Рис. 2. Флюорограмма органов грудной клетки от 15.07.19
Figure 2. Chest fluorogram from 15.07.19

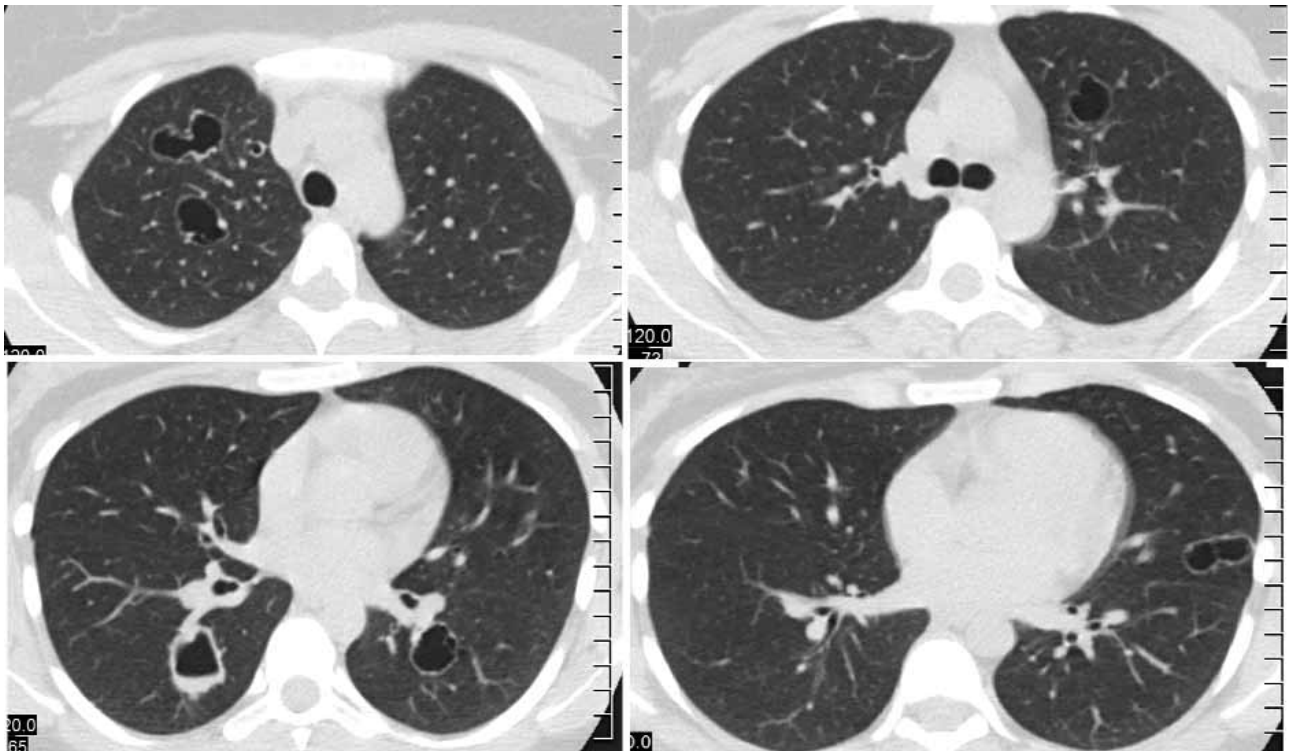


Рис. 3. Компьютерная томограмма органов грудной клетки от 18.12.19
Figure 3. Computer tomography of chest organs from 18.12.19

Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. В гемограмме отмечалось повышение скорости оседания эритроцитов до 20 мм / ч. Общий анализ мочи, биохимические показатели крови, коагулограмма, данные спирографии (жизненная емкость легких — 100 %, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — 92 %, индекс Тиффно — 0,81 %) — в норме. На электрокардиограмме изменений не зарегистрировано.

Для выявления степени стеноза гортани пациентке проведена обзорная бронхоскопия 11.02.20. Обнаружено, что подскладочный отдел гортани умеренно деформирован в переднезаднем направлении за счет рубцов (после эндоскопического удаления папиллом), на правой стенке определяется локальный участок шероховатой слизистой розового цвета размером до 12–15 мм. Трахея до уровня II межхрящевого промежутка незначительно деформирована за счет рубцов без сужения просвета. Дистальнее трахея свободна, карина острая подвижная, отделяемого нет. Устья бронхов I–V порядка открыты, не деформированы, шпоры их острые, подвижные при дыхании и кашле. Слизистая видимых бронхов бледно-розовая, сосудистый рисунок прослеживается. Секрет скудный, слизистый, жидкий.

Таким образом, данных за трахеобронхиальный папилломатоз не получено. С учетом папилломатоза гортани в анамнезе дифференциальная диагностика проводилась с папилломатозом легких, лимфангиолейомиоматозом, учитывая наличие поликистоза яичников, гранулематозным полиангиитом, учитывая характерную рентгенологическую картину по данным КТ ОГК (множественные полостные образования в легких), а также кавернозной формой туберкулеза вследствие положительной пробы Манту.

С целью верификации диагноза пациентке 13.02.20 выполнена видеоассистированная торакоскопия (ВАТС) справа, комбинированная резекция легкого (атипичная резекция С6 с прецизионным удалением очага с С2 легкого). В операционном материале кислотоустойчивые микобактерии туберкулеза, ДНК микобактерий туберкулеза, неспецифическая флора, а также вирус папилломы человека не обнаружены. Цитологически определялись разрозненно лежащие клетки, небольшие группы и комплексы клеток плоскоклеточного рака с признаками ороговения. Гистологически отмечалась легочная паренхима с обширными разрастаниями комплексов опухолевых клеток, соответствующих плоскоклеточному раку. Бронхолегочная ткань — с разрастанием комплексов плоскоклеточного рака, местами с признаками распа-

да, некротическими изменениями и лейкоцитарной инфильтрацией. Обнаружены опухолевые тромбы в просвете сосудов.

Установлен клинический диагноз — плоскоклеточный рак легких. Состояние после ВАТС справа, комбинированной резекции легкого (атипичная резекция С6 с прецизионным удалением очага с С2 легкого) от 13.02.20. Сопутствующий диагноз — рецидивирующий хронический папилломатоз гортани. Состояние после многократных оперативных вмешательств на гортани. Рубец передней комиссуры гортани. Дисфония. Поликистоз яичников.

Для дальнейшего наблюдения и лечения пациентка направлена в онкодиспансер по месту жительства.

В данном случае в анамнезе нет данных о наличии папилломатоза у матери пациентки. Однако с учетом того, что дебют данного заболевания выявлен в 12-месячном возрасте, следует предположить, что заражение было внутриутробным или при прохождении плода через родовые пути (вертикально). Как правило, папилломатоз является «предраковым» состоянием и в данном случае было бы логично предполагать, что рак легких явился исходом длительно текущего папилломатоза легких. Однако в результате проведенного исследования не получено доказательств в пользу папилломатоза легких (вирус папилломы человека в операционном материале не обнаружен, гистологически определяются изменения, характерные только для рака легких), что свидетельствует об изначальном появлении онкологического процесса в легких у данной пациентки.

Заключение

На клиническом примере показан редкий случай наличия многополостной двусторонней формы рака легких у пациентки с хроническим папилломатозом гортани.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

на: https://www.studmed.ru/trahtenberg-ah-chissov-vi-klinicheskaya-onkopulmonologiya_24a5c4219de.html. [Дата обращения: 10.04.2020].

Поступила 29.04.20

Литература

1. Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P. et al. Introduction to the 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. *J. Thorac. Oncol.* 2015; 10 (9): 1240–1242. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000663.
2. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Стрыгина Ю.В., Погосова И.Е. Рецидивирующий респираторный папилломатоз: современное состояние проблемы. *Вестник оториноларингологии.* 2009; (4): 66–71.
3. Коровкина Е.С., Магаршак О.О. Рецидивирующий папилломатоз трахеи в сочетании с бронхиальной астмой. *Терапевтический архив.* 2016; 88 (3): 84–88. DOI: 10.17116/terarkh201688384-88.
4. Барышев В.В., Андреев В.Г., Попучиев В.В., Ежов С.В. Современные аспекты изучения респираторного папилломатоза. Часть I. Этиология, патогенез, диагностика. *Сибирский онкологический журнал.* 2009; (5): 67–72.
5. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Стеклов А.М., Стрыгина Ю.В. Распространенные ошибки диагностики и лечения детей, страдающих рецидивирующим респираторным папилломатозом. *Российская оториноларингология.* 2011; 3 (52): 142–146.
6. Солдатский Ю.Л. Рецидивирующий респираторный папилломатоз. *Вопросы современной педиатрии.* 2007; 6 (1): 69–75.
7. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: позиции доказательной медицины. Обзор клинических рекомендаций. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (2): 107–117. DOI: 10.15690/vsp.v16i2.1711.
8. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.: ГЭОТАР Медицина; 2000. Доступно

References

1. Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P. et al. Introduction to the 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. *J. Thorac. Oncol.* 2015; 10 (9): 1240–1242. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000663.
2. Soldatskiy Yu.L., Onufrieva E.K., Strygina Yu.V., Pogossova I.E. Recurrent respiratory papillomatosis: update review. *Vestnik otorinolaringologii.* 2009; (4): 66–71 (in Russian).
3. Korovkina E.S., Magarshak O.O. Recurrent tracheal papillomatosis concurrent with asthma. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2016; 88 (3): 84–88. DOI: 10.17116/terarkh201688384-88 (in Russian).
4. Baryshev V.V., Andreev V.G., Popuchiev V.V., Ezhov S.V. [Modern aspects of the study of respiratory papillomatosis. Part I. Etiology, pathogenesis, diagnosis]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal.* 2009; (5): 67–72 (in Russian).
5. Soldatskiy Yu.L., Onufrieva E.K., Steklov A.M., Strygina Yu.V. [Common diagnostic and treatment errors in children suffering from recurrent respiratory papillomatosis]. *Rossiyskaya otorinolaringologiya.* 2011; 3 (52): 142–146 (in Russian).
6. Soldatskiy Yu.L. [Recurrent respiratory papillomatosis]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2007; 6 (1): 69–75 (in Russian).
7. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K. et al. [Vaccinal prevention of the diseases caused by human papillomavirus: evidence-based medicine. Review of clinical guidelines]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2017; 16 (2): 107–117. DOI: 10.15690/vsp.v16i2.1711 (in Russian).
8. Trakhtenberg A.Kh., Chissov V.I. [Clinical pulmonary oncology]. Moscow: GEOTAR Meditsina; 2000. Available at: https://www.studmed.ru/trahtenberg-ah-chissov-vi-klinicheskaya-onkopulmonologiya_24a5c4219de.html [Accessed: April 10, 2020] (in Russian).

Received: April 29, 2020

Памяти Валентины Борисовны Гervазиевой

Memories of Valentina B. Gervazieva



Глубокоуважаемые коллеги!

С прискорбием сообщаем, что 18 мая 2020 г. на 81-м году жизни ушла из жизни доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующая лабораторией аллергодиагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова» Валентина Борисовна Гervазиева — ученый, близкий друг и учитель, имя которой так дорого многим ее ученикам и коллегам. Это невосполнимая, колоссальная утрата для учеников и родных.

Валентина Борисовна, посвятившая науке и институту всю свою жизнь, являла собой пример настоящего ученого, поднимала критерии человеческих качеств на высочайшую планку, была искреннее любящем наставником и учителем с большой буквы; поражала масштабами своей личности, глубиной знаний, интуиции и была не только прекрасным ученым, но и человеком невероятно красивой души. Она старалась каждому дать совет, помочь, утешить, выслушать...

Обладая колоссальной мудростью, необъятной глубиной души и ума, умением сопереживать, Валентина Борисовна умела согреть каждое сердце, не только поддержать, но и строго критиковать, быть и строгой, и требовательной, но все, что она делала, было исполнено огромной теплотой и любовью. Она

выковывала, наставляла, учила трудиться, работать над собой, расти, была уникальным в самом широком смысле.

Военное детство и послевоенная юность в Черновцах, первые шаги молодого врача на Востоке Украины сформировали твердый характер и стремление постигать непостижимое, добиваться поставленных целей, отстаивать свои убеждения.

В 1962 г. Валентина Борисовна закончила лечебный факультет Черновицкого медицинского института, получив фундаментальные знания, приобрела важнейший опыт врачебной работы, но твердо решила связать свою дальнейшую судьбу с наукой. Поступила в аспирантуру, работала в новой, тогда только сформированной аллергологической лаборатории Академии медицинских наук СССР, и именно там происходило ее становление как ученого — аллерголога, иммунолога, неординарно мыслящего эрудита. Научным руководителем Валентины Борисовны был выдающийся ученый, основоположник аллергологии в СССР А.Д.Адо, являвшийся примером и учителем, которого Валентина Борисовна с благодарностью и теплотой вспоминала всю свою жизнь.

В 1968 г. Валентина Борисовна защитила кандидатскую, в 1984 г. — докторскую диссертацию. В ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова» Валентина Борисовна проработала более 50 лет; в 1989 г. она создала и возглавила лабораторию аллергодиагностики, оставаясь ее бессменным руководителем. Валентина Борисовна опубликовала более 300 научных работ, но главное ее достижение как ученого — это ее многочисленные ученики: под ее руководством защищены более 30 кандидатских и докторских диссертаций, несколько лабораторий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова» возглавляют ее ученики, выпускники научной школы аллергологов работают практически во всех регионах нашей страны и за рубежом.

Научные достижения Валентины Борисовны, ее эрудиция, академический склад ума, образ мысли позволяли ей общаться с учеными всего мира — она была приглашена в Университет Джексонавилля (Флорида, США), где успешно реализовала научные проекты с зарубежными коллегами, сотрудничала с Академией наук Болгарии. Многие ученики Валентины Борисовны теперь являются успешными

учеными, профессорами, работают в известных университетах США, Швеции.

За вклад в развитие медицинской науки и практику здравоохранения Валентина Борисовна награждена знаком «Отличник здравоохранения», медалями «Ветеран труда», «В память 850-летия Москвы», Почетной грамотой Российской академии медицинских наук. За многолетнюю плодотворную деятельность награждена памятными медалями И.И.Мечникова в честь 90-летия и 100-летия ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова».

Она всегда находила время, умела ободрить, каждому дать нужный совет, никогда не жалела себя.

Ведущий ученый в области отечественной аллергологии, оставив на втором плане карьеру врача-клинициста и отдав всю свою жизнь и силы фундаментальной науке и своей лаборатории, Валентина Борисовна не только внесла огромный научный вклад, она служила людям, своим ученикам — всем, кто нуждался в ее совете, умной, глубокой беседе.

Она умела тонко иронизировать и не унывать, много трудиться и радоваться, прекрасно разбиралась в искусстве, очень любила красивую музыку и кинематограф.

Обладая уникальной эрудицией, глубокими знаниями, научной интуицией, все свои таланты Валентина Борисовна реализовала в полной мере. Ей было дано то, что дается очень и очень немногим — стать примером, учителем, и главное — оставить глубочайший след в сердцах учеников, всех, кто с ней соприкасался, обращался за помощью и советом. Рядом с ней было очень светло и тепло... В наше равнодушное время ускорений людей с такой огромной, любящей, строгой душой очень мало. Без нее наш мир изменится — станет меньше света.

Нам остается очень непростая доля — продолжать жить и упорно трудиться уже без нее, понимая, какая ответственность лежит на всех нас — быть достойными памяти наших великих учителей... Вечная память! Упокой Господи в блаженных селениях душу рабы Твоей.

30 лет научно-клиническому отделу муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»

С.И.Куцев, Е.И.Кондратьева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»:
115478, Москва, ул. Москворечье, 1

Информация об авторах

Куцев Сергей Иванович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Российской Федерации по медицинской генетике, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (965) 264-32-72; e-mail: kutsev@mail.ru

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»; тел.: (495) 587-33-66; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Резюме

В 2020-м году научно-клинический отдел муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» отмечает 30-летие начала своей деятельности. В статье продемонстрированы основные достижения по организации медицинской помощи больным муковисцидозом в России.

Для цитирования: Куцев С.И., Кондратьева Е.И. 30 лет научно-клиническому отделу муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова». *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 367–374. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-367-374

30 years of Research and Clinical Department of Cystic Fibrosis of the Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center

Sergey I. Kutsev, Elena I. Kondrat'eva

Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science: ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1115478, Russia

Author information

Sergey I. Kutsev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Science, Director of Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: kutsev@mail.ru

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; tel.: (495) 587-33-66; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Abstract

In 2020, the Research and Clinical Department of Cystic Fibrosis of the Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science celebrates 30th anniversary from the start of its activities. The article demonstrates the main achievements in the organization of medical care for patients with cystic fibrosis in Russia.

For citation: Kutsev S.I., Kondrat'eva E.I. 30 years of Research and Clinical Department of Cystic Fibrosis of the Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 367–374 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-367-374

В 1990 г. при Институте медицинской генетики по инициативе и при непосредственном участии академика Е.К.Гинтера организован научно-клинический отдел муковисцидоза (МВ). Первым руководителем вплоть до 2015 г. являлся заслуженный деятель науки Российской Федерации профессор Н.И.Капранов, с 2015 г. — профессор Е.И.Кондратьева. Изначально отдел сформирован из научных сотрудников (Н.Ю.Каширская, О.И.Симонова, Д.М.Моин) и врачей-педиатров (Л.А.Шабалова, А.Ю.Воронкова, А.К.Углицких). Основными направлениями научной деятельности отдела в эти годы являлись проблемы обменных процессов, пищеварения, состояния печени, заместительной ферментной тера-

пии при МВ (профессор Н.Ю.Каширская, к. м. н. Т.Ю.Капустина), микрофлоры дыхательных путей и антибактериальной терапии (к. м. н. Л.А.Шабалова, к. м. н. С.В.Поликарпова, к. м. н. С.Ю.Семькин, профессор С.С.Постников), кинезитерапия при МВ (профессор О.И.Симонова), процессы воспаления (профессор А.Л.Пухальский, к. м. н. Г.В.Шмарина) [1].

Молекулярно-диагностические исследования выполнялись под руководством академика Е.К.Гинтера. Исследования проводились совместно с лабораторией эпидемиологической генетики (профессор Р.А.Зинченко, д. б. н. Н.В.Петрова) и лабораторией ДНК-диагностики (профессор А.В.Поляков). По

¹ Петрова Н.В. Молекулярно-генетические и клинико-генотипические особенности муковисцидоза в российских популяциях: Дисс. ... д-ра биол. наук. М.; 2009.

результатам исследований установлено, что структура генетических вариантов гена *CFTR* в России отличается от такового у лиц, проживающих в странах европейского и американских континентов¹. При этом требовались исследования, касающиеся распространённости новых, ранее не описанных патогенных вариантов в разных регионах и среди разных национальностей Российской Федерации.

Благодаря продуктивной работе научно-клинического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» (ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П.Бочкова») постепенно повысился средний возраст жизни пациентов с МВ. Увеличилось число больных, передаваемых под наблюдение пульмонологом, терапевтам (московская группа под руководством академика А.Г.Чучалина — Е.Л.Амелина, В.А.Самойленко, М.В.Самсонова, А.Л.Черняев, А.В.Черняк, С.Н.Авдеев, С.А.Красовский; группа терапевтов из Санкт-Петербурга — профессор Т.Е.Гембицкая, А.Г.Черменский). Увеличение продолжительности жизни больных МВ, повышение качества жизни диктовало необходимость взаимодействия с эндокринологами, гастроэнтерологами, акушерами-гинекологами, репродуктологами, трансплантологами, микробиологами. Результатом совместной работы специалистов разного профиля стала фундаментальная монография, посвященная муковисцидозу [1].

Первый Национальный конгресс по МВ, ставший с тех пор традиционным, организован по инициативе профессора Н.И.Капранова (1995). Постоянно проходят всероссийские школы МВ, региональные конференции.

С 2011 г. в отделе разрабатываются новые направления в исследовании МВ и продолжают традиционные.

Неонатальный скрининг – внедрение и оценка его влияния на течение муковисцидоза

При участии сотрудников отдела в 2006 г. разработан пилотный проект неонатального скрининга на МВ и предложен его алгоритм, отработаны механизмы взаимодействия на каждом этапе. Впервые в Российской Федерации оценка эффективности скрининга в краткосрочном исследовании проведена З.А.Кусовой под руководством профессора Н.Ю.Каширской, Н.В.Петровой². По истечении 10 лет от начала внедрения скрининга организовано исследование по анализу его эффективности. Показано, что дети 6–9 лет, у которых проведен скрининг, значительно отличались по таким основным показателям, как функция легких, физическое развитие, объем терапии, от детей той же возрастной группы, выявленной по клиническим проявлениям до внедрения скрининга (к. м. н. В.Д.Шерман, профессор Е.И.Кондратьева) [2].

Эпидемиологические особенности и состояние здоровья пациентов с муковисцидозом

Благодаря созданию силами отдела диагностических критериев и лечебных стандартов, организации региональных центров МВ, обучению специалистов, увеличилось число больных, выросла доля взрослых пациентов, что диктовало необходимость создания национального регистра. Регистр больных МВ в Российской Федерации создан в 2011 г. сотрудниками отдела (Н.Ю.Каширская, Е.И.Кондратьева, А.Ю.Воронкова) совместно со специалистами Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства (Е.Л.Амелина, С.А.Красовский, А.В.Черняк) во главе с профессором Н.И.Капрановым и академиком А.Г.Чучалиным. Данные Регистра с момента его основания вошли в Европейский регистр (<http://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro>). В 2020 г. опубликован 8-й выпуск Регистра [3]. Число внесенных в Регистр пациентов увеличилось с 1 026 до 3 142, число регионов Российской Федерации — участников регистра — с 16 до 81 [3, 4]. Средний возраст установления диагноза снизился с 1,0 до 0,5 года, увеличилось число лиц, выявленных по неонатальному скринингу, — с 28,8 % в 2011 г. до 48,2 % — в 2018 г. Число пациентов, инфицированных *MSSA*, *MRSA*, *P. aeruginosa*, не изменилось. С 7,0 % в 2011 г. до 5,8 % в 2018 г. уменьшилось число пациентов с *Burkholderia cepacia complex*; нетуберкулезными микобактериями — с 1,6 до 0,9 %, неферментирующей флорой — с 13,4 до 8,9 %. Положительная динамика отмечена в снижении числа лиц с остеопорозом — с 14,5 до 6,9 %, МВ-ассоциированным сахарным диабетом — с 3,2 до 2,7 %, электролитными нарушениями — с 4 до 2,9 %, легочными кровотечениями — с 2,6 до 0,9 %, пневмотораксом — с 1,5 до 0,5 %. При этом с 15 до 28,3 % увеличилось число пациентов с назальными полипами и аллергическим бронхолегочным аспергиллезом — с 1,3 до 2 %. За прошедший период произошли изменения в терапии — число пациентов, применяющих гипертонический раствор NaCl, увеличилось с 8,7 до 67,6 %, снизилась частота применения глюкокортикостероидов: системных — с 8,3 до 3,7 %, ингаляционных — с 26,8 до 14,9 %, с 6,2 до 4,8 % уменьшилось число кислородозависимых больных. Медиана ожидаемой продолжительности жизни для родившихся в 2014–2018 гг. составляет 33,8 (30,6–37,2) года.

Специалистами отдела совместно с региональными центрами МВ проводятся анализ состояния здоровья в федеральных округах [5–7] и регионах [8, 9], сравнение с регистрами других государств [10] с учетом возраста [11]. Изучаются клинико-генетические характеристики и исходы проявлений и осложнений при МВ — цирроз печени [12], мекониевый илеус [13], полипоз носа [14], аллергический бронхолегочный аспергиллез.

² Кусова З.А. Эффективность программы массового обследования новорожденных на муковисцидоз: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2011.

По результатам исследований показано, что Регистр является инструментом планирования организационных и терапевтических мероприятий, в рамках которых выявляется динамика показателей здоровья пациентов с МВ, недостатки при оказании медицинской помощи.

Молекулярно-генетические и клинико-генотипические особенности муковисцидоза

С внедрением в стране в 2016 г. алгоритма молекулярно-генетической диагностики [15] с применением методов секвенирования и MLPA предметом исследований отдела стали редкие генетические варианты гена *CFTR* [16, 17]. Если в 2011 г. охват генетическим исследованием по данным регистра составил 949 (91,8 %) больных, то в 2018 г. — уже 2 964 (94,3 %). Общая суммарная частота идентифицированных аллелей в 2018 г. составила 89,3 % (80,0 % — в 2011 г.).

Два варианта нуклеотидной последовательности гена *CFTR* определены у 82,4 % (69,1 % — в 2011 г.) пациентов, которым проводилось исследование в 2018 г., 1 — у 14,0 %, ни одного генетического варианта не удалось выявить у 3,7 % больных (в 2011 г. 1 — у 21,4 %, ни одного патогенного варианта — у 9,5 %). Всего в 2018 г. выявлено 210 генетических вариантов (в 2011 г. — у 73), 99 из них — неоднократно [3, 4]. Совместно с лабораторией генетической эпидемиологии проводится изучение генетических вариантов гена *CFTR* у представителей разных национальностей [3, 18].

Постоянно накапливаются знания по изучению генетических особенностей МВ в Российской Федерации, изучены патогенные варианты L138ins (с.413_415dupTAC, p.Leu138dup), комплексный аллель S466X-R1070Q (с.[1397C>G; 3209C>A], p.Ser466X; p.Arg1070Gln), E92K (с.274G>A, p.Glu92Lys), 3272–16T>A (с.3140–16T>A), R334W (с.1000C>T, p.Arg334Trp), крупные перестройки CFTRdele12,13del16, CFTRdele19–22(17a–19), CFTRdele8(7*), CFTRdele2–8(2–7*), не описанные в международных базах [19–21]. Впервые в 2020 г. описаны генетические варианты D579Y (с.1735G>T, p.Asp579Tyr), с.831G>A (p.Trp277X), с.1083G>A (p.Trp361X), с.3139G>A (p.Gly1047Ser), с.4298A>G (p.Glu1433Gly), с.3325delA (p.Ile1109SerfsX12), с.451delC (p.Gln151ArgfsX2), с.2619+1G>A, с.743+2T>A, с.252T>A (p.Tyr84X), CFTRdele12,13del16, CFTRdele19–22(17a–19), CFTRdel4–8(4–7); del10–11(9–10).

Внедрение инновационных методов персонализированной диагностики и терапии муковисцидоза

Особое внимание уделяется функциональным методам исследования хлорного канала. Впервые в Российской Федерации профессором Е.И.Кондратьевой с коллегами освоен и внедрен в практику метод определения разности кишечных потенциалов (ОРКП), при помощи которого определяется функциональная активность ионных каналов, в т. ч. хлорных, на мембранах эпителиальных клеток ректальных биоптатов,

полученных от пациента в ответ на введение стимуляторов [16]. Обследованы 48 человек, у 10 из них ошибочно диагностированный диагноз МВ снят. Разработаны референсные группы здоровых добровольцев и пациентов с МВ с панкреатической недостаточностью. При помощи метода ОРКП описаны редкие генетические варианты (с.831G>A (p.Trp277X), с.1083G>A (p.Trp361X), с.1735G>T (p.Asp579Tyr)), ранее не описанные в международных базах данных, и варианты, характерные для Российской Федерации (E92K (с.274G>A, p.Glu92Lys), 3272–16T>A (с.3140–16T>A), R334W (с.1000C>T, p.Arg334Trp) [17]. При использовании данного метода показано восстановление функции CFTR-канала у пациентов, получающих таргетную терапию CFTR [22]. Специалистам отдела принадлежит приоритет опыта применения CFTR-модуляторов в Российской Федерации среди детей (ивакафтор / тезакафтор; элексакафтор / ивакафтор / тезакафтор).

В настоящее время изучается комплексная программа редких генетических вариантов гена *CFTR* или вариантов с неопределенным классом с использованием форсколинового теста на кишечных органоидах (заведующий лабораторией стволовых клеток — профессор Д.В.Гольдштейн, сотрудники — А.С.Ефремова, Т.Б.Бухарова, Н.В.Булатенко) и проведение РНК-анализа паттернов сплайсинга ряда генетических вариантов гена *CFTR* (заведующий лабораторией функциональной геномики — к. б. н. М.Ю.Скоблов).

Благодаря работе совместно с лабораторией стволовых клеток в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П.Бочкова» создан криобанк кишечных органоидов с распространенными и уникальными генетическими вариантами CFTR. Получены стабильные культуры кишечных органоидов от 21 пациента с подтвержденным диагнозом муковисцидоз, диагнозом, требующим уточнения, и подозрением на заболевание. У каждого пациента проведены исследования по оценке функции CFTR и эффективности CFTR-модуляторов с использованием форсколинового теста. Полученные результаты могут стать основанием для персонализированного назначения таргетной терапии [22].

Изучение нутритивного статуса пациентов с муковисцидозом. Оптимизация диеты, ферментной терапии и витаминотерапии

По результатам выдающейся работы Н.Ю.Каширской (1995) показана эффективность использования высокоактивных микрогранулированных панкреатических ферментов. По данным исследований, проведенных с 2011 г. до настоящего времени, продемонстрировано, что дети, особенно подростки, не достигают целевых критериев индекса массы тела [3]. Нутритивные нарушения встречаются у 57 % детей с МВ, отмечаются возрастная динамика, гендерные различия и критические периоды снижения индекса массы тела. Показано, что функция внешнего дыхания определяется в т. ч. нутритивным ста-

тусом [23]. Сотрудниками отдела МВ создана и апробирована в ряде региональных центров программа «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе» (№ 2016660762) [24]. Установлено, что дефицит энергетической ценности макронутриентов, преобладание доли липидов при уменьшении доли белка и углеводов в рационе питания, недостаточная эффективность эмпирического метода расчета панкреатина оказывают негативное влияние на состояние здоровья пациентов. При включении в комплексное лечение алгоритма индивидуализированной коррекции диеты и заместительной ферментной терапии улучшаются нутритивный статус и функция легких [25, 26].

В 3 российских регионах изучалась проблема дефицита и недостаточности витамина D при МВ. Показано, что при МВ дефицит витамина D обусловлен как экзогенными факторами (место проживания, время года, возраст, пол, терапия), так и генетическими (полиморфными вариантами (с.1206T>C (A>G), с.152T>C и с.1174+283G>A) гена VDR) [27, 28].

Изучение микробиологического статуса пациентов с муковисцидозом и подбор рациональной антибактериальной терапии

Продолжается работа по изучению микробиологической характеристики патогенов дыхательного тракта совместно с сотрудниками отдела нозокомиальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» (ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи») (профессор И.А.Шагинян, М.Ю.Чернуха), начатая профессором Н.И.Капрановым. Впервые изучены российские генотипы *Burkholderia cepacia complex*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. При этом показано, что их персистенция связана как с внутрибольничным заражением, так и с персистенцией в окружающей среде [29, 30]. Начаты исследования микробиоты дыхательного тракта методами секвенирования (лаборатория анализа геномов ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи» заведующая лабораторией — к. б. н. О.Л.Воронина) [31].

В 2016 г. создана «Программа для контроля микробиологического пейзажа дыхательных путей больных муковисцидозом в Российской Федерации и чувствительности к антибактериальным препаратам» (№ 2018660899). Впервые в Российской Федерации проведен мониторинг видового состава микрофлоры дыхательного тракта и резистентности к антибактериальным препаратам у больных МВ (9 774 образца и 16 703 штаммов микроорганизмов) за периоды наблюдения 2000–2015 гг. (С.В.Поли-

карпова, Е.И.Кондратьева) [32] и 2015–2019 гг. (А.Ю.Воронкова, М.Ю.Чернуха).

Фармакогенетика и кинетика антибактериальных препаратов

Изучается влияние полиморфизма генов 1-й и 2-й фазы биотрансформации ксенобиотиков на эффективность антибактериальной терапии и риск развития нежелательных побочных реакций у детей с МВ [33]. По результатам исследования показано, что индивидуальные различия в процессах биотрансформации у пациентов с МВ определяют склонность к грамотрицательной инфекции у быстрых метаболитов, что оказывает существенное влияние на функцию легких, частоту бронхолегочных обострений, при которых требуется проведение внутривенной антибактериальной терапии [33]. Изучены особенности фармакокинетики препаратов (ципрофлоксацин — при *P. aeruginosa*, амоксициллин / клавулановая кислота — при *S. aureus*). Показаны возрастные особенности фармакокинетики, зависимость от вида метаболитов [33, 34]. Данные результаты отмечены первыми премиями на 41-м и 42-м Европейском конгрессе по МВ.

Хроническое воспаление при муковисцидозе

В настоящее время работа по изучению хронического воспаления при МВ (цитокины, металлопротеиназы, ВкДНК, ДНКазы), эффективности и безопасности противовоспалительных средств при хронической инфекции ведется совместно с лабораторией молекулярной биологии (д. б. н. С.В.Костюк) [35]. В 2020 г. стартовало исследование «Изменения комплекса рибосомных генов человека в процессе ускоренного старения на примере МВ».

Организация медицинской помощи пациентам с муковисцидозом

Оценка фармакологических и экономических затрат при МВ в Российской Федерации началась в 2005–2006 гг. Исследования продолжились с учетом новых стандартов терапии и реабилитации. В 2020 г. проведена работа по формированию моделей пациентов и определению затрат на медикаментозную терапию и нутритивную поддержку детям с МВ, на основе которой разработаны методические рекомендации «Модели стоимости терапии муковисцидоза в детском возрасте» (под ред. Е.И.Кондратьевой, Е.Г.Фурмана, В.С.Шадриной, 2020).

Опыт работы отделения показал, что лечение в амбулаторных условиях имеет психологические, медицинские преимущества и экономический эффект³. В 2019 г. сотрудниками отдела инициировано многоцентровое исследование с проведением хронометража рабочего времени врачей-специалистов при

³ Блистинова З.А. Клиническое значение стационарозамещающих технологий при лечении реабилитации и медико-социальной адаптации больных муковисцидозом: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2002.



Рисунок. Сотрудники научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» (2019): на первом плане (слева направо) — менеджер Регистра больных муковисцидозом Российской Федерации М.А.Старинова; руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» (1990–2015) Н.И.Капранов; руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» с 2015 г. по настоящее время Е.И.Кондратьева; ведущие научные сотрудники А.Ю.Воронкова, В.Д.Шерман; на втором плане (слева направо) — научные сотрудники Е.К.Жекайте, Т.Ю.Максимычева, Ю.Л.Мельяновская, старшие научные сотрудники С.А.Красовский, А.Э.Зодьбинова, В.С.Никонова

Figure. Employees of the Research and Clinical Department of Cystic Fibrosis of the Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center (2019): in the foreground (from left to right) — Manager of the Russian Cystic Fibrosis Registry M.A.Starinova; Head of the Scientific-clinical Department of Cystic Fibrosis of FSBSI named after Academician N.P.Bochkov (1990 — 2015) N.I.Kapranov; Head of the Scientific-clinical Department of Cystic Fibrosis of FSBSI named after Academician N.P.Bochkov; From 2015 to present E.I.Kondratyeva; Leading researchers A.Yu. Voronkova, V.D. Sherman; in the background, from left to right — research assistants E.K.Zhekaite, T.Yu.Maksimychyeva, Yu.L.Mel'yanovskaya, senior researchers S.A.Krasovskii, A.E.Zod'binova, V.S.Nikonova

консультировании пациентов с МВ в амбулаторных условиях совместно с сотрудниками отделения нормирования труда медицинских работников Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующая — профессор М.А.Иванова). Благодаря полученным результатам разрабатываются нормативные документы, регламентирующие работу врачей-специалистов при оказании амбулаторной помощи пациентам.

За период работы научно-клинического отдела муковисцидоза защищены 22 кандидатские и 10 докторских диссертаций, подготовлены 10 монографий,

клинические рекомендации (2016, 2019, 2020), Национальный консенсус (2016, 2019), более 300 статей.

Знаменательная дата — 30-летие научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медикогенетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» — является показательной вехой в организации медицинской помощи пациентам с МВ в нашей стране. В содружестве с Федеральным государственным бюджетным учреждением «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства и другими научными, образовательными и медицинскими учреждениями отдел вступает в эру персонализированной диагностики и терапии МВ.

Литература

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2014.
- Sherman V., Kondratyeva E., Kashirskaya N. et al. New-born screening for cystic fibrosis in Russia: a catalyst for improved care. *Int. J. Neonatal Screen*. 2020; 6 (2): 34. DOI: 10.3390/ijns6020034.
- Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. М.: Медпрактика-М; 2020.
- Капранов Н.И., Чучалин А.Г., Красовский С.А. и др. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2011 год. *Пульмонология*. 2014 (Прил.).
- Назаренко Л.П., Кондакова Ю.А., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом Сибирского федерального округа Российской Федерации. 2017 год. М.: Медпрактика-М; 2019.
- Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Красовский С.А. и др. Характеристика больных муковисцидозом Центрального федерального округа Российской Федерации. *Медицинская генетика*. 2020; 19 (1): 24–37. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.01.24-37.
- Шадрина В.В., Кондратьева Е.И., Фурман Е.Г. и др. Основная клиничко-лабораторная и генетическая характеристика пациентов с муковисцидозом, проживающих на территории Пермского края, других регионов

- Приволжского федерального округа и Центрального федерального округа России. *Пермский медицинский журнал*. 2020; 37 (1): 48–62. DOI: 10.17816/pmj 37148–62.
8. Кондратьева Е.И., Ильенкова Н.А., Хачиян М.М. и др. Характеристика муковисцидоза в разных регионах России. *Практическая пульмонология*. 2018; 3: 21–28.
9. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Ильенкова Н.А. и др. Сравнительная характеристика больных муковисцидозом, проживающих на территории средней полосы европейской части России и Сибири. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2017; 96 (2): 158–163.
10. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Бобровнический В.И. и др. Клинико-генетическая и микробиологическая характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Московском регионе и Республике Беларусь. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 296–306. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-296-306.
11. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. Особенности муковисцидоза взрослых, по данным национального регистра 2013 года. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (11): 53–59. DOI: 10.26442/2075-1753_2015.11.53-59.
12. Кондратьева Е.И., Цирульников О.М., Воронкова А.Ю. и др. Цирроз и опыт трансплантации печени у детей и подростков при муковисцидозе. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2017; 96 (6): 36–47.
13. Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Амелина Е.Л. и др. Клинико-генетическая характеристика и исходы мекониевого илеуса при муковисцидозе. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61 (6): 77–81. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-77-81.
14. Поляков Д.П., Дайхес Н.А., Юнусов А.С. и др. Клинические и хирургические аспекты патологии околоносовых пазух у детей с муковисцидозом. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2019; 9 (4): 462–476.
15. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., коорд. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.; 2016. Доступно на: http://ostrovaru.com/biblioteka/Chiesi_consensus_new_A4.pdf
16. Кондратьева Е.И., Мельяновская Ю.Л., Шерман В.Д. и др. Функциональные методы диагностики нарушений гена CFTR и его продукта. *Вопросы практической педиатрии*. 2018; 13 (4): 50–64. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-4-50-64.
17. Кондратьева Е.И., Мельяновская Ю.Л., Ефремова А.С. и др. Клинико-генетическая характеристика больных муковисцидозом с впервые описанным патогенным вариантом CFTR c.1083G>A (p.Trp361*) и функциональной оценкой работы хлорного канала. *Медицинская генетика*. 2019; 18 (9): 9–18. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.09.9-18.
18. Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Vasilyeva T.A. et al. Analysis of CFTR mutation spectrum in ethnic Russian cystic fibrosis patients. *Genes*. 2020; 11 (5): 554. DOI: 10.3390/genes11050554.
19. Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Saydaeva D.K. et al. Spectrum of CFTR mutations in Chechen cystic fibrosis patients: high frequency of c.1545_1546delTA (p.Tyr515X; 1677delTA) and c.274G>A (p.Glu92Lys, E92K) mutations in North Caucasus. *BMC Med. Genet.* 2019; 20: 44. DOI: 10.1186/s12881-019-0785-z.
20. Петрова Н.В., Каширская Н.Ю., Васильева Т.А. и др. Фенотипические особенности у больных муковисцидозом с мутацией L138ins (p.Leu138dup). *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2017; 96 (6): 64–72.
21. Кондратьева Е.И., Петрова Н.В., Красовский С.А. и др. Фенотип пациентов с комплексным аллелем s466x-g1070q при муковисцидозе в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 695–703. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-695-703.
22. Кондратьева Е.И., Мельяновская Ю.Л., Ефремова А.С. и др. Опыт применения методов оценки функциональности анионного канала CFTR у пациентов с установленным и предполагаемым диагнозом муковисцидоза. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019; 2 (116): 60–69.
23. Черняк А.В., Красовский С.А., Горина Ю.В. и др. Функция внешнего дыхания и ее связь с нутритивным и микробиологическим статусом у больных муковисцидозом. *Практическая пульмонология*. 2018; (1): 43–50.
24. Кондратьева Е.И., Максимычева Т.Ю., Портнов Н.М. и др. Первые результаты применения компьютерной программы «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе». *Вопросы детской диетологии*. 2016; 14 (6): 5–12. DOI: 10.20953/1727-5784-2016-6-5-12.
25. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Сорвачева Т.Н. и др. Состояние фактического питания детей, страдающих муковисцидозом. *Вопросы питания*. 2020; 89 (1): 28–36. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10003.
26. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Сорвачева Т.Н., Евдокимова Т.А. Обоснование адекватной заместительной ферментной терапии у детей с муковисцидозом: поперечное исследование. *Фарматека*. 2020; 27 (1): 59–64.
27. Ильенкова Н.А., Климов Л.Я., Жекайте Е.К. и др. Обеспеченность витамином D детей с муковисцидозом в Российской Федерации в зимнее время года. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019; (2): 29–36. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-29-36.
28. Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Одинаева Н.Д. и др. Динамика показателей обеспеченности витамином D страдающих муковисцидозом детей московского региона за 2016–2018 гг. *Вопросы питания*. 2020; 89 (2): 90–99.
29. Красовский С.А., Афанасьева М.В., Амелина Е.Л. и др. Инфицирование респираторного тракта микроорганизмами *V. cerasia complex* как неблагоприятный прогностический фактор у больных муковисцидозом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019; (2): 89–94. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-89-94.
30. Сиянова Е.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р. и др. Мониторинг хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2018; 97 (2): 77–86. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-77-86.
31. Поликарпова С.В., Кондратьева Е.И., Шабалова Л.А. и др. Микрофлора дыхательных путей у больных муковисцидозом и чувствительность к антибиотикам в 15-летнем наблюдении (2000–2015 гг.). *Медицинский совет*. 2016; (15): 84–89. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-15-84-89.
32. Рыжова Н.Н., Воронина О.Л., Лосева Э.В. и др. Микробиом респираторного тракта детей с муковисцидозом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019; (2): 19–28. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-19-28.
33. Новоселова О.Г., Петрова Н.В., Кондратьева Е.И. и др. Влияние полиморфизма генов 1-й фазы метаболизма ксенобиотиков на эффективность антибактериальной терапии у пациентов с муковисцидозом, гомозиготных

по мутации F508DEL гена CFTR. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2018; 97 (2): 94–98. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-94-98.

34. Кондратьева Е.И., Кондакова Ю.А., Зырянов С.К. и др. Возрастные особенности фармакотерапии препаратами амоксициллина у детей, больных муковисцидозом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2019; 98 (4): 179–188. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-179-188.
35. Kondratyeva E.I., Kondakova Yu.A., Kostyuk S.V. et al. Extracellular DNA and plasma nuclease activity effect on the course of the microbial inflammatory process in the process in the respiratory tract in cystic fibrosis. *J. Bioinformatics and Genomics*. 2018; 3 (8). DOI: 10.18454/jbg.2018.3.8.2.

Поступила 01.06.20

References

1. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. [Cystic Fibrosis]. Moscow: Medpraktika-M; 2014 (in Russian).
2. Sherman V., Kondratyeva E., Kashirskaya N. et al. Newborn screening for cystic fibrosis in Russia: a catalyst for improved care. *Int. J. Neonatal Screen*. 2020; 6 (2): 34. DOI: 10.3390/ijns6020034.
3. Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondrat'eva E.I. et al., eds. [Register of cystic fibrosis patients in the Russian Federation. 2018 year]. Moscow: Medpraktika-M; 2020 (in Russian).
4. Kapranov N.I., Chuchalin A.G., Krasovskiy S.A. et al. [Register of cystic fibrosis patients in the Russian Federation. 2011 year]. *Pul'monologiya*. 2014 (Suppl.) (in Russian).
5. Nazarenko L.P., Kondakova Yu.A., Kondrat'eva E.I. et al., eds. [Register of cystic fibrosis patients of the Siberian Federal District of the Russian Federation. 2017 year]. M.: Medpraktika-M; 2019 (in Russian).
6. Kondrat'eva E.I., Voronkova A.Yu., Krasovskiy S.A. et al. [Characteristics of patients with cystic fibrosis of the Central Federal District of the Russian Federation]. *Meditinskaya genetika*. 2020; 19 (1): 24–37. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.01.24-37 (in Russian).
7. Shadrina V.V., Kondrat'eva E.I., Furman E.G. et al. [Basic clinicolaboratory and genetic characteristic of patients with mucoviscidosis living in Perm krai, other regions of Privolzhsky federal district and Central federal district of Russia]. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2020; 37 (1): 48–62. DOI: 10.17816/pmj37148-62 (in Russian).
8. Kondrat'eva E.I., Il'enkova N.A., Khachiyan M.M. et al. [Cystic fibrosis in different regions of Russia]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018; 3: 21–28 (in Russian).
9. Kondrat'eva E.I., Krasovskiy S.A., Il'enkova N.A. et al. [Comparative characteristics of patients with cystic fibrosis, residing in Central European Russia and Siberia]. *Pediatr. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2017; 96 (2): 158–163 (in Russian).
10. Kondrat'yeva E.I., Voronkova A.Yu., Bobrovnichiy V.I. et al. [Clinical, molecular, and microbiological characteristics of cystic fibrosis patients at Moscow region and Belarus' Republic]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (3): 296–306. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-296-306 (in Russian).
11. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu. et al. [Features of adult cystic fibrosis, according to the national register in 2013]. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (11): 53–59. DOI: 10.26442/2075-1753.2015.11.53-59 (in Russian).
12. Kondrat'eva E.I., Tsurul'nikova O.M., Voronkova A.Yu. et al. [Cirrhosis and of liver transplantation experience in children and adolescents with cystic fibrosis]. *Pediatr. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2017; 96 (6): 36–47 (in Russian).
13. Kondrat'eva E.I., Sherman V.D., Amelina E.L. et al. [Clinical and genetic characteristics and outcomes of meconium ileus in cystic fibrosis]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016; 61 (6): 77–81. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-77-81 (in Russian).
14. Polyakov D.P., Daykhes N.A., Yunusov A.S. et al. [Clinical and surgical aspects of the pathology of paranasal sinuses pathology in children with cystic fibrosis]. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa*. 2019; 9 (4): 462–476 (in Russian).
15. Kondrat'eva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., coord. [National Consensus “Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria, Therapy”]. Moscow; 2016. Available at: http://ostrovaru.com/biblioteka/Chiesi_consensus_new_A4.pdf (in Russian).
16. Kondrat'eva E.I., Mel'yanovskaya Yu.L., Sherman V.D. et al. [Functional methods of diagnosing disorders of the CFTR gene and its product]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2018; 13 (4): 50–64. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-4-50-64 (in Russian).
17. Kondrat'eva E.I., Mel'yanovskaya Yu.L., Efremova A.S. et al. [Clinical and genetic features of cystic fibrosis patients with novel pathogenic variant CFTR c.1083G> A (p.Trp361*) and functional assessment of the activity of the chloride channel]. *Meditinskaya genetika*. 2019; 18 (9): 9–18. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.09.9-18 (in Russian).
18. Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Vasilyeva T.A. et al. Analysis of CFTR mutation spectrum in ethnic Russian cystic fibrosis patients. *Genes*. 2020; 11 (5): 554. DOI: 10.3390/genes11050554.
19. Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Saydaeva D.K. et al. Spectrum of CFTR mutations in Chechen cystic fibrosis patients: high frequency of c.1545_1546delTA (p.Tyr515X; 1677delTA) and c.274G>A (p.Glu92Lys, E92K) mutations in North Caucasus. *BMC Med. Genet*. 2019; 20: 44. DOI: 10.1186/s12881-019-0785-z.
20. Petrova N.V., Kashirskaya N.Yu., Vasil'eva T.A. et al. [Phenotypic features in patients with cystic fibrosis with L138ins (p.Leu138dup) mutation]. *Pediatr. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2017; 96 (6): 64–72 (in Russian).
21. Kondrat'eva E.I., Petrova N.V., Krasovskiy S.A. et al. [Cystic fibrosis phenotype with the complex allele s466x-r1070q in Russian Federation]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (6): 695–703. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-695-703 (in Russian).
22. Kondrat'eva E.I., Mel'yanovskaya Yu.L., Efremova A.S. et al. [Experience of evaluating functionality of anionic CFR channel methods application in patients with cystic fibrosis diagnosed and suspected]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2019; 2 (116): 60–69 (in Russian).
23. Chernyak A.V., Krasovskiy S.A., Gorinova Yu.V. et al. [The relationship of the pulmonary function with nutritional and microbiological status in patients with cystic fibrosis]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018; (1): 43–50 (in Russian).
24. Kondrat'eva E.I., Maksimychева T.Yu., Portnov N.M. et al. [First results of using a computer programme “Monitoring of nutritional status, dietary intake and enzyme therapy in cystic fibrosis”]. *Voprosy detskoy dietologii*. 2016; 14 (6): 5–12. DOI: 10.20953/1727-5784-2016-6-5-12 (in Russian).
25. Maksimychева T.Yu., Kondrat'eva E.I., Sorvacheva T.N. et al. [Dietary intake of children with cystic fibrosis]. *Voprosy pitaniya*. 2020; 89 (1): 28–36. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10003 (in Russian).
26. Maksimychева T.Yu., Kondrat'eva E.I., Sorvacheva T.N., Evdokimova T.A. [Rationale for adequate enzyme replace-

- ment therapy for children with cystic fibrosis: a cross-sectional study]. *Farmateka*. 2020; 27 (1): 59–64 (in Russian).
27. Il'enkova N.A., Klimov L.Ya., Zhekayte E.K. et al. [Vitamin D provision among children with cystic fibrosis in the Russian Federation during winter time]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2019; (2): 29–36. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-29-36 (in Russian).
28. Kondrat'eva E.I., Zhekayte E.K., Odinaeva N.D. et al. [Dynamics of indicators of vitamin D status in children cystic fibrosis of the Moscow region for 2016–2018]. *Voprosy pitaniya*. 2020; 89 (2): 90–99 (in Russian).
29. Krasovskiy S.A., Afanas'eva M.V., Amelina E.L. et al. [Respiratory tract infection by microorganisms *B. cepacia* complex as an unfavorable prognostic factor in patients with cystic fibrosis]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2019; (2): 89–94. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-89-94 (in Russian).
30. Siyanova E.A., Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R. et al. [Monitoring of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis caused by *Pseudomonas aeruginosa*] *Pediatriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2018; 97 (2): 77–86. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-77-86 (in Russian).
31. Polikarpova S.V., Kondrat'eva E.I., Shabalova L.A. et al. [Microflora of the respiratory tract in patients with cystic fibrosis and sensitivity to antibiotics based on a 15-year follow-up (2000 – 2015)]. *Meditsinskiy sovet*. 2016; (15): 84–89. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-15-84-89 (in Russian).
32. Ryzhova N.N., Voronina O.L., Loseva E.V. et al. [Respiratory tract microbiome in children with cystic fibrosis]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2019; (2): 19–28. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-19-28 (in Russian).
33. Novoselova O.G., Petrova N.V., Kondrat'eva E.I. et al. [Influence of genes polymorphism of the 1st phase of xenobiotic metabolism on antibacterial therapy efficacy in patients with cystic fibrosis homozygous for F508DEL mutation of CFTR gene]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2018; 97 (2): 94–98. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-94-98 (in Russian).
34. Kondrat'eva E.I., Kondakova Yu.A., Zyryanov S.K. et al. [Age peculiarities of pharmacotherapy with amoxicillin preparation in children with cystic fibrosis]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2019; 98 (4): 179–188. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-179-188 (in Russian).
35. Kondratyeva E.I., Kondakova Yu.A., Kostyuk S.V. et al. Extracellular DNA and plasma nuclease activity effect on the course of the microbial inflammatory process in the process in the respiratory tract in cystic fibrosis. *J. Bioinformatics and Genomics*. 2018; 3 (8). DOI: 10.18454/jbg.2018.3.8.2.

Received: June 01, 2020

XXVII Российский национальный конгресс-онлайн «Человек и лекарство»

О.М.Драпкина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Информация об авторе

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

Для цитирования: Драпкина О.М. XXVII Российский национальный конгресс-онлайн «Человек и лекарство». *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 375–377. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-375-377

XXVII Russian Online National Congress “Human and Drug”

Oksana M. Drapkina

National Research Center for Preventive Medicine, Healthcare Ministry of Russian Federation: Petroverigskiy per. 10, build. 3, Moscow, 101000, Russia

Author information

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

For citation: Drapkina O.M. XXVII Russian Online National Congress “Human and Drug”. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 375–377 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-375-377

6–9 апреля 2020 г. в Москве состоялся XXVII Российский национальный конгресс-онлайн «Человек и лекарство». В рамках соблюдения введенных законодательных ограничений с целью предупреждения распространения коронавирусной инфекции (2019-нCoV) мероприятие проведено в форме онлайн-конференции в запланированные сроки.

Организаторами конгресса «Человек и лекарство» явились ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Автономная некоммерческая организация «Национальное общество усовершенствования врачей имени С.П.Боткина».

В рамках национальных проектов «Здравоохранение» и «Демография», утвержденных Президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам (Протокол от 24.12.18 № 16), Стратегии научно-технического развития Российской Федерации, утвержденной Указом Президента Российской Федерации от 01.12.16 № 642), а также во исполнение Указа Президента Российской Федерации от 07.05.18 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» на форуме обсуждались задачи повышения доступности и качества медицинской помощи, мероприятия по снижению показателя преждевременной смерти, эффективности деятельности медицинских организаций, проблемы развития первичной медико-санитарной помощи, вопросы профилактики хронических неинфекционных заболеваний и формирования здорового образа жизни.

Количество визитов Конгресса-онлайн превысило 110 тыс., мероприятие удаленно посетили 34 125 участников — медицинских специалистов.

В Конгрессе-онлайн «Человек и лекарство» приняли участие 396 лекторов, состоялись 67 симпозиумов, из них 10 мероприятий под руководством 4 главных внештатных специалистов Министерства здравоохранения России. Также в рамках Конгресса проведены 3 мастер-класса, 4 заседания дискуссионных клубов, 4 совещания профильных комиссий, 3 онлайн-школы для практикующих врачей по темам «Клиническая гастроэнтерология» (руководитель — академик РАН И.В.Маев); «Внутренние болезни» (руководитель — член-корр. РАН О.М.Драпкина); «Клиническая фармакология» (руководитель — член-корр. РАН Д.А.Сычев).

XXVII Конгресс-онлайн проходил под девизом «Лечи умом, а не лекарствами!». Традиции отечественной научной терапевтической школы и ее основоположников М.Я.Мудрова и С.П.Боткина продолжает Программный комитет, возглавляемый почетным президентом Конгресса академиком РАН А.Г.Чучалиным.

По сложившейся традиции Конгресс ежегодно становится научно-практической площадкой института главных внештатных специалистов Минздрава России. Главные специалисты представили свои

научные школы и клинические рекомендации введенных им отраслей медицинской науки. На Конгрессе-онлайн прошли совещания профильных комиссий по специальностям «Терапия», «Общая врачебная практика», «Медицинская профилактика» и «Профпатология» Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России.

Отличительной особенностью XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» стал особый регламент — саммит — выделенная группа симпозиумов по конкретной нозологии или направлению медицины. Каждый саммит возглавили лучшие отечественные специалисты — главные внештатные специалисты Минздрава России, директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, известные эксперты, лидеры мнения и лекторы. На саммитах обсуждались вопросы научной и практической медицины на уровне национальных приоритетов.

Наиболее динамично развивающимся сегментом отечественной медицинской науки является сектор высшего образования. Целями саммита медицинских университетов явились создание отраслевой дискуссионной площадки-онлайн, развитие сотрудничества между университетами и ведущими медицинскими образовательными организациями, профильными сообществами и международными партнерами. В представительной онлайн-встрече приняли участие 3 ректора и 45 руководителей высших медицинских образовательных организаций Российской Федерации. В ходе 9 симпозиумов университеты представили приоритетные направления развития своих учреждений. Обсуждались шаги по организации системы образования, при которой фундаментальная наука в полной мере сможет исполнить свою социальную роль в обществе.

В соответствии с задачей, поставленной перед медицинским сообществом Министерством здравоохранения Российской Федерации по созданию к 2020 г. и развитию в стране полноценной сети биобанков, депозитариев и коллекций биоматериалов, на саммите по биобанкированию, состоявшемся 09.04.20, обсуждались актуальные проблемы. Темой доклада президента Международного общества по биобанкированию (*European, Middle Eastern and African Society for Biobanking — ESBB*) J.K.Habermann явилась роль международных принципов биобанкирования в персонализированной медицине. Директор крупнейшего европейского биобанка (Грац, Австрия) K.Sargsyan сообщила о международной практике развития сотрудничества между биобанками. В рамках саммита состоялась также панельная дискуссия «Возможные пути объединения биобанков в России». Практические аспекты работы биобанков обсуждались в докладе директора Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию (НАСБио) А.Н.Мешкова «Возможные пути объединения биобанков: мировой опыт и его применение в России». В докладе G.Göbel — главы Департамента медицинской статистики и биоинформатики Медицинского университета (Инсбрук, Авст-

рия) — сообщалось о безопасном хранении данных в биобанках (ISO 27001).

В докладах саммита по биобанкированию «Концепция развития биобанков в Российской Федерации через создание координационных центров» (Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская больница № 40»), «Национальный БиоСервис — опыт создания сетевой инфраструктуры биобанков, взаимодействующих в рамках исследовательских проектов», «Внедрение нового стандарта ISO в работу биобанка» (Биобанк Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)), «Онкологический биобанк: возможности и перспективы» (Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф.Цыба), «Проблемы биобанкирования материала для возможной последующей оценки экспрессии генов» (ФГБНУ «Научный центр неврологии») и других обсуждались поставленные задачи биобанкирования, проблемы и пути их решения.

На XXVII Конгрессе-онлайн «Человек и лекарство» был широко представлен практический потенциал отечественной медицины. Так, под руководством главного внештатного специалиста-пульмонолога Минздрава России, члена-корреспондента РАН С.Н.Авдеева состоялся саммит пульмонологов-2020. Внимание участников акцентировано на ведении пациентов с пневмонией, в т. ч. в условиях пандемии COVID-19. Представлена новейшая информация для врачей-пульмонологов по хронической обструктивной болезни легких, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, актуальным вопросам резистентности к антибактериальным препаратам, терапии тяжелой бронхиальной астмы, инициирован междисциплинарный диалог по проблеме рестриктивных и обструктивных заболеваний легких, получили свое развитие алгоритмы по диагностике и лечению острых респираторных вирусных инфекций в практике врача-интерниста.

Традиционно важным и авторитетным направлением Конгресса «Человек и лекарство» является гастроэнтерология. IV Гастро-Саммит под председательством академика РАН И.В.Маева — автора научной программы IV Гастро-Саммита и инициатора целого ряда мероприятий по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гепатологии и колопроктологии — был посвящен современным достижениям в области диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения. Совместно с профессором Зойбар Юнусси (*Zoibair M. Yunosssi*) обсуждался международный опыт терапии неалкогольной жировой болезни печени. Школа гастроэнтерологов и терапевтов по целому ряду направлений представлена профессором И.Г.Бакулиным (Санкт-Петербург). Президентом Научного общества гастроэнтерологов России профессором Л.Б.Лазебником организовано обсуждение вопросов, касающихся разделения зон ответственности врача общей практики и гастроэнтеролога на уровне первичного звена.

На XXVII Конгрессе-онлайн «Человек и лекарство» обсуждались вопросы организации здравоохранения на уровне национального проекта «Здравоохранение». Так, в рамках специального регламента Конгресса состоялся саммит по первичной медико-санитарной помощи — 9 мероприятий под руководством главных внештатных специалистов Минздрава России. Особое место уделено реализации Национального проекта по развитию системы оказания первичной медико-санитарной помощи, борьбе с бронхолегочными, сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями. Выступления, обмен мнениями, дискуссии по этим темам инициированы членами-корреспондентами РАН О.М.Драпкиной, С.Н.Авдеевым и академиком РАН А.Д.Каприным.

09.04.20 в рамках XXVII Российского национального конгресса-онлайн «Человек и лекарство» состоялось совещание профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России по терапии, общей врачебной практике и профилактической медицине. Впервые профильная комиссия прошла в режиме видеоконференции и открытой онлайн-дискуссии на сайте Конгресса «Человек и лекарство». Посредством электронной регистрационной формы на совещании зарегистрирован 731 участник. В совещании приняли участие главные внештатные специалисты по терапии и общей врачебной практике, профилактической медицине, представители органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации, региональных профильных структур здравоохранения, сотрудники ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, руководители медицинских вузов и организаций различного уровня из разных регионов России.

Целями совещания явились обсуждение основных аспектов организации первичной медико-санитарной помощи и службы медицинской профилактики на современном этапе в Российской Федерации, решение организационных вопросов отечественной терапевтической службы, перспектив и новых направлений развития на период до 2021 г. В числе ключевых тем рассматривались аспекты реализации целевых показателей федеральных проектов в рамках существующих ограничений в связи с введением режима повышенной готовности по борьбе с распространением коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации.

Кроме того, на профильной комиссии были представлены лучшие практики по проведению диспансеризации в различных регионах, а также юридические аспекты профессиональной деятельности врачей с акцентом на их права. В заключение по поставленным на совещании вопросам проведено голосование с использованием онлайн-технологий.

В рамках международного саммита, посвященного вопросам профилактики в России «*Russia Prevent-2020*», продемонстрирован опыт в области клинической практики и общественного здоровья.

Представлены данные последних многоцентровых эпидемиологических исследований, проведенных в нашей стране, обсуждалась система профилактики хронических неинфекционных заболеваний, включая оценку распространенности, коррекцию и контроль факторов риска. Особое внимание уделено стартующему эпидемиологическому исследованию ЭССЕ-РФ-3, которое планируется к проведению в 30 регионах Российской Федерации.

Конгресс-онлайн аккредитован Экспертным советом по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

К Конгрессу изданы расширенная полноцветная научная программа, опубликованная на официальном сайте Конгресса; выпущен сборник материалов Конгресса (тезисы докладов). Основные положения политики XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» в области взаимоотношений профессиональных медицинских работников и медицинской промышленности в сфере распространения научной информации также размещены на официальном сайте.

К Конгрессу приурочен выход в свет книг «Будни клинициста. Клинические случаи» (серия «Азбука врача общей практики», авторы — И.Г.Бакулин, Н.А.Геппе, В.А.Ревякина, А.И.Синопальников и др.) и «Организационные аспекты амбулаторного ведения коморбидных пациентов» (авторы — О.М.Драпкина, А.В.Концевая, А.М.Калинина). В электронном формате представлено «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» — коллективный труд ученых и организаторов здравоохранения, принимающих участие в Конгрессе-онлайн. Читателям предоставлена возможность рецензировать издание в онлайн-доступе с последующим рассмотрением предлагаемых правок редакционной коллегией; участники XXVII Российского национального конгресса-онлайн «Человек и лекарство» получили доступ к электронной версии руководства на 12 месяцев.

Работа Конгресса-онлайн в течение 4 дней транслировалась в прямом эфире по 4 автономным видеопотокам на официальном сайте мероприятия (<https://chelovekilekarstvo.ru>). Проведены 90 прямых трансляций научных симпозиумов в регионы Российской Федерации для более 34 тысяч зрителей. Максимальное число одновременно зарегистрированных онлайн-специалистов достигло 8 743 человек.

Российский национальный конгресс-онлайн «Человек и лекарство» освещены информационными агентствами и на страницах печатных и электронных газет и журналов.

Учитывая большую значимость Конгресса в деле профессионального образования специалистов, работающих в разных областях медицины, принято решение о проведении XXVIII Российского национального Конгресса «Человек и лекарство» 5–8 апреля 2021 г.

Статья написана по поручению Программного комитета XXVII Российского национального конгресса-онлайн «Человек и лекарство».

Андрей Львович Черняев. К 70-летию со дня рождения Andrey L. Chernyaev. To the 70th birthday



19 августа 2020 г. доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА, заслуженный врач России Андрей Львович Черняев отмечает двойной юбилей — 70-летие со дня рождения и 45-летие врачебной и научной деятельности.

В 1974 г. А.Л.Черняев по окончании лечебного факультета 2-го МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова (в настоящее время — ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России) направлен на работу в отдел географической патологии Научно-исследовательского института морфологии человека Академии медицинских наук СССР (в настоящее время — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» Минобрнауки России). В течение 2 лет обучался в ординатуре на кафедре патологической анатомии 1-го ММИ им. И.М.Сеченова (в настоящее время — ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)).

Научные интересы А.Л.Черняева сформировались под влиянием идей академика А.П.Авцына — замечательного самобытного ученого и оригинального мыслителя. В центре внимания Андрея Львовича оказались проблемы географической и экологической патологии сердца и легких, вопросы морфологии и морфогенеза заболеваний легких.

С Научно-исследовательским институтом морфологии человека связаны лучшие годы жизни Андрея Львовича — обучение в клинической ординатуре, аспирантуре, работа над диссертациями — сначала кандидатской на тему «Патологическая анатомия респираторного отдела легких и органометрическая характеристика сердца при диффузном хроническом бронхите и бронхиальной астме (патогистологическое и морфометрическое исследование)», успешно защищенной в 1979 г., затем докторской на тему «Патоморфология сердца в условиях Севера» (1990).

По окончании аспирантуры Андрей Львович занимал должности старшего (1979—1990), затем — ведущего научного сотрудника лаборатории географической патологии НИИ морфологии человека.

Научные интересы Андрея Львовича связаны с патологией органов дыхания. В течение 29 лет А.Л.Черняев работает в ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА под руководством академика РАН А.Г.Чучалина, в настоящее время заведует отделом фундаментальной патологии. Основной темой работ А.Л.Черняева и сотрудников отдела является изучение хронических воспалительных заболеваний органов дыхания, проблем интерстициальных и редких заболеваний легких.

А.Л.Черняев является автором более 580 научных трудов, в т. ч. серии монографий, выпущенных Российским респираторным обществом, а также первого в России атласа по патологической анатомии заболеваний легких (в соавторстве с М.В.Самсоновой). Андрей Львович, являясь признанным авторитетом в стране по диагностике болезней легких, проводит большую консультативную работу.

Под руководством А.Л.Черняева выполнены и защищены 10 кандидатских и 5 докторских диссертаций.

Наряду с научной деятельностью Андрей Львович принимает активное участие в постдипломной подготовке будущих врачей-патологоанатомов (интернов, ординаторов), с энтузиазмом передает им огромный опыт прозекторской работы, обращая внимание на то, что патологоанатомическое вскрытие должно быть не только методически и технически правильным, аккуратным и эстетичным, но

и проводиться с соблюдением деонтологических и этических норм. Только с таким подходом можно добиться установления истинной причины смерти больного.

Работу в ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА Андрей Львович успешно совмещает с преподавательской деятельностью в ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России в должности профессора кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета, а также с научной и преподавательской работой в *alma mater* — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» Минобрнауки России. Что касается преподавательской деятельности, то здесь Андрей Львович остается верен традициям московской школы патологоанатомов. Студентам-старшекурсникам и клиническим ординаторам интересны его тщательно и классически проводимые секции, клинико-анатомические сопоставления и разборы, свободные и аргументированные дискуссии, честные, доброжелательные, порой трудные и нелегкие беседы с коллегами-клиницистами о расхождении диагнозов.

А.Л.Черняев является врачом-патологоанатомом высшей категории и продолжает практическую рабо-

ту, оцененную по заслугам: Указом Президента Российской Федерации от 19.11.07 А.Л.Черняеву присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Андрей Львович — обаятельный человек, вкладывающий свои силы и страсть в стремление безукоризненно управлять учебным процессом и формировать у будущих специалистов так необходимое сегодня клиническое мышление. А.Л.Черняев пользуется заслуженным авторитетом у коллег, готов бесконечно делиться знаниями, обсуждать насущные и философские проблемы клинической медицины и патологической анатомии; он неутомимый «трудоголик», душа коллектива, при этом зачастую эмоционально отстаивает свою точку зрения.

Коллективы сотрудников ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» Минобрнауки России, кафедры патологической анатомии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России, редакции журнала «Пульмонология», коллеги и друзья тепло и сердечно поздравляют дорогого Андрея Львовича с юбилеем, желают ему доброго здоровья, многих лет плодотворной работы и новых творческих успехов!

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



 **Диаскинтест®**

**Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции в любом возрасте ¹**

**Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет ²**

**Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией ³**

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08

 **Generium**

АО «ГЕНЕРИУМ»
123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

¹ Литвинов В.И., Слогодкая Л.В. Диаскинтест — новый иммунологический инструмент для диагностики туберкулеза // Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. — 2011. — т. 15. — №2. — С. 11-21.

² Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017г.).

³ Слогодкая Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2011 — № 2 — С. 20-24.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

*Краткая ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсульные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминий фосфате.

ОПИСАНИЕ

Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

— профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;

— в рамках национального календаря профилактических прививок;

— у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной аспленией; с установленным холестерным имплантом или планирующиеся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурящим.

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 вакцины Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы — с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Транспортировать при температуре от 2° С — 25° С. Не замораживать.

Допускается транспортирование при температуре выше 2-8° С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Пфайзер Айрленд Фармасьютикалз, Ирландия Грейндж Капл Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия.

2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

УПАКОВКА:

ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.

2. ООО «НПО 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.



PP-PNA-RUS-0311 Июнь 2020
На правах рекламы

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.



АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ АСТМА

ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ АСТМА

ГОРМОНОЗАВИСИМАЯ АСТМА

СМЕШАННАЯ АСТМА

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 астмой**¹

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ
ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ

 **до 81%**

у пациентов с исходным уровнем **ЭОЗ > 300 кл/мкл**, получавших **дупиумаб в дозе 300 мг к2н** в сочетании с базисной терапией^{*2}

ПОЛНАЯ ОТМЕНА
ПГКС

 **до 48%**

пациентов, получавших **дупиумаб в дозе 300 мг к2н** в сочетании с базисной терапией^{*5}

УЛУЧШЕНИЕ ОФВ₁

 **до 480 мл**

к **52 неделе** по сравнению с исходным уровнем у пациентов, с **ЭОЗ > 300 кл/мкл**, получавших **дупиумаб 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; ОФВ₁ — 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® (дупиумаб). 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® (дупиумаб). Регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019 г. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Фармакологические свойства:** дупиумаб — 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 пациентов от 12 лет и старше 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 дупиумабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 12 лет у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения и бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустойчивыми эффективностью 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 (2 инъекции по 300 мг) и введения далее 300 мг каждые 2 недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно. Рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у пациентов с атопическим дерматитом в возрасте 12–17 лет: для пациентов с массой тела менее 60 кг начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 недели; для пациентов с массой тела 60 кг и более начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели. 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. Профиль нежелательных реакций у подростков с бронхиальной астмой и/или с атопическим дерматитом 12 лет и старше был схож с таковым у взрослых пациентов.

Для работников здравоохранения.

Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция)

125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
SARU.DUP.19.05.0717a Декабрь 2019

SANOFI GENZYME 

Дупиксент® 
(дупиумаб)



VELOX[®]

ЛЕГЧЕ ДЫШАТЬ

ЛЕГЧЕ ЖИТЬ



VELOX[®]

Быстрая
целенаправленная
ингаляция



НЕИМОВЕРНО ТИХИЙ • НЕВЕРОЯТНО МОБИЛЬНЫЙ • СОВЕРШЕННО НЕОБЫЧНЫЙ
ЭЛЕКТРОННО-СЕТЧАТЫЙ НЕБУЛАЙЗЕР МЕМБРАННОГО ТИПА
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Сделано в Германии

www.parimesh.ru
www.pari.com.ru, www.parinenebuliser.ru
Уполномоченный представитель в Российской Федерации:
ООО «ПАРИ синергия в медицине»
тел./факс: +7 495 981 88 60

On-line консультации,
заказ в интернет-магазине
и услуга «обратный звонок»
доступны на нашем сайте
www.parinenebuliser.ru



РЕКЛАМА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Фостер®

лучшая эффективность
при меньшей стероидной нагрузке^{4,5}

Достигает

всех отделов
бронхиального дерева¹

Лечит

бронхиальную астму и ХОБЛ
более эффективно даже
у сложных категорий
пациентов^{2,3}

Превосходит

другие фиксированные
комбинации ИКГС и ДДБА^{2,4}

В ОНЛС
с 2018 года



Состав:

Беклометазона дипропионат — 100 мкг,
формотерола фумарат — 6 мкг



ФОСТЕР

Достигает. Лечит. Превосходит

1. De Backer W., Devolder A., Poli G. et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients // J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2010; 23 (3): 137-48
2. Paggiaro et al. Expert Rev. Resp. Med. 2008; 2:161-166 3. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Геппе Н.А., Илькович М.М., Княжеская Н.П., Ненашева Н.М., Овчаренко С.И., Степанян И.Э., Фассахов Р.С., Шмелев Е.И. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей II Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. № 2. С. 20-30 4. Terzano C., Cremonesi G., Girbino G. et al. 1-year prospective real life monitoring of asthma control and quality of life in Italy II Respir Res. 2012; 13:112

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД
ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ**