



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

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Вы держите в руках 6-й, заключительный номер журнала «Пульмонология» за 2020 г. Уходящий год был непростым для всех нас, однако надежда на прорыв в ситуации с коронавирусом на сегодняшний день становится все более уверенной. Разрешите от лица редакционной коллегии поздравить Вас, наших уважаемых читателей и авторов, с наступающим Новым годом и пожелать успехов в нелегком труде!

Итак, по результатам исследования, изложенным в передовой статье *Н.А.Распопиной и соавт.* «Роль В-лимфоцитов в воспалении при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме», выявлено существенное повышение количества В-лимфоцитов всех стадий дифференцировки. Показано, что повышенная активность В-клеток, с одной стороны, защищает организм от колонизации микроорганизмами и инфекции (при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)), блокируя образование иммуноглобулина Е (при бронхиальной астме (БА)), а с другой — вырабатываемые ими аутоантитела приводят к повреждению своей же ткани, а недостаточный апоптоз поддерживает процесс воспаления.

В работе *Б.Г.Искендерова и соавт.* «Значение тропонина Т в оценке кардиопульмональных взаимоотношений у пациентов с коморбидной хронической обструктивной болезнью легких, госпитализированных с острым коронарным синдромом» привлекается внимание к важной проблеме — сочетанной патологии при ХОБЛ и использованию чувствительных маркеров прогноза. Подчеркивается, что среди причин смерти при ХОБЛ доля сердечно-сосудистых осложнений составляет около 35 %, а при обострении ХОБЛ частота кардиоваскулярной патологии приближается к 50 %.

В таком же ключе излагаются результаты работы *В.К.Зафираки и соавт.* «Предикторы неблагоприятного отдаленного прогноза после чрескожных коронарных вмешательств у больных хронической обструктивной болезнью легких с острым коронарным синдромом». Данные получены на примере достаточного контингента кардиологических больных с сопутствующей ХОБЛ и 3-летнего наблюдения в динамике, что позволило выявить факторы прогноза сердечно-сосудистых событий.

В статье *Е.Б.Клестер и соавт.* «Анализ взаимосвязи параметров легочной гемодинамики с выраженностью клинических проявлений у больных хронической обструктивной болезнью легких: возможности лекарственной терапии» получены важные не только для практики, но и для определения бронхолитической терапии результаты, подчеркивающие значимость оценки гемодинамических нарушений у больных ХОБЛ, особенно группы риска В (по GOLD, 2019).

В работе *Н.М.Ненашевой и соавт.* «Сравнительное изучение клинической эффективности биоаналогичного препарата Генолар® по результатам рандомизированного клинического исследования III фазы» приводятся результаты исследования применения отечественного препарата, аналога препарата Ксолар® (омализумаб) — гуманизированных антител к IgE, внедрение которого в клиническую практику существенно повысит возможности терапии БА, особенно ее тяжелых форм.

В оригинальном исследовании *С.А.Плаксына и Л.И.Фаршатовой* «Лечебно-диагностическая тактика при плевральных выпотах различной этиологии в зависимости от коморбидного фона», выполненном на большом клиническом материале, приводятся важные данные о частоте и характере коморбидной патологии в различных возрастных группах, что важно при выборе лечебного пособия при плевральном выпоте.

Большой интерес представляет обзор *Г.А.Новика, С.Н.Авдеева и Ю.В.Соловьиной* «Болезнь-модифицирующая терапия бронхиальной астмы: место омализумаба». Рассматриваются механизмы ремоделирования дыхательных путей при БА, в т. ч. роль иммунных факторов, включая IgE. Представлены современные исследования об использовании моноклональных антител.

В работе *А.В.Ленишина, А.В.Ильина, Ю.М.Перельмана* «Полостные формы торакального саркоидоза (обзор литературы, клинико-рентгенологические наблюдения)» продемонстрированы результаты собственных клинико-рентгенологических наблюдений 490 больных с различными формами саркоидоза, а также важные методические подходы к оптимизации возможностей мультиспиральной компьютерной томографии.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Тихвинская икона Божией Матери. VIII в.
Тихвинский Богородичный Успенский монастырь

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

<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

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 – Чучверва Л.В.
Компьютерная верстка – Хавкина О.В.
Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 18.12.2020
Формат 60 × 90 1/8. Печать офсет. Тираж 2 000 экз.
Цена свободная
Отпечатано в типографии ООО «Медиа-Гранд»
152900, Ярославская обл., Рыбинск,
ул. Орджоникидзе, 57
©Пульмонология, 2020

Содержание

Передовая статья

- Распопина Н.А., Шуганов Е.Г., Салмаси Ж.М., Шуганов А.Е.**
Роль В-лимфоцитов в воспалении при хронической обструктивной
болезни легких и бронхиальной астме729

Оригинальные исследования

- Искендеров Б.Г., Беренштейн Н.В., Лохина Т.В., Зайцева А.В.**
Значение тропонина Т в оценке кардиопульмональных взаимоотношений
у пациентов с коморбидной хронической обструктивной болезнью легких,
госпитализированных с острым коронарным синдромом735
- Зафираки В.К., Кижватова Н.В., Немцова Е.А., Космачева Е.Д.**
Предикторы неблагоприятного отдаленного прогноза после чрескожных
коронарных вмешательств у больных хронической обструктивной
болезнью легких с острым коронарным синдромом742
- Глотов С.И., Бяловский Ю.Ю., Жукова Л.А., Пономарева И.Б., Бхар Ф.М.**
Многообразие вербальных и амплитудно-частотных характеристик хрипов
у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от выраженности
бронхиальной обструкции и одышки750
- Клестер Е.Б., Шойхет Я.Н., Балицкая А.С., Журавлев К.Н., Елыкомов В.А.,
Бахарева И.В., Бочарова А.В., Яркова В.Г., Клестер К.В.**
Анализ взаимосвязи параметров легочной гемодинамики с выраженностью
клинических проявлений у больных хронической обструктивной
болезнью легких: возможности лекарственной терапии756
- Кондратьева Е.И., Кондакова Ю.А., Назаренко Л.П., Красовский С.А., Сафонова Т.И.,
Павлинова Е.Б., Черняк А.В., Пинегина Ю.С., Киришина И.А.**
Клинико-эпидемиологические характеристики больных муковисцидозом,
проживающих на территории Сибирского федерального округа, по данным
национального регистра (2017)764
- Шумкова Г.Л., Амелина Е.Л., Свистушкин В.М., Красовский С.А., Синьков Э.В.**
Изменения структур полости носа и околоносовых пазух у взрослых больных
муковисцидозом по результатам компьютерной томографии776
- Ненашева Н.М., Аверьянов А.В., Ильина Н.И., Авдеев С.Н., Осипова Г.Л., Рубаник Т.В.,
Зорин В.Н., Молотков А.О., Кузубова Н.А., Костина Н.Э., Куделя Л.М., Петров Д.В.**
Сравнительное изучение клинической эффективности биоаналогичного
препарата Генолар® по результатам рандомизированного клинического
исследования III фазы782
- Плаксин С.А., Фаршатова Л.И.**
Лечебно-диагностическая тактика при плевральных выпотах различной
этиологии в зависимости от коморбидного фона798

Клиническая фармакология

- Айсанов З.Р., Архипов В.В., Авдеев С.Н., Антонов В.Н., Демко И.В., Жестков А.В.,
Зыков К.А., Лещенко И.В., Постникова Л.Б., Синопальников А.И., Титова О.Н.,
Шмелев Е.И., Шабанов Е.А.**
Ограничения инспираторного потока у пациентов с хронической
обструктивной болезнью легких: важность оценки в клинической
практике. Заключение Совета экспертов805

Обзоры

- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Емельянов А.В.**
Первая тройная фиксированная комбинация для пациентов с хронической
обструктивной болезнью легких: место в терапии (обзор научных данных)813
- Новик Г.А., Авдеев С.Н., Соловкина Ю.В.**
Болезнь-модифицирующая терапия бронхиальной астмы: место омализумаба ...822
- Ленин А.В., Ильин А.В., Перельман Ю.М.**
Полостные формы торакального саркоидоза (обзор литературы, клинико-
рентгенологические наблюдения)831

Заметки из практики

- Гордеева Н.В., Демко И.В., Мамаева М.Г., Зеленый С.В., Крапошина А.Ю.,
Соловьева И.А., Мосина В.А., Вербицкая Е.А., Толстокурова Ю.А.**
Пациент с одышкой в практике врача-терапевта842

Юбилей

- Яков Нахманович Шойхет. К 80-летию со дня рождения847

Contents

Editorial

- Raspopina N.A., Shuganov E.G., Salmasi Zh.M., Shuganov A.E.*
The role of B-lymphocytes in inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma729

Original studies

- Iskenderov B.G., Berenshtejn N.V., Lokhina T.V., Zaitseva A.V.*
Value of troponin T in assessment of the cardiopulmonary relationships in the patients with underlying chronic obstructive pulmonary disease hospitalized with acute coronary syndrome735
- Zafiraki V.K., Kizhvatova N.V., Nemtsova E.A., Kosmacheva E.D.*
Predictors of unfavorable long-term prognosis after percutaneous coronary intervention in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute coronary syndrome742
- Glotov S.I., Byalovskiy Yu.Yu., Zhukova L.A., Ponomareva I.B., Fares B.M.*
Variety of verbal and amplitude-frequency characteristics of wheezing in patients with bronchial asthma, depending on the severity of bronchial obstruction and shortness of breath750
- Klester E.B., Shoykhet Ya.N., Balitskaya A.S., Zhuravlev K.N., Elykomov V.A., Bahareva I.V., Bocharova A.V., Yarkova V.G., Klester K.V.*
Pulmonary hemodynamics and remodeling of the right heart in patients with COPD depending on the risk group, the direction of drug correction756
- Kondratyeva E.I., Kondakova Yu.A., Nazarenko L.P., Krasovskiy S.A., Safonova T.I., Pavlinova E.B., Chernyak A.V., Pinegina Yu.S., Kirshina I.A.*
Clinical and epidemiological characteristics of cystic fibrosis patients living in the Siberian Federal District, according to the National Register (2017)764
- Shumkova G.L., Amelina E.L., Svistushkin V.M., Krasovskiy S.A., Sin'kov E.V.*
Sinonasal alterations in computed tomography scans in adult cystic fibrosis patients776
- Nenasheva N.M., Aver'yanov A.V., Il'ina N.I., Avdeev S.N., Osipova G.L., Rubanik T.V., Zorin V.N., Molotkov A.O., Kuzubova N.A., Kostina N.E., Kudelya L.M., Petrov D.V.*
Comparative Study of Biosimilar Genolar® Clinical Efficacy on the Randomized Phase III Study Results782
- Plaksin S.A., Farshatova L.I.*
The impact of comorbidities on diagnosis and treatment of pleural effusions of various origins798

Clinical pharmacology

- Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Avdeev S.N., Antonov V.N., Demko I.V., Zhestkov A.V., Zykov K.A., Leshchenko I.V., Postnikova L.B., Sinopal'nikov A.I., Titova O.N., Shmelev E.I., Shabanov E.A.*
Suboptimal peak inspiratory flow rate in COPD patients: the importance of assessment in clinical practice. Expert Council Consensus805

Reviews

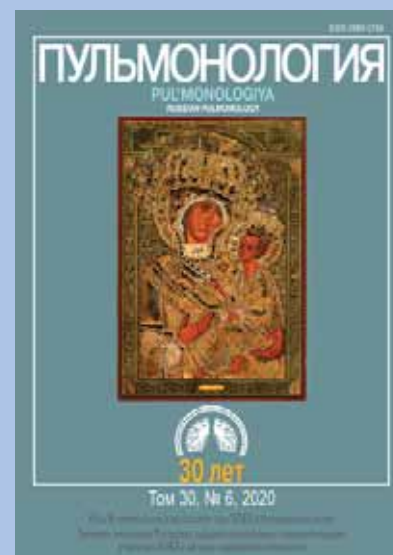
- Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Emel'yanov A.V.*
First triple therapy in one inhaler for COPD patients: treatment approach (scientific data overview)813
- Novik G.A., Avdeev S.N., Solovkina Yu.V.*
Disease-modifying treatment of asthma: role of omalizumab822
- Lenshin A.V., Il'in A.V., Perel'man Yu.M.*
Cavity forms of thoracic sarcoidosis (literature review, clinical and radiological observations)831

Notes

- Gordeeva N.V., Demko I.V., Mamaeva M.G., Zelenyy S.V., Kraposhina A.Yu., Solov'eva I.A., Mosina V.A., Verbitskaya E.A., Tolstokorova Yu.A.*
Patients with dyspnea in the practice of a general practitioner842

Anniversaries

- Yakov N. Shoykhet. To the 80th birthday847



Tikhvin Icon of the Mother of God. VIII century.
Tikhvin Assumption Monastery

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

<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

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

Passed for printing 18.12.2020

Format 60 × 90 1/8. Offset print. Circulation 2 000 copies

Price is free

LLC Scientific and practical journal "Pul'monologiya"

Printed at the printing house of "Media-Grand" LLC

ul. Ordzhonikidze 57, Rybinsk, Yaroslavl region,

152900, Russia

©Pulmonology, 2020

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 (Москва, Россия)

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. Людвиг Больцмана (Вена, Австрия)

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

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

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

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.Воино-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)

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 (Moscow, Russia)

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, General Director 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 Phthisiology, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Chief Phthisiatrician, 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. Vigel', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthisiatricians, 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)

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 последиplomного 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)

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 МАКМАХ, заслуженный врач России, член исполкома Российского респираторного общества (Москва, Россия)

Соодаева Светлана Келдибековна, д. м. н., зав. лабораторией клинической и экспериментальной биологии 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)

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)

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)

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

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

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

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

Лещенко Игорь Викторович, д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии Уральского государственного медицинского университета, главный пульмонолог Минздрава Свердловской области и Управления здравоохранения Екатеринбурга, 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 безопасной жизнедеятельности, заслуженный деятель науки России (Алтайский край, Барнаул, Россия)

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

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

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

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 Phthiology 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 Phthiology and Pulmonology, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russia)

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

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

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

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



Роль В-лимфоцитов в воспалении при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме

Н.А.Распопина^{1, 2, ✉}, Е.Г.Шуганов^{1, 2}, Ж.М.Салмаси³, А.Е.Шуганов²

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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Важную роль при воспалении дыхательных путей при бронхиальной астме (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) играют иммунные реакции. **Материалы и методы.** Для выявления признаков нарушения функционирования иммунной системы у больных ХОБЛ ($n = 39$) и БА ($n = 37$) в сыворотке крови изучались количество и активность лимфоцитов, экспрессирующих антигены CD-20, CD-23, CD-25, CD-71, CD-72, HLA-DR; оценивалась их роль в воспалении в период обострения и стабильного течения заболеваний. **Результаты.** У обследованных при обеих стадиях заболевания выявлено существенное повышение количества В-лимфоцитов всех стадий дифференцировки. Отмечен также недостаточный апоптоз, что свидетельствует об активации В-клеточного звена иммунной системы. **Заключение.** По результатам исследования установлено, что повышенная активность В-клеток, с одной стороны, защищает организм от колонизации микроорганизмами и инфекции (при ХОБЛ), блокируя образование иммуноглобулина Е (при БА), с другой — вырабатываемые ими аутоантитела могут привести к повреждению своей же ткани, а недостаточный процесс апоптоза — к поддержанию процесса воспаления.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, иммунное воспаление, В-лимфоциты, CD-антитела.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Распопина Н.А., Шуганов Е.Г., Салмаси Ж.М., Шуганов А.Е. Роль В-лимфоцитов в воспалении при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме. *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 729–734. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-729-734

The role of B-lymphocytes in inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma

Natal'ya A. Raspopina^{1, 2, ✉}, Evgeny G. Shuganov^{1, 2}, Zhean M. Salmasi³, Aleksandr E. Shuganov²

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

² M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute: ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia

³ N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

An important role in airway inflammation in cases of bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is played by immune responses. **Methods.** In order to identify the signs of impaired functioning of the immune system in patients with COPD ($n = 39$) and BA ($n = 37$), the number and activity of lymphocytes expressing CD20, CD23, CD25, CD71, CD72, HLA-DR antigens were studied in blood serum; their role in inflammation during the period of exacerbation and a stable course of diseases was evaluated. **Results.** Examined patients, being in both stages of the disease, revealed a significant increase in the number of B-lymphocytes of all stages of differentiation. Insufficient apoptosis was also noted, which indicates the activation of the B-cell component of the immune system. **Conclusion.** According to the study results, it was found that the increased activity of B-cells, on the one hand, protects the body from colonization by microorganisms and infection (in COPD), by blocking the formation of immunoglobulin E (in BA), on the other hand, the autoantibodies, which they produce, can damage their own tissue, and insufficient apoptosis process may lead to maintenance of the inflammation process.

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, immune inflammation, B-lymphocytes, CD-antibodies.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Raspopina N.A., Shuganov E.G., Salmasi Zh.M., Shuganov A.E. The role of B-lymphocytes in inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 729–734 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-729-734

Среди хронических заболеваний легких хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) занимают лидирующие позиции по частоте встречаемости и нередко приводят к летальному исходу [1, 2]. При развитии и прогрессировании этих заболеваний ключевую роль играют хронические

воспалительные и иммунные реакции. Первоначально внимание исследователей было направлено на участие врожденного иммунитета в патогенез БА и ХОБЛ, однако в дальнейшем выяснилось, что адаптивные иммунные реакции также имеют немаловажное значение [3]. Отмечено

увеличение количества В-клеток и богатых В-клетками лимфоидных фолликулов в легких при ХОБЛ, которые напрямую коррелируют с тяжестью болезни [4]. Выявлен выраженный дисбаланс иммунокомпетентных клеток также у больных БА [5]. Показателем нарушения функционирования иммунной системы может служить изменение количества и активности различных субпопуляций лимфоцитов, определить которые возможно методами оценки экспрессии отдельных функциональных молекул на поверхности лимфоцитов [6]. Применение в клинической практике этих методов, разработанных по результатам биомедицинских фундаментальных исследований, позволит лучше понять патогенез заболеваний и улучшить его диагностику и лечение.

Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение нарушения активности лимфоцитов с помощью оценки экспрессии отдельных функциональных молекул на поверхности лимфоцитов у больных ХОБЛ и БА.

Материалы и методы

В исследование были включены больные ХОБЛ I–II стадии ($n = 37$; средний возраст – $55,2 \pm 1,4$ года) и БА легкой и средней степени ($n = 39$; средний возраст – $36,0 \pm 1,2$ года).

Критерии включения в исследование больных ХОБЛ:

- возраст – старше 40 лет; ХОБЛ средней степени тяжести, II стадии;
- данные спирометрии (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $< 80\%$, но $> 50\%$ долж.; соотношение показателей $ОФВ_1$ и форсированной жизненной емкости легких (индекс Тиффно) $< 70\%$);
- индекс курения ≥ 20 пачко-лет;
- отсутствие атопии и указаний о наличии БА в анамнезе;
- отсутствие в период стабильного течения болезни терапии системными, ингаляционными (иГКС) глюкокортикостероидами (ГКС) ≥ 4 нед.;
- отсутствие серьезных конкурирующих хронических или острых заболеваний;
- наличие информированного согласия.

Длительность заболевания изучалась по данным медицинской документации и составляла ≥ 3 лет.

Критерии включения в исследование больных БА:

- возраст – 18–65 лет;

- персистирующая БА легкой и средней степени тяжести без базисной терапии иГКС ≥ 1 мес.;
- $ОФВ_1 > 60\%$ долж.;
- увеличение $ОФВ_1 > 12\%$ исх. спустя 15–30 мин после ингаляции 400 мкг (4 дозы) сальбутамола;
- наличие подписанного информированного согласия.

Группу контроля составили практически здоровые доноры ($n = 24$; средний возраст – $52,6 \pm 2,8$ года). Анализ крови проводился в период обострения до назначения ГКС, антибактериальных препаратов и в клинически стабильном состоянии в течение 4 нед. без применения гормонов.

В соответствии с поставленной задачей использовались методы непрямой иммунофлюоресценции для определения относительного и абсолютного содержания в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующих антигены CD-20, CD-23, CD-25, CD-71, CD-72, HLA-DR, мембранные иммуноглобулины (Ig) (mIg) M и -G с помощью моноклональных антител в реакции непрямой иммунофлюоресценции. В качестве вспомогательных методов проводились выделение лимфоцитов методом *Boyum* в градиенте плотности фиколл-верографии и оценка жизнеспособности лимфоцитов сразу после выделения из крови и подсчета их абсолютного числа в периферической крови.

Статистическая обработка полученных результатов с целью оценки достоверности регистрируемых изменений проводилась при большой выборке с помощью критерия *t* Стьюдента; при малой выборке с ненормальным распределением, а также при сравнении попарно связанных вариантов – с применением непараметрического критерия Уилкоксона и Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Обследованные пациенты с ХОБЛ ($n = 37$) и БА ($n = 39$) были включены в исследование в периоды стабильного течения и обострения заболевания. Как минимум за 4 нед. до забора крови никто из больных не получал каких-либо ГКС (табл. 1).

Оценка В-клеточного звена лимфоцитов проводилась по антигенам CD-20, CD-72, mIgM и mIgG [7]. Известно, что В-лимфоциты по своим функциональным свойствам предназначены для реализации реакций гуморального иммунитета, играющего важ-

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1
Characterization of patients enrolled in the study

Группа	Заболевание	Средний возраст, годы	Число больных	Наличие атопии / эозинофилии	Курящие
1-я	ХОБЛ I–II стадии по GOLD (2016)	$55,2 \pm 1,4$	37	0	37
2-я	БА легкой и средней степени тяжести (GINA, 2015)	$36,0 \pm 1,2$	39	28	0
Контроль	Здоровые	$52,6 \pm 2,8$	24	0	0

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease); БА – бронхиальная астма; GINA (Global Initiative for Asthma) – Глобальная инициатива по профилактике и лечению бронхиальной астмы.

ную роль в воспалительной реакции организма. CD-20-антиген отражает общее количество В-лимфоцитов. Наличие же мембранного гликопептида CD-72 свидетельствует об активности зрелых В-лимфоцитов, регулирующих иммунный ответ (CD-72 практически не обнаруживается у новообразованных В-лимфоцитов) [6].

Согласно исследованиям, у больных обеих групп вне обострения общее количество В-лимфоцитов (маркеров CD-20⁺) соответствует норме, а в период обострения отмечается выраженная активация этих клеток (при БА их количество увеличивается в 1,5 раза; при ХОБЛ — более чем в 2 раза), при этом почти в 2 раза увеличивается количество клеток, несущих мембранный гликопептид CD-72 (табл. 2).

По результатам количественного анализа зрелых В-клеток, несущих поверхностные IgM и -G в периферической крови, показано их существенное увеличение, независимо от стадии заболевания в обеих группах больных (см. табл. 2).

Согласно представленным результатам, изменения В-клеточного звена иммунной системы у больных БА и ХОБЛ оказалось однонаправленным. В стадии обострения у обследуемых обеих групп наблюдались изменения всех субпопуляций В-лимфоцитов в сторону увеличения. В стадии контролируемого течения БА и стабильного течения ХОБЛ, в отличие от стадии обострения, не выявлено достоверных изменений в содержании в периферической крови общего количества В-лимфоцитов (CD-20⁺), а также лимфоцитов, экспрессирующих CD-72-антигены (см. табл. 2). В то же время количество зрелых В-лимфоцитов, экспрессирующих mIgM, mIgG на клеточной мембране лимфоцитов, достоверно

выше по сравнению с группой контроля у больных ХОБЛ при обеих стадиях заболевания (см. табл. 2). Значимое повышение содержания в крови лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные Ig, говорит о В-клеточной активации, а следствием этого является постоянная антигенная стимуляция и при ХОБЛ, и при БА.

При оценке количества активированных В-лимфоцитов (CD-23⁺) у больных БА независимо от стадии заболевания наблюдается достоверный прирост по сравнению с группой контроля. У больных ХОБЛ существенное повышение содержания в крови CD-23⁺-лимфоцитов наблюдалось только при обострении заболевания. Следовательно, повышение содержания в крови CD-23⁺-лимфоцитов не является абсолютно патогномичным только для atopических заболеваний, например БА (табл. 2).

При анализе содержания в крови у больных лимфоцитов, экспрессирующих активационные антигены, показано, что и при ХОБЛ, и при БА наблюдается достоверное повышение содержания в крови CD-25⁺ и CD-71⁺-лимфоцитов независимо от стадии болезни, а HLA-DR- антигенов — только при обострении. По данным настоящей работы у больных ХОБЛ и БА даже вне обострения заболевания не отмечено нормализации иммунологических показателей, что свидетельствует об отсутствии достижения иммунологической ремиссии. При этом важно заметить, что у больных ХОБЛ в стадии обострения содержание активированных форм лимфоцитов было существенно выше, чем при БА (табл. 2).

Известно, что главная функция В-лимфоцитов — выработка антител. Воздействие антигена стимулирует образование клона В-лимфоцитов, специфиче-

Таблица 2
Характеристика активационных маркеров В-лимфоцитов периферической крови у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от стадии заболевания; %
Table 2
Characterization of activation markers of peripheral blood B-lymphocytes in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, depending on the stage of the disease; %

Маркеры	Здоровые доноры	Больные БА (n = 39)		Больные ХОБЛ (n = 37)	
		в стадии обострения (n = 39)	в стадии контролируемого течения (n = 32)	в стадии обострения (n = 37)	в стадии стабильного течения (n = 25)
CD-20	10,15 ± 0,16	17,44 ± 0,64*	12,40 ± 0,52	26,35 ± 1,92**	11,56 ± 0,61
CD-72	10,10 ± 0,39	15,67 ± 0,56*	10,18 ± 0,35	18,56 ± 2,34**	10,34 ± 1,40
mIgM	5,13 ± 0,18	14,22 ± 0,32*	8,89 ± 0,26**	29,14 ± 2,18*	13,13 ± 0,99**
mIgG	6,54 ± 0,48	14,17 ± 0,31* p < 0,001	8,94 ± 0,22*** p < 0,001	21,65 ± 1,15* p < 0,001	12,88 ± 1,60** p < 0,001
CD-23	5,29 ± 0,30	13,26 ± 0,36 p < 0,001	9,76 ± 0,39 p < 0,05	17,85 ± 2,53 p < 0,001	6,38 ± 0,63
CD-25	6,04 ± 0,24	15,70 ± 0,37 p < 0,001	11,83 ± 0,26 p < 0,01	22,81 ± 2,54 p < 0,001	12,34 ± 1,35 p < 0,01
CD-71	6,32 ± 0,21	13,11 ± 0,77 p < 0,001	11,3 ± 0,34 p < 0,01	22,91 ± 2,26 p < 0,001	12,38 ± 2,19 p < 0,01
HLA-DR	11,83 ± 0,30	23,85 ± 0,65 p < 0,001	12,92 ± 0,29	29,18 ± 0,72 p < 0,001	11,67 ± 2,15

Примечание: данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (± m); * — p < 0,001; ** — p < 0,01; *** — p < 0,05 (по сравнению со здоровыми).
Note. Data are presented as M ± σ, where M is the mean, σ is the standard deviation; *, p < 0,001; **, p < 0,01; ***, p < 0,05 (compared to healthy people).

ского к данному антигену. Далее в процессе дифференцировки из новообразованных В-лимфоцитов они формируются в плазматические клетки, вырабатывающие антитела. Отличительной особенностью созревающих и зрелых В-лимфоцитов является наличие поверхностных антиген-распознающих иммуноглобулиновых молекул, что нехарактерно для других клеток иммунной системы и соответственно достоверно характеризуют В-клетки [6]. Основными классами mIg, находящихся на поверхности зрелых, нестимулированных В-лимфоцитов, являются IgM и IgG. В основном это mIgM. Мембраносвязанный IgG представлен на небольшом количестве В-лимфоцитов, однако это количество, как правило, увеличивается при связывании с Ig через Fc-рецептор. На одной клетке могут одновременно присутствовать оба типа молекул одинаковой специфичности [3, 6, 7].

Из представленных результатов следует, что у обследованных больных ХОБЛ при обеих стадиях болезни отмечается активация В-клеточного звена иммунной системы в целом, свидетельством которой является значимое повышение количества В-лимфоцитов всех стадий дифференцировки. Длительное присутствие В-клеток в легочной ткани может иметь двоякое действие. С одной стороны, эти клетки защищают организм от колонизации микроорганизмов и инфекции, с другой — вырабатываемые ими продуцирующие аутоантитела могут привести к повреждению своей же ткани: направленные против клеток легких, компонентов клеток и белков внеклеточного матрикса, аутоантитела способствуют воспалению и повреждению легких путем формирования иммунных комплексов, которые активируют компоненты комплемента [4, 8]. Следовательно, высокое содержание в крови лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные Ig, является отражением постоянно поддерживаемого процесса антигенной стимуляции с хроническим течением, столь характерного для ХОБЛ.

Интерес этих данных состоит также в том, что повышение количества В-лимфоцитов, отвечающих не только за продукцию и секрецию антител, но и за длительную антигенную память, больше свойственно для пациентов с атопией, например, атопической БА, или при наличии аутоиммунных заболеваний [8–10].

Это положение было подтверждено также при анализе содержания в периферической крови зрелых В-клеток, несущих поверхностные IgM и -G в группе больных БА, количество которых было увеличено в период обострения в 3 раза, а в период контролируемого течения — почти в 1,5 раза выше нормальных значений. Итак, в период обострения БА, как и следовало ожидать, существенно повышается количество В-лимфоцитов всех стадий дифференцировки, т. е. активируется В-клеточное звено иммунной системы в целом и выраженный процесс антигенной стимуляции в результате высокого содержания в крови лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные Ig. Активность В-лимфоцитов и уве-

личение количества CD-72 при БА, особенно при атопической форме, логично. Согласно литературным данным, одной из функций этих клеток является предотвращение дифференцировки наивных В-клеток в плазматические, тем самым блокируется синтез высоких концентраций IgE при латентной сенсибилизации [10, 11].

Однако получена однонаправленная активация В-клеточного звена при БА и ХОБЛ. В чем же разница?

Для получения ответа на этот вопрос проведен количественный анализ изменений экспрессии активационных маркеров лимфоцитов, характеризующих функциональное состояние различных звеньев иммунной системы в стадии обострения и вне обострения при ХОБЛ и БА.

Для оценки активации В-клеток изучена экспрессия антигена CD-23 — низкоаффинного рецептора для mIgE-маркера атопии. Экспрессия регулируется интерлейкином (IL)-4, поэтому высокий уровень этого маркера свидетельствует о присутствии IL-4 в период клеточной активации и повышенной выработке mIgE, с одной стороны, а с другой — о процессах, тормозящих выработку mIgE. Поскольку при продолжительной экспрессии CD-23 покидает мембрану В-лимфоцита и переходит в растворимое состояние sCD-23, взаимодействуя с mIgE, формируется комплекс sCD23-mIgE, косвенно оказывающий «тормозящий» эффект на синтез mIgE [6, 10, 12].

Независимо от стадии заболевания, у больных БА наблюдается достоверный прирост количества активированных В-лимфоцитов (CD-23), при ХОБЛ — только в период обострения болезни (см. табл. 1), т. е. во время стабильного течения болезни при ХОБЛ число активированных В-лимфоцитов (CD-23) снижается, но сохраняется повышенное содержание экспрессирующих антигены CD-20, CD-25, CD-71, CD-72, mIgM и mIgG, поддерживающие выработку аутоантител и персистирующее воспаление. Справедливости ради следует, однако, заметить, что на сегодняшний день рядом исследователей ХОБЛ рассматривается как аутоиммунное заболевание на основе наличия В-клеточных лимфоидных фолликулов в поздних стадиях ХОБЛ и выявления некоторых аутоантител в сыворотке крови у больных ХОБЛ [3, 11–13]. При этом антитела против первичных эпителиальных клеток выявляются чаще у пациентов с обострением ХОБЛ, а концентрация антител в сыворотке крови коррелировала с тяжестью ограничения воздушного потока [6, 10, 11].

Согласно литературным данным, активация клеток и экспрессия дифференцировочных активационных антигенов, как правило, происходят в следующем порядке: CD-25-CD-71-CD-54-HLA-DR-CD-95. Следовательно, HLA-DR и CD-95 рассматриваются как поздние активационные маркеры лимфоцитов с последующим включением генетической программы клеточной самоликвидации — апоптоза [6, 14–16].

HLA-DR относится к антигенам главного комплекса гистосовместимости 2-го класса. Наличие

HLA-DR-антигенов на мембране зрелых лимфоцитов говорит о готовности клеток презентовать пептидные антигены. Увеличение экспрессии HLA-DR-антигена свидетельствует о включении поздней стадии активации лимфоцитов. Этот маркер несут как В-лимфоциты, так и активированные Т-клетки. По данным настоящего исследования показано, что содержание HLA-DR повышено более чем в 2 раза как при ХОБЛ, так и при БА по сравнению с нормой. Это свидетельствует о недостаточном апоптозе при этих заболеваниях. Возможно, что высокий процент выявленных маркеров HLA-DR связан не только с увеличением количества лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR, но и с повышенной их плотностью на мембране этих клеток.

Заключение

По данным анализа содержания в крови больных лимфоцитов, экспрессирующих активационные антигены, показано, что у больных БА и ХОБЛ наблюдается достоверное повышение содержания в крови CD-20 и CD-72-лимфоцитов в период обострения и увеличение количества зрелых В-лимфоцитов, экспрессирующих mIgM, mIgG независимо от стадии болезни. При этом процесс апоптоза недостаточен при этих заболеваниях. Повышенная активность В-клеток различной степени дифференцировки, с одной стороны, защищают организм от колонизации микроорганизмами и инфекции (при ХОБЛ), блокирует образование IgE (при БА), с другой — вырабатываемые ими аутоантитела могут привести к повреждению своей же ткани, а недостаточный процесс апоптоза еще больше усиливает процесс воспаления. Этот феномен отмечен у пациентов, страдающих аутоиммунными заболеваниями. При такой ситуации отмечается повышенная чувствительность иммунной системы к антигенам организма при ХОБЛ или внешним аллергенам при БА, что вполне соответствует тем морфологическим повреждениям, которые развиваются в период обострения этих заболеваний.

Литература

1. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2015. Available at: www.ginasthma.com
3. Polverino F., Baraldo S., Bazzan E. et al. A novel insight into adaptive immunity in chronic obstructive pulmonary disease: B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (8): 1011–1019. DOI: 10.1164/rccm.200911-1700OC.
4. Polverino F., Seys L.J., Bracke K.R. et al. B cells in chronic obstructive pulmonary disease: moving to center stage. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016; 311 (4): L687–695. DOI: 10.1152/ajplung.00304.2016.

5. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Семенова Л.Ю. Иммунопатогенез формирования атопических заболеваний. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (4): 233–241. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-233-241.
6. Макаров А.И., Порядин Г.В., Салмаси Ж.М. Механизмы регуляции экспрессии поверхностных структур дифференцированного лимфоцита. *Иммунология*. 1997; 18 (3): 4–8.
7. Порядин Г.В., Оршанко А.М., Салмаси Ж.М. и др. Активационные процессы в лимфоцитах пациентов с латентной сенсибилизацией. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2009; (1): 23–24.
8. Rovina N., Koutsoukou A., Koulouris N.G. Inflammation and immune response in COPD: Where do we stand? *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 413735. DOI: 10.1155/2013/413735.
9. Poryadin G.V., Salmasi J.M., Kazimirsky A.N. Features of the immunopathogenesis of atopic diseases: from expression of surface markers of lymphocytes to immunopathogenesis. *Pathophysiology*. 2018, 25 (3): 225. DOI: 10.1016/j.pathophys.2018.07.140.
10. Куклина Е.М., Смирнова, Е.Н., Байбина В.И. и др. В-лимфоциты как антигенпрезентирующие клетки при аутоиммунных патологиях. *Вестник Пермского федерального исследовательского центра*. 2017; (3): 36–40. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/v-limfotsity-kak-antigenprezentiruyushchie-kletki-pri-autoimunnyh-patologiyah/viewer>
11. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н. Сравнительная характеристика маркеров Fas-зависимого апоптоза у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ. *Российский иммунологический журнал*. 2013; 7 (2–3): 207.
12. Singh B., Arora S., Khanna V. Association of severity of COPD with IgE and interleukin-1beta. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2010; 73 (2): 86–87. DOI: 10.4081/monaldi.2010.303.
13. Packard T.A., Li Q.Z., Cosgrove G.P. et al. COPD is associated with production of autoantibodies to a broad spectrum of self-antigens, correlative with disease phenotype. *Immunol. Res.* 2013; 55: 48–57. DOI: 10.1007/s12026-012-8347-x.
14. Toyoshima M., Chida K., Suda T., Sato M. Is autoimmunity really related to the pathogenesis of COPD? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (10): 1212–1213. DOI: 10.1164/ajrccm.184.10.1212a.
15. Li K., Wu D., Chen X. et al. Current and emerging biomarkers of cell death in human disease. *Biomed Res. Int.* 2014; 2014: 690103. DOI: 10.1155/2014/690103.
16. Kim J.H., Jang Y.J. Role of natural killer cells in airway inflammation. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2018; 10 (5): 448–456. DOI: 10.4168/aaair.2018.10.5.448.

Поступила 24.06.19

References

1. 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).
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2015. Available at: www.ginasthma.com

3. Polverino F., Baraldo S., Bazzan E. et al. A novel insight into adaptive immunity in chronic obstructive pulmonary disease: B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (8): 1011–1019. DOI: 10.1164/rccm.200911-1700OC.
4. Polverino F., Seys L.J., Bracke K.R. et al. B cells in chronic obstructive pulmonary disease: moving to center stage. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016; 311 (4): L687–695. DOI: 10.1152/ajplung.00304.2016.
5. Poryadin G.V., Salmasi Zh.M., Kazimirskiy A.N., Semenova L.Yu. [Immunopathogenesis of atopic diseases formation]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2017; 16 (4): 233–241. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-233-241 (in Russian).
6. Makarkov A.I., Poryadin G.V., Salmasi Zh.M. [Mechanisms of regulation of the expression of surface structures of differentiated lymphocytes]. *Immunologiya.* 1997; 18 (3): 4–8 (in Russian).
7. Poryadin G.V., Orshanko A.M., Salmasi J.M. et al. [Activation processes in the lymphocytes of patients with latent sensitization]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2009; (1): 23–24 (in Russian).
8. Rovina N., Koutsoukou A., Koulouris N.G. Inflammation and immune response in COPD: Where do we stand? *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 413735. DOI: 10.1155/2013/413735.
9. Poryadin G.V., Salmasi J.M., Kazimirsky A.N. Features of the immunopathogenesis of atopic diseases: from expression of surface markers of lymphocytes to immunopathogenesis. *Pathophysiology.* 2018; 25 (3): 225. DOI: 10.1016/j.pathophys.2018.07.140.
10. Kuklina E.M., Smirnova, E.N., Baybina V.I. et al. [B-lymphocytes as antigen-presenting cells in autoimmune pathologies]. *Vestnik Permskogo federal'nogo issledovatel'skogo tsentra.* 2017; (3): 36–40. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/v-limfotsity-kak-antigenprezentiruyushchie-kletki-pri-autoimmunnyh-patologiyah/viewer> (in Russian).
11. Poryadin G.V., Salmasi Zh.M., Kazimirskiy A.N. [Comparative characteristics of markers of Fas-dependent apoptosis in patients with bronchial asthma and COPD]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal.* 2013; 7 (2–3): 207 (in Russian).
12. Singh B., Arora S., Khanna V. Association of severity of COPD with IgE and interleukin-1beta. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2010; 73 (2): 86–87. DOI: 10.4081/monaldi.2010.303.
13. Packard T.A., Li Q.Z., Cosgrove G.P. et al. COPD is associated with production of autoantibodies to a broad spectrum of self-antigens, correlative with disease phenotype. *Immunol. Res.* 2013; 55: 48–57. DOI: 10.1007/s12026-012-8347-x.
14. Toyoshima M., Chida K., Suda T., Sato M. Is autoimmunity really related to the pathogenesis of COPD? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (10): 1212–1213. DOI: 10.1164/ajrccm.184.10.1212a.
15. Li K., Wu D., Chen X. et al. Current and emerging biomarkers of cell death in human disease. *Biomed Res. Int.* 2014; 2014: 690103. DOI: 10.1155/2014/690103.
16. Kim J.H., Jang Y.J. Role of natural killer cells in airway inflammation. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2018; 10 (5): 448–456. DOI: 10.4168/aaair.2018.10.5.448.

Received: June 24, 2019

Информация об авторах / Author information

Распопина Наталья Автандиловна — д. м. н. профессор кафедры пульмонологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (903) 591-22-77; e-mail: raspopina_nataly@mail.ru

Natal'ya A. Raspopina, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia, Professor of Therapy Department, Faculty of Advanced Medical Education, M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute; tel.: (903) 591-22-77; e-mail: raspopina_nataly@mail.ru

Шуганов Евгений Григорьевич — д. м. н., профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского», профессор кафедры пульмонологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 631-72-84; e-mail: shuganov.evgeny@yandex.ru

Evgeny G. Shuganov, Doctor of Medicine, Professor, Professor of Therapy Department, Faculty of Advanced Medical Education, M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute, Professor, Department of Pulmonology, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 631-72-84; e-mail: shuganov.evgeny@yandex.ru

Салмаси Жан Мустафаевич — д. м. н., заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 434-63-12; e-mail: profjms@ya.ru

Zhean M. Salmasi, Doctor of Medicine, Head of Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Medical Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 434-63-12; e-mail: profjms@ya.ru

Шуганов Александр Евгеньевич — к. м. н., младший научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (906) 753-38-79; e-mail: alex.shuganov@yandex.ru

Aleksandr E. Shuganov, Candidate of Medicine, Researcher, M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute; tel.: (906) 753-38-79; e-mail: alex.shuganov@yandex.ru



Значение тропонина Т в оценке кардиопульмональных взаимоотношений у пациентов с коморбидной хронической обструктивной болезнью легких, госпитализированных с острым коронарным синдромом

Б.Г.Искендеров[✉], Н.В.Беренштейн, Т.В.Лохина, А.В.Зайцева

Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, 8А

Резюме

Определение уровня тропонина Т (ТнТ) в крови у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и коморбидной хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) представляется актуальной задачей для оценки кардиоваскулярного прогноза и риска развития респираторных осложнений. **Целью** исследования явилось определение значимости уровня ТнТ при анализе кардиопульмональных взаимоотношений у пациентов, госпитализированных с ОКС, и коморбидной ХОБЛ. **Материалы и методы.** В зависимости от исходов ОКС пациенты ($n = 52$: 29 мужчин, 23 женщины) были разделены на 2 группы: 1-я – 30 (57,7 %) больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ); 2-я – 22 (42,3 %) пациента без ОИМ. При госпитализации у 33 (63,5 %) больных выявлено обострение ХОБЛ, у 19 (36,5 %) обострения не отмечено. У всех обследуемых проводились спирометрия, оценка тяжести симптомов ХОБЛ с помощью теста оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT), определялся уровень ТнТ и сатурации кислородом. **Результаты.** В 1-й группе обострение ХОБЛ при госпитализации выявлялось чаще, чем во 2-й – у 76,7 % vs 45,5 % больных ($p = 0,022$). В обеих группах уровни ТнТ у пациентов с обострением ХОБЛ были достоверно выше, чем у лиц без обострения: в 1-й группе – $0,78 \pm 0,17$ и $0,59 \pm 0,14$ нг / мл соответственно ($p = 0,014$), во 2-й – $0,19 \pm 0,08$ и $0,11 \pm 0,04$ нг / мл соответственно ($p = 0,002$). При отсутствии ОИМ (2-я группа) у 8 (80,0 %) пациентов с обострением ХОБЛ и 4 (33,3 %) – без обострения ХОБЛ уровень ТнТ соответствовал значениям при некрозе миокарда ($p = 0,029$). Также выявлена обратная корреляция между показателями ТнТ и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($R = 0,376$; $p = 0,009$). **Заключение.** Достоверно повышенный уровень ТнТ у пациентов с ОКС ассоциируется с наличием обострения коморбидной ХОБЛ при госпитализации, развитием ОИМ и ухудшением показателей спирометрии. Показано, что у пациентов без развития ОИМ уровень ТнТ в крови при обострении ХОБЛ достоверно выше, чем при стабильном течении болезни.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, острый коронарный синдром, тропонин Т.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Для цитирования: Искендеров Б.Г., Н Беренштейн.В., Лохина Т.В., Зайцева А.В. Значение тропонина Т в оценке кардиопульмональных взаимоотношений у пациентов с коморбидной хронической обструктивной болезнью легких, госпитализированных с острым коронарным синдромом. *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 735–741. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-735-741

Value of troponin T in assessment of the cardiopulmonary relationships in the patients with underlying chronic obstructive pulmonary disease hospitalized with acute coronary syndrome

Bakhran G. Iskenderov[✉], Natal'ya V. Berenshteyn, Tat'yana V. Lokhina, Alla V. Zaytseva

Penza Institute for Advanced Medical Education – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Healthcare Ministry of Russian Federation: ul. Stasova 8A, 440060, Penza, Russia

Abstract

The analysis of troponin T (TnT) blood levels in the patients with acute coronary syndrome (ACS) and the underlying chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is relevant to assessment of the cardiovascular prognosis and the risk of respiratory complications. **The aim** of the study was to investigate TnT levels in the patients hospitalized with ACS and underlying COPD in order to analyze the cardiopulmonary relationships. **Methods.** 52 patients (29 men and 23 women) were divided into 2 groups depending on outcomes of ACS: the 1st group – 30 patients (57.7%) with acute myocardial infarction (AMI); the 2nd group – 22 patients (42.3%) without AMI. The acute exacerbation of COPD (AECOPD) was found in 33 patients (63.5%) upon admission to the hospital, and 19 patients (36.5%) did not have AECOPD. All patients underwent spirometry, the assessment of symptoms severity by COPD Assessment Test (CAT test) and the analyses for the level of TnT and oxygen saturation. **Results.** AECOPD was found upon admission in the 1st group more often than in the 2nd group: 76.7% vs 45.5% ($p = 0.022$). The patients with AECOPD had significantly higher levels of TnT than patients without AECOPD in both groups: 0.78 ± 0.17 and 0.59 ± 0.14 ng/mL respectively ($p = 0.014$) in the 1st group vs 0.19 ± 0.08 and 0.11 ± 0.04 ng/mL respectively ($p = 0.002$) in the 2nd group. In the 2nd group, 8 patients (80.0%) with AECOPD and 4 patients (33.3%) without AECOPD had levels of TnT in the range of «a myocardial necrosis» ($p = 0.029$) in the absence of AMI. The inverse correlation between levels of TnT and forced expiratory volume in 1 second (FEV1) was also found ($R = 0.376$; $p = 0.009$). **Conclusion.** Thus, the significantly increased levels of TnT in patients with ACS are associated with AECOPD upon admission, development of AMI and deterioration of the indexes of spirometry. It was shown that blood levels of TnT were significantly higher in the patients with AECOPD than in the patients with stable COPD in absence of AMI.

Key words: acute myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, acute coronary syndrome, troponin T.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest related to this publication. The study was not sponsored.

For citation: Iskenderov B.G., Berenshteyn N.V., Lokhina T.V., Zaitseva A.V. Value of troponin T in assessment of the cardiopulmonary relationships in the patients with underlying chronic obstructive pulmonary disease hospitalized with acute coronary syndrome. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 735–741 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-735-741

Одним из актуальных направлений развития внутренней медицины в последние десятилетия является изучение коморбидных состояний при социально-значимых заболеваниях [1, 2]. Как известно, ишемическая болезнь легких (ИБС) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относятся к наиболее часто выявляемым коморбидным состояниям, что объясняется широким распространением этих заболеваний в общей популяции [3]. По данным исследования TORCH (*Towards a Revolution in COPD*), среди причин смерти у пациентов с ХОБЛ кардиоваскулярные осложнения занимают лидирующую позицию, составляя около 35 % всех случаев [1].

В последние годы для оценки кардиопульмональных взаимоотношений достаточно внимания уделяется изучению прогностического значения биомаркеров повреждения миокарда, в т. ч. высокочувствительного тропонина Т (ТнТ) [4]. По данным рандомизированных клинических исследований продемонстрировано, что повышенные уровни ТнТ являются предиктором неблагоприятного ближайшего и отдаленного кардиоваскулярного прогноза у пациентов с коморбидной ХОБЛ [5, 6]. Кроме того, даже при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний уровень ТнТ у пациентов с ХОБЛ оказывается более высоким, чем у больных без ХОБЛ [4]. Показано, что особенно при обострении ХОБЛ уровень ТнТ достоверно выше и период нормализации дольше, чем у лиц со стабильным течением ХОБЛ [6].

Как правило, наличие коморбидной ХОБЛ часто сопровождается атипичной клинической картиной острого инфаркта миокарда (ОИМ), поздним проведением или отсутствием тромболитической терапии, меньшей частотой коронарной реваскуляризации и недостаточным охватом пациентов вторичной профилактикой [7]. Это, в свою очередь, ассоциируется с повышенным риском 1-годовой смертности, развития повторного инфаркта миокарда и постинфарктной застойной сердечной недостаточности [8, 9].

Для своевременной верификации ишемического повреждения миокарда и выбора адекватной терапии, включая интервенционное вмешательство, важно определение ТнТ у пациентов с коморбидной ХОБЛ, особенно при наличии негативной и / или неспецифической электрокардиографической картины. Таким образом, изучение корреляции уровня ТнТ у пациентов с ОКС и коморбидной ХОБЛ представляется важным для оценки кардиопульмональных взаимоотношений с учетом широкого спектра факторов, при помощи которых характеризуется тяжесть респираторных нарушений и поражения миокарда.

Кроме того, необходимость определения кардиоспецифических биомаркеров у пациентов с коморбидными бронхолегочными заболеваниями обосновывается тем, что верификация тяжести ХОБЛ на основе исключительно спирометрического исследования не позволяет достаточно объективно оценить клинический статус пациентов и риск развития осложнений [10, 11]. В то же время исследования,

посвященные оценке кардиопульмональных взаимоотношений на основе анализа уровня ТнТ у пациентов с коморбидной ХОБЛ и ОКС, малочисленны.

Целью данного исследования явилось определение роли ОКС по результатам анализа кардиопульмональных взаимоотношений у пациентов, страдающих коморбидной ХОБЛ, госпитализированных по поводу ОКС.

Материалы и методы

В когортное исследование включены пациенты ($n = 52$: 29 мужчин, 23 женщины) в возрасте от 49 до 72 лет (средний возраст — $65,2 \pm 7,3$ года), госпитализированные по поводу ОКС, с установленным диагнозом ХОБЛ. Период наблюдения за пациентами ограничивался госпитальным этапом. При подозрении на обострение ХОБЛ пациенты были консультированы врачом-пульмонологом для выбора тактики терапии. У 33 (63,5 %) пациентов выявлено обострение ХОБЛ при госпитализации.

Все пациенты перед включением в исследование подписывали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол клинического исследования одобрен локальным Этическим комитетом Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

У 21 (40,4 %) из 52 больных при госпитализации диагностировался ОКС с подъемом сегмента *ST*, у 31 (59,6 %) — без подъема сегмента *ST*. В дальнейшем у 18 из 21 пациента с подъемом сегмента *ST* развился ОИМ с зубцом *Q*, у 3 — без зубца *Q*. При ОКС без подъема сегмента *ST* в 9 случаях диагностировался ОИМ без зубца *Q*. Таким образом, ОИМ выявлен у 30 (57,7 %) пациентов, в т. ч. у 23 больных — с обострением ХОБЛ, у 7 — без обострения. Для оценки влияния обострения ХОБЛ и тяжести респираторных нарушений на исходы ОКС больные были распределены в 2 группы: 1-я — лица с ОИМ; 2-я — без развития ОИМ.

Респираторная функция оценивалась при помощи спирометрии, выполненной на аппарате *Spirolab-II* (MIR, Италия) с использованием бронходилатационного теста с сальбутамолом [10, 11]. Вычислялись следующие показатели (%_{долж.}): форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ); объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁); ОФВ₁ / ФЖЕЛ. Диагноз ХОБЛ и тяжесть болезни верифицировались в соответствии с критериями Глобальной стратегии по лечению хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*) [11]. Для диагностики дыхательной недостаточности методом пульсоксиметрии определялась сатурация кислородом. Влияние тяжести клинических симптомов ХОБЛ на состояние здоровья пациента, в т. ч. на

исходы ОКС, исследовались с помощью пациент-ориентированного опросника — теста оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test — CAT) [10, 11].

Содержание ТнТ в крови определялось с помощью тест-системы *Elecsys Troponin T Stat* на автоматическом анализаторе *Elecsys 2010* (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Использовались следующие диагностические диапазоны ТнТ:

- аналитическая погрешность метода, или нормальный уровень ТнТ, составляющий 0,01–0,1 нг / мл;
- интервал, соответствующий значениям при некрозе миокарда — 0,1–0,3 нг / мл;
- уровень ТнТ > 0,3 нг / мл, подтверждающий наличие ОИМ [12].

При отсутствии положительного тропонин-теста через 3–8 ч от начала болевого приступа ТнТ повторно определялся в течение 3 суток ежедневно.

Количественная обработка проводилась с помощью пакета статистической программы *Statistica 8.0*. Нормальность распределения переменных оценивалась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Статистические данные представлены в виде $M \pm SD$. Достоверность различия в 2 независимых группах определялась параметрическими методами. Для сравнения долей применялся точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона. Корреляции между переменными оценивались методом ранговой корреляции Спирмена (R). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При сравнении клинико-анамнестических данных в группах выявлено преобладание показателей частоты перенесенного инфаркта миокарда и коронарной реваскуляризации в 1-й группе (табл. 1). Во 2-й группе средний возраст пациентов был достоверно выше ($p = 0,038$). В 1-й группе обострение ХОБЛ при госпитализации выявлялось чаще, чем во 2-й — 76,7 % vs 45,5 % ($p = 0,022$). В 1-й группе чаще (70,0 %) диагностировалась ХОБЛ легкой и среднетяжелой степени, а во 2-й — тяжелой и крайне тяжелой степени (63,6 %) (GOLD) [10]. Кроме того, в 1-й группе частота обострений ХОБЛ за 1 год до госпитализации, результаты оценки тяжести симптомов ХОБЛ с помощью теста оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test — CAT) и индекс курильщика были достоверно выше, чем во 2-й группе, а показатели спирометрии в 1-й группе — достоверно ниже, чем во 2-й.

Изучаемые показатели также сравнивались в зависимости от наличия ХОБЛ при госпитализации (табл. 2). Так, в обеих группах при наличии обострения ХОБЛ уровень ТнТ в крови был достоверно выше, чем при отсутствии такового. Кроме того, у больных 1-й группы как при наличии, так и в отсутствие обострения ХОБЛ уровень ТнТ в крови был достоверно выше, чем во 2-й ($p < 0,05$). По сравнению с 1-й группой как при наличии обострения ХОБЛ, так и в отсутствие такового у пациентов 2-й группы продолжительность течения ХОБЛ была достоверно больше.

Таблица 1
Сравнение клинических характеристик, данных спирометрии и уровня тропонина Т в зависимости от исходов острого коронарного синдрома
Table 1
Comparison of clinical characteristics, spirometry results and Troponin T-levels in relation with to the outcomes of acute coronary syndrome

Характеристика	Пациенты с ХОБЛ		p
	ОИМ+ (n = 30)	ОИМ- (n = 22)	
Мужчины, n (%)	20 (66,7)	9 (40,9)	0,065
Возраст, годы	64,0 ± 7,5	68,9 ± 5,7	0,038
Содержание ТнТ, нг / мл	0,82 ± 0,25	0,15 ± 0,06	< 0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	13 (43,3)	2 (9,1)	0,007
Коронарная реваскуляризация, n (%)	9 (30,0)	—	0,005
Артериальная гипертензия I–III степени, n (%)	24 (80,0)	17 (77,3)	0,538
ХСН застойного типа, n (%)	10 (33,3)	5 (22,7)	0,302
Аритмии / фибрилляция предсердий, n (%)	11 (36,7)	7 (31,8)	0,475
Хроническая болезнь почек, n (%)	7 (23,3)	6 (27,3)	0,497
Ожирение I–III степени, n (%)	12 (36,4)	6 (31,6)	0,257
Анемия (Hb < 120 г / л), n (%)	5 (16,7)	5 (22,7)	0,420
Длительность ХОБЛ, годы	10,2 ± 3,1	12,4 ± 2,8	0,014
Обострения ХОБЛ за последние 12 мес.	1,2 ± 0,5	0,9 ± 0,3	0,025
Индекс курения, пачко-лет (M ± SD)	39,3 ± 10,3	32,4 ± 6,6	0,032
Оценка по CAT, баллы	30,3 ± 5,8	25,1 ± 6,1	0,013
Степень тяжести ХОБЛ:			
• I (легкая)	4 (13,3)	—	0,075
• II (среднетяжелая)	17 (56,7)	8 (36,4)	0,148
• III (тяжелая)	9 (30,0)	12 (54,5)	0,075
• IV (крайне тяжелая)	—	2 (9,1)	0,092
ФЖЕЛ, %доп.	80,1 ± 7,9	84,6 ± 7,3	0,035
ОФВ ₁ , %доп.	45,6 ± 10,4	52,3 ± 8,6	0,016
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	54,1 ± 6,1	59,1 ± 7,0	0,022
Сатурация крови кислородом, %	90,3 ± 6,3	92,2 ± 5,4	0,319

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; CAT (COPD Assessment Test) — оценочный тест по ХОБЛ; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ТнТ — тропонин Т.

При наличии обострения ХОБЛ отмечены худшие показатели респираторной функции в обеих группах. Дыхательная недостаточность легкой и средней степени, оцениваемая по уровню сатурации кислорода, в 1-й группе установлена у 7 (23,3 %) пациентов, во 2-й — у 2 (9,1 %). При госпитализации показатели артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхательных движений в 1-й группе были достоверно выше, чем во 2-й.

По результатам серий исследований уровень ТнТ в крови у 14 (26,9 %) пациентов соответствовал норме (0,01–0,1 нг / мл), у 8 (15,4 %) — значению, отмечаемому при некрозе миокарда (0,1–0,3 нг / мл); у 30 (57,7 %) больных подтвердился диагноз инфаркт миокарда (рис. 1). Кроме того, при обострении ХОБЛ уровень ТнТ > 0,3 нг / мл отмечен у 23 (69,7 %) пациентов, а при отсутствии обострения ХОБЛ данный показатель соответствовал норме ($\leq 0,1$ нг / мл).

Таблица 2

Сравнение респираторных показателей, тропонина Т и витальных функций при госпитализации в зависимости от наличия обострения хронической обструктивной болезни легких

Table 2

Comparison of pulmonary function test results, the Troponin T-level, and vital signs upon admission in relation to the current exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Характеристика	1-я группа (n = 30)		2-я группа (n = 22)	
	ХОБЛ ⁺ (n = 23)	ХОБЛ ⁻ (n = 7)	ХОБЛ ⁺ (n = 10)	ХОБЛ ⁻ (n = 12)
Содержание ТнТ в крови, нг / мл	0,93 ± 0,29	0,59 ± 0,15*	0,13 ± 0,08**	0,09 ± 0,04 ^{***}
Длительность ХОБЛ, годы	10,4 ± 3,7	9,7 ± 2,7	13,1 ± 4,1**	11,2 ± 3,3 [§]
Обострения ХОБЛ за последний год	1,3 ± 0,7	0,8 ± 0,5*	1,0 ± 0,5**	0,8 ± 0,4*
Оценка по САТ, баллы	30,3 ± 5,8	26,4 ± 5,8*	28,3 ± 6,7	25,9 ± 4,7*
ФЖЕЛ, %допж.	79,5 ± 9,0	83,6 ± 7,2*	80,1 ± 7,9	84,4 ± 6,9*
ОФВ ₁ , %допж.	46,9 ± 8,4	51,8 ± 9,1*	47,6 ± 7,0	52,3 ± 8,6*
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	54,2 ± 6,3	60,7 ± 8,0*	55,2 ± 6,4	59,1 ± 7,0*
Сатурация крови кислородом, %	88,5 ± 6,3	93,0 ± 4,1*	91,0 ± 4,8	92,4 ± 3,6
ЧСС в минуту	103,4 ± 15,1	85,2 ± 11,6*	101,6 ± 12,7	86,8 ± 10,5*
Частота дыхания в минуту	25,0 ± 4,2	18,3 ± 3,2*	23,4 ± 3,9	17,5 ± 2,6*
Систолическое АД, мм рт. ст.	145,9 ± 14,3	133,9 ± 12,9*	146,5 ± 13,2	130,1 ± 10,4*
Диастолическое АД, мм рт. ст.	94,5 ± 8,4	85,6 ± 9,9*	94,5 ± 8,4	85,6 ± 9,9*

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТнТ – тропонин Т; САТ (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; * – достоверность различия ($p < 0,05$) в группах; ** – достоверность различия между группами у пациентов с обострением ХОБЛ; *** – достоверность различия между группами у пациентов без обострения ХОБЛ.

Note: *, significant difference ($p < 0.05$) between the groups; **, significant difference between the groups in patients with exacerbation of COPD; ***, significant difference between the groups in patients without exacerbation of COPD.

у 10 (52,6 %) обследованных. У 8 (80,0 %) пациентов 2-й группы с обострением ХОБЛ и 4 (33,3 %) пациентов без обострения ХОБЛ уровень ТнТ соответствовал значениям, отмечаемым при некрозе миокарда ($\chi^2 = 4,79$; $p = 0,029$).

Также выявлена обратная корреляция между уровнем ТнТ в крови и показателем ОФВ₁ ($R = -0,376$; $p = 0,009$).

Таким образом, у пациентов с коморбидными ИБС и ХОБЛ, госпитализированных по поводу ОКС, часто отмечается обострение ХОБЛ. В группе пациентов без ОИМ наличие обострения ХОБЛ ассоциировалось с достоверно более высоким уровнем ТнТ в крови по сравнению с отсутствием обострения. Тяжесть нарушений респираторной функции у пациентов с ОИМ и коморбидной ХОБЛ обратно коррелировала с уровнем ТнТ в крови.

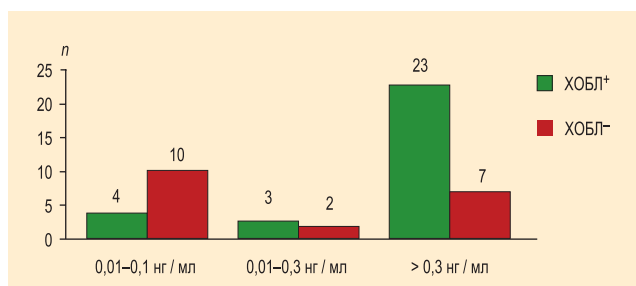


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от уровня тропонина Т и при наличии (ХОБЛ⁺) и отсутствии (ХОБЛ⁻) хронической обструктивной болезни легких и ее обострения при госпитализации

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 1. Distribution of the patients depending on the levels of Troponin T and in the presence (COPD⁺) and absence (COPD⁻) of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease upon admission

Обсуждение

Как известно, у пациентов с ХОБЛ сердечно-сосудистые заболевания диагностируются в 2 раза чаще, чем при отсутствии ХОБЛ [13]. Среди лиц, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, выявляемость кардиоваскулярной патологии приближается к 50 % [4]. По данным крупных рандомизированных клинических исследований доказано, что коморбидная ХОБЛ является предиктором повышенного риска развития ОИМ, мозгового инсульта, хронической сердечной недостаточности и смерти [7, 9, 14].

Показано, что нестабильность течения ИБС, т. е. возникновение ОКС и / или ОИМ нередко сопро-

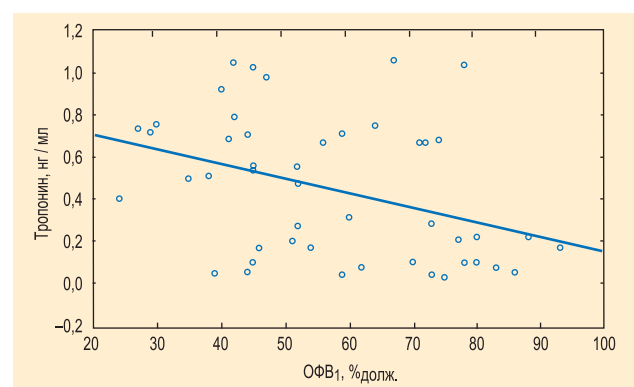


Рис. 2. Корреляция уровня тропонина Т и показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у пациентов с острым коронарным синдромом и коморбидной хронической обструктивной болезнью легких

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Figure 2. Correlation between Troponin T-level and forced expiratory volume in 1 second in patients with acute coronary syndrome and underlying chronic obstructive pulmonary disease

вождается обострением коморбидной ХОБЛ [2, 11]. У лиц, госпитализированных по поводу ОКС, обострение ХОБЛ диагностировалось в 63,5 % случаев, из них у 69,7 % развился ОИМ. Относительно высокая частота развития ОИМ у пациентов с ХОБЛ объясняется тем, что в исследование были включены пациенты с установленной ХОБЛ.

С учетом некоторых особенностей течения ОКС и / или ОИМ у пациентов с коморбидной ХОБЛ, в частности преобладания атипичной клинической картины и неспецифических изменений на электрокардиограмме, представляется актуальной оценка кардиоспецифического биомаркера — ТнТ. Также представляет интерес тот факт, что повышенный уровень ТнТ выявляется у пациентов с ХОБЛ даже при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний [3, 5]. Установлено, что обострение ХОБЛ по сравнению со стабильным течением болезни сопровождается значительным повышением уровня ТнТ [6, 14].

Выявлено, что у пациентов с ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени как при развитии ОИМ, так и без такового уровень ТнТ достоверно выше, чем при ХОБЛ легкой и среднетяжелой степени. Кроме того, отмечена обратная корреляция уровня ТнТ и показателя ОФВ₁, что позволяет судить о предикторной роли повышенного уровня ТнТ при оценке тяжести течения ХОБЛ наряду с данными спирометрического исследования. Необходимо отметить, что у пациентов с ОИМ и обострением коморбидной ХОБЛ уровень ТнТ в крови достоверно выше, чем у лиц без обострения. Кроме того, у пациентов без развития ОИМ, но при наличии обострения ХОБЛ отмечается повышение уровня ТнТ, соответствующего значениям при некрозе миокарда (0,1–0,3 нг / мл). Эти данные согласуются с результатами исследования, проведенного Г.Е.Баймакановой и соавт. [15], по данным которого доказана диагностическая и прогностическая значимость биомаркеров повреждения миокарда, в т. ч. повышенного уровня тропонина I при обострениях ХОБЛ без ОКС. Также показано, что у пациентов с обострением ХОБЛ повышенный уровень тропонина I (> 0,5 нг / мл) является предиктором госпитальной летальности от всех причин [15].

Несмотря на то, что патофизиологические механизмы повышения ТнТ у пациентов с ХОБЛ и при отсутствии кардиальной патологии полностью не установлены, участие сердца в патологическом процессе не вызывает сомнений [4, 16]. Так, по данным М.М.Орде [17], фактором, способствующим повышению ТнТ в крови у пациентов с ХОБЛ, возможно, является развитие некроза или воспалительного процесса в миокарде правого желудочка. По мнению автора, это вызвано нарастающим растяжением правого желудочка и его напряжением вследствие легочной артериальной гипертензии. Также установлено, что основными механизмами атеротромботического процесса у пациентов с ХОБЛ являются системный воспалительный процесс, ассоциированный с активацией тромбоцитов и нейтрофилов, эндотелиальная дисфункция и артериальная ригидность [18].

Заключение

Таким образом, у лиц, госпитализированных по поводу ОКС, наличие обострения коморбидной ХОБЛ по сравнению со стабильным течением болезни ассоциируется с достоверным повышением уровня ТнТ в крови. Нередко исходом ОКС у пациентов с обострением коморбидной ХОБЛ при госпитализации является развитие ОИМ с подъемом зубца Q. Также повышение уровня ТнТ в крови коррелирует с тяжестью течения ХОБЛ и выраженностью респираторных нарушений. В связи с этим следует отметить необходимость проведения проспективных клинических исследований по определению высокочувствительного ТнТ в качестве предиктора кардиоваскулярного прогноза, а также для оценки риска развития респираторных осложнений у пациентов с ОКС и коморбидной ХОБЛ.

Литература

1. Calverley P.M.A., Anderson J.A., Celli B. et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax*. 2010; 65 (8): 719–725. DOI: 10.1136/THX.2010.136077.
2. Patel A.R., Kowlessar B.S., Donaldson G.C. et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (9): 1091–1099. DOI: 10.1164/rccm.201306-1170OC.
3. McAllister D.A., Maclay J.D., Mills N.L. et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalization for exacerbation of COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (5): 1097–1103. DOI: 10.1183/09031936.00124811.
4. Neukamm A., Einvik G., Høiseith A.D. et al. The prognostic value of measurement of high-sensitive cardiac troponin T for mortality in a cohort of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16: 164. DOI: 10.1186/s12890-016-0319-9.
5. Søyseth V., Bhatnagar R., Holmedahl N.H. et al. Acute exacerbation of COPD is associated with fourfold elevation of cardiac troponin T. *Heart*. 2013; 99 (2): 122–126. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302685.
6. Chang C.L., Robinson S.C., Mills G.D. et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2011; 66 (9): 764–768. DOI: 10.1136/thx.2010.155333.
7. Andell P., Koul S., Martinsson A. et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on morbidity and mortality after myocardial infarction. *Open Heart*. 2014; 1 (1): e000002. DOI: 10.1136/openhrt-2013-000002.
8. Agarwal M., Agrawal S., Garg L. et al. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on in-hospital mortality and clinical outcomes after ST-segment elevation myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2017; 119 (10): 1555–1559. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.02.024.
9. Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Баздырев Е.Д. и др. Иходы инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в Кемеровской области. *Российский кардиологический журнал*. 2014; (7): 91–97. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-7-91-97.
10. 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.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2017. Available at: <http://www.goldcopd.org>
 12. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72 (18): 2231–2264. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
 13. Hadi H.A.R., Zubaid M., Al Mahmeed W. et al. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 8,167 middle eastern patients with acute coronary syndrome. *Clin. Cardiol.* 2010; 33 (4): 228–235. DOI: 10.1002/clc.20751.
 14. Serban R.C., Hadadi L., Sus I. et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on in-hospital morbidity and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Int. J. Cardiol.* 2017; 243: 437–442. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.044.
 15. Баймаканова Г.Е., Авдеев С.Н. Диагностическая и прогностическая роль повышения биомаркеров повреждения миокарда (тропонина I и белка, связывающего жирные кислоты) при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2012; (1): 66–74. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-1-66-74.
 16. Chapman A.R., Lee K.K., McAllister D.A. et al. Association of high-sensitivity cardiac troponin I concentration with cardiac outcomes in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA*. 2017; 318 (19): 1913–1924. DOI: 10.1001/jama.2017.17488.
 17. Orde M.M. Raised troponin levels in COPD: a possible mechanism. *Heart*. 2013; 99 (12): 894. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-303665.
 18. Malerba M., Clini E., Malagola M., Avanzi G.C. Platelet activation as a novel mechanism of atherothrombotic risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev. Hematol.* 2013; 6 (4): 475–483. DOI: 10.1586/17474086.2013.814835.
 5. Søyseth V., Bhatnagar R., Holmedahl N.H. et al. Acute exacerbation of COPD is associated with fourfold elevation of cardiac troponin T. *Heart*. 2013; 99 (2): 122–126. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302685.
 6. Chang C.L., Robinson S.C., Mills G.D. et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2011; 66 (9): 764–768. DOI: 10.1136/thx.2010.155333.
 7. Andell P., Koul S., Martinsson A. et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on morbidity and mortality after myocardial infarction. *Open Heart*. 2014; 1 (1): e000002. DOI: 10.1136/openhrt-2013-000002.
 8. Agarwal M., Agrawal S., Garg L. et al. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on in-hospital mortality and clinical outcomes after ST-segment elevation myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2017; 119 (10): 1555–1559. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.02.024.
 9. Polikutina O.M., Slepynina Yu.S., Bazdyrev E.D. et al. [The outcomes of stemi in patients with COPD in Kemerovo region]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2014; (7): 91–97. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-7-91-97 (in Russian).
 10. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. [National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
 11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2017. Available at: <http://www.goldcopd.org>
 12. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72 (18): 2231–2264. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
 13. Hadi H.A.R., Zubaid M., Al Mahmeed W. et al. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 8,167 middle eastern patients with acute coronary syndrome. *Clin. Cardiol.* 2010; 33 (4): 228–235. DOI: 10.1002/clc.20751.
 14. Serban R.C., Hadadi L., Sus I. et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on in-hospital morbidity and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Int. J. Cardiol.* 2017; 243: 437–442. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.044.
 15. Baymakanova G.E., Avdeev S.N. [Diagnostic and prognostic impact of heart injury biomarkers (troponin I and heart-type fatty acid binding protein) in patient with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2012; (1): 66–74. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-1-66-74 (in Russian).
 16. Chapman A.R., Lee K.K., McAllister D.A. et al. Association of high-sensitivity cardiac troponin I concentration with cardiac outcomes in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA*. 2017; 318 (19): 1913–1924. DOI: 10.1001/jama.2017.17488.
 17. Orde M.M. Raised troponin levels in COPD: a possible mechanism. *Heart*. 2013; 99 (12): 894. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-303665.
 18. Malerba M., Clini E., Malagola M., Avanzi G.C. Platelet activation as a novel mechanism of atherothrombotic risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev. Hematol.* 2013; 6 (4): 475–483. DOI: 10.1586/17474086.2013.814835.

Поступила 25.04.19

References

1. Calverley P.M.A., Anderson J.A., Celli B. et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax*. 2010; 65 (8): 719–725. DOI: 10.1136/THX.2010.136077.
2. Patel A.R., Kowlessar B.S., Donaldson G.C. et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (9): 1091–1099. DOI: 10.1164/rccm.201306-1170OC.
3. McAllister D.A., Maclay J.D., Mills N.L. et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalization for exacerbation of COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (5): 1097–1103. DOI: 10.1183/09031936.00124811.
4. Neukamm A., Einvik G., Høiseth A.D. et al. The prognostic value of measurement of high-sensitive cardiac troponin T for mortality in a cohort of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16: 164. DOI: 10.1186/s12890-016-0319-9.

Received: April 25, 2019

Информация об авторах / Author information

Искендеров Бахрам Гусейнович — д. м. н., профессор кафедры терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (906) 399-56-72; e-mail: iskenderovbg@mail.ru

Bakhran G. Iskenderov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Therapy, Cardiology, Functional Diagnostics and Rheumatology, Penza Institute for Advanced Medical Education — a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (906) 399-56-72; e-mail: iskenderovbg@mail.ru

Беренштейн Наталья Васильевна — к. м. н., доцент кафедры терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (964) 867-41-94; e-mail: berenshtein2011@yandex.ru

Natal'ya V. Berenstein, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Cardiology, Functional Diagnostics and Rheumatology, Penza Institute for Advanced Medical Education — a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (964) 867-41-94; e-mail: berenshtein2011@yandex.ru

Лохина Татьяна Викторовна — д. м. н., профессор кафедры терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (905) 367-18-27; e-mail: ltv-13@mail.ru

Tat'yana V. Lokhina, Doctor of Medicine, Professor, Department of Therapy, Cardiology, Functional Diagnostics and Rheumatology, Penza Institute for Advanced Medical Education — a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (905) 367-18-27; e-mail: ltv-13@mail.ru

Зайцева Алла Витальевна — к. м. н., доцент кафедры терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 289-86-86; e-mail: paauri@yandex.ru

Alla V. Zaitseva, Associate Professor, Department of Therapy, Cardiology, Functional Diagnostics and Rheumatology, Penza Institute for Advanced Medical Education — a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (927) 289-86-86; e-mail: paauri@yandex.ru

Предикторы неблагоприятного отдаленного прогноза после чрескожных коронарных вмешательств у больных хронической обструктивной болезнью легких с острым коронарным синдромом

В.К.Зафираки^{1,✉}, Н.В.Кижватова², Е.А.Немцова², Е.Д.Космачева^{1,2}

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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края: 350086, Россия, Краснодарский край, Краснодар, ул. 1 Мая, 167

Резюме

Целью исследования явилось установление независимых предикторов крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после выполнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с острым коронарным синдромом (ОКС). **Материалы и методы.** В проспективное когортное исследование включены больные ОКС ($n = 119$) с сопутствующей ХОБЛ после выполнения неотложного ЧКВ. В ходе наблюдения длительностью до 36 мес. регистрировалась частота комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и повторную реваскуляризацию миокарда (РМ). Предикторы наступления комбинированной конечной точки идентифицировались с помощью регрессии Кокса пошаговым включением переменных в модель. **Результаты.** Установлены независимые переменные-предикторы крупных сердечно-сосудистых событий (ССС) – суммарное число стенозов основных ветвей коронарных артерий, лодыжечно-плечевой индекс, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле анализа СКФ (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), частые обострения ХОБЛ, функциональная остаточная емкость легких, дистанция, пройденная при выполнении 6-минутного шагового теста. **Заключение.** Функциональная остаточная емкость легких как показатель легочной гиперинфляции и частые обострения ХОБЛ входят в число независимых предикторов больших СССР в отдаленном периоде после выполнения ЧКВ у больных ОКС и сопутствующей ХОБЛ.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, чрескожные коронарные вмешательства, хроническая обструктивная болезнь легких, большие сердечно-сосудистые события, предикторы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Финансирование. Источник финансирования – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для цитирования: Зафираки В.К., Кижватова Н.В., Немцова Е.А., Космачева Е.Д. Предикторы неблагоприятного отдаленного прогноза после чрескожных коронарных вмешательств у больных хронической обструктивной болезнью легких с острым коронарным синдромом. *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 742–749. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-742-749

Predictors of unfavorable long-term prognosis after percutaneous coronary intervention in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute coronary syndrome

Vitaly K. Zafiraki^{1,✉}, Natalia V. Kizhvatova², Elizaveta A. Nemtsova², Elena D. Kosmacheva^{1,2}

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

² Federal Research Institute and S.V.Ochaptovskiy Territorial Teaching Hospital No.1: ul. Pervogo maya 167, Krasnodar, 360086, Russia

Abstract

Aim. To determine independent predictors of unfavorable cardiovascular long-term prognosis after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. **Methods.** 119 patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention and concomitant chronic obstructive pulmonary disease were included in prospective cohort study. During follow-up up to 36 month the frequency of major cardiovascular events (cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, repeat myocardial revascularization) were registered. The predictors of combined end point were identified by Cox regression through forward stepwise mode. **Results.** Independent variables as major cardiovascular events predictors were determined: main coronary arteries stenosis number, ankle-brachial index, glomerular filtration rate according to the CKD-EPI formula, frequent COPD exacerbations, functional residual lung capacity, 6-minute walk test distance. **Conclusion.** Functional residual lung capacity as a lung hyperinflation indicator and frequent COPD exacerbations are among independent predictors of major cardiovascular events in long-term follow-up period after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome and concomitant chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, chronic obstructive pulmonary disease, major cardiovascular events, predictors.

Conflict of interest. The authors do not declare a conflict of interest.

Funding. Source of financing – Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia.

For citation: Zafiraki V.K., Kizhvatova N.V., Nemtsova E.A., Kosmacheva E.D. Predictors of unfavorable long-term prognosis after percutaneous coronary intervention in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute coronary syndrome. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 742–749 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-742-749

При внедрении технологий эндоваскулярного лечения острых и хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС) значительно улучшились прогноз при остром коронарном синдроме (ОКС) и качество жизни при стабильных формах ИБС. Однако отдаленные результаты чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) во многом зависят не столько от технологических особенностей выполнения самих эндоваскулярных вмешательств, сколько от клинических особенностей больного и сопутствующей соматической патологии. Вклад сахарного диабета и хронической болезни почек в этом отношении детально изучен, что нашло отражение в клинических рекомендациях по реваскуляризации миокарда (РМ) [1]. В то же время гораздо меньше известно о вкладе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в отдаленный прогноз при ОКС после успешно выполненной эндоваскулярной РМ. ХОБЛ в настоящее время рассматривается как системное заболевание, способное модифицировать течение сердечно-сосудистой патологии [2, 3], а по данным последних редакций Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) и Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ констатируется выраженная клиническая неоднородность этого заболевания, требующая более детальной характеристики, чем традиционное выделение степени тяжести ХОБЛ в зависимости от значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [4]. В связи с этим представляет интерес поиск переменных-предикторов неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ. В качестве возможных предикторов следует оценить роль переменных, представляющих собой клинические, лабораторные и инструментальные характеристики самой ХОБЛ – в частности, другие, помимо ОФВ₁, показатели функции внешнего дыхания, обострения ХОБЛ, а также интенсивность системного воспаления.

Целью исследования явилось установление независимых предикторов неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза в отдаленном периоде после выполнения ЧКВ у больных ОКС с сопутствующей ХОБЛ с помощью многомерного статистического анализа.

Материалы и методы

В проспективное когортное исследование в соответствии с критериями включения и исключения были последовательно включены больные ОКС ($n = 119$) с сопутствующей ХОБЛ, которым в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения

Краснодарского края (ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В.Очаповского» Минздрава Краснодарского края) в 2012–2014 гг. выполнено ЧКВ по поводу ОКС. Лица с ХОБЛ идентифицированы при выполнении спирографии из числа больных ОКС с успешно выполненным ЧКВ ($n = 478$) при длительном стаже курения в анамнезе.

Критерии включения:

- возраст от 40 лет и старше;
- курение на момент поступления, либо прекращение курения за ≤ 1 год до текущей госпитализации;
- стаж курения ≥ 10 пачко-лет;
- ОКС со следующими окончательными диагнозами:
 - инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильная стенокардия;
 - выполнение ЧКВ с установкой голометаллического коронарного стента, либо стента с лекарственным покрытием в течение 24 ч от начала симптомов, приведших к госпитализации, с полным восстановлением кровотока в инфаркт-связанной артерии;
 - ХОБЛ, диагностированная в соответствии с критериями GOLD (2011) [5];
- подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- пороки сердца в случае показаний к их хирургической коррекции;
- анамнез коронарной реваскуляризации;
- необходимость выполнения этапной РМ;
- иные, помимо ХОБЛ, заболевания легких;
- скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл / мин / 1,73 м²;
- фракция выброса левого желудочка < 35 % к моменту окончания госпитализации;
- злокачественные новообразования;
- патология нижних конечностей, препятствующая выполнению 6-минутного шагового теста (6-МШТ);
- осложнения при выполнении ЧКВ (диссекция, перфорация / разрыв коронарной артерии (КА), феномен по *reflow*);
- нежелание / невозможность принимать назначенные лечащим врачом препараты.

У всех больных выполнялись спирография и бронхолатационный тест с сальбутамолом в дозе 400 мкг с помощью спирографа *Spirovit SP-1* (Schiller, Швейцария) в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества (2005), а также измерение статических легочных объемов и емкостей с применением бодиплетизмографов *V6200 Autobox* (Sensor Medics, США), либо *Master Screen Body* (Erich Jaeger, Германия).

В соответствии с определением обострения ХОБЛ, изложенным в GOLD [5], определялось

число обострений ХОБЛ за 1 год, предшествующий текущей госпитализации.

Коронароангиография выполнялась на ангиографической установке АХИОМ (*Siemens*, Германия) по стандартной методике *M.Judkins*. Описание коронароангиографии проводилось с посегментным анализом атеросклеротических поражений. Учитывались число гемодинамически значимых коронарных стенозов (≥ 50 % диаметра сосуда), гемодинамически незначимых стенозов (< 50 % диаметра сосуда), а также суммарное число всех стенозов. Кроме того, отдельно учитывалось число стенозов основных ветвей КА и артерий 2-го порядка. Число баллов по шкале оценки тяжести поражения коронарного русла (*Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery* — SYNTAX) определялось при помощи онлайн-калькулятора (<http://www.syntaxscore.com>).

Всем больным выполнялось измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) с помощью ультразвукового аппарата *Sonos-7500* (*Phillips*, Нидерланды) и пневмоманжеты с манометром. Перед выпиской из стационара проводился 6-МШТ. При биохимическом исследовании крови учитывались рутинные показатели, измеряемые у всех больных ОКС при госпитализации в ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1 им. проф. С.В.Очаповского» Минздрава Краснодарского края — показатели липидограммы, коагулограммы, тропонина I, глюкозы, креатинина, мочевины, трансаминазы, билирубина, электролитов и т. п. Расчет СКФ проводился по формуле анализа СКФ (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* — CKD-EPI) с помощью онлайн-калькулятора (<http://www.qxmd.com/calculate-online/nephrology/ckd-epi-egfr>). На амбулаторном визите через 1 мес. после выписки из стационара и вне обострения ХОБЛ проводилось измерение концентрации С-реактивного белка (СРБ) в крови с помощью метода высокочувствительной иммунотурбидиметрии с латексным усилением.

Всем больным назначались лекарственная терапия, включавшая статины, двойная антиагрегантная терапия, по показаниям — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или сартаны, β -адрено-блокаторы, а также медикаментозная терапия ХОБЛ в соответствии с критериями GOLD. В рамках наблюдения за пациентами проводились телефонные контакты в среднем 1 раз в 3 мес. и плановые визиты в клинику через 1, 12 мес. и в конце периода наблюдения (до 36 мес.), либо внеплановый визит при наступлении любого из регистрируемых клинических исходов с целью его клинико-инструментального подтверждения. Регистрировались следующие исходы:

- смерть вследствие сердечно-сосудистых причин;
- ИМ;
- инсульт;
- РМ (ЧКВ или коронарное шунтирование);
- комбинированная конечная точка в виде любого из перечисленных событий.

Определялось время до наступления комбинированной конечной точки (месяцы).

Статистический анализ выполнялся с помощью пакетов прикладных программ *Statistica 10.0* (*StatSoft Inc.*, США). При распределении данных, близком к нормальному, переменные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), а при существенном отклонении от нормального распределения — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q1$; $Q3$). Относительные частоты представлены в процентах. Для выявления переменных, являющихся предикторами наступления комбинированной конечной точки, использовалась регрессия Кокса с пошаговым включением переменных при уровне значимости 0,1.

Результаты

Исходная клиническая характеристика больных отражена в табл. 1. Преобладали больные ХОБЛ I и II степени тяжести, в связи с чем относительная доля больных с частыми обострениями ХОБЛ в анамнезе была сравнительно небольшой — 22 %. С другой стороны, преобладание ХОБЛ I и II степени сказывалось и на частоте легочной гиперинфляции (ЛГИ), которая отмечалась у < 50 % больных ХОБЛ. Концентрация в крови СРБ у пациентов верхнего квартиля по этому показателю составляла > 3 мг / л. Таким образом, у значительной части больных уровень СРБ превышал ту отрезную точку, которая в настоящее время рассматривается как дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска [6]. В выборке в основном встречались больные с невысоким числом баллов по шкале SYNTAX, что может быть связано, во-первых, с отсутствием у большинства пациентов длительного анамнеза ИБС (данный эпизод ОКС в большинстве случаев был дебютом ИБС), во-вторых, с тем, что пациентам с тяжелым поражением коронарного русла во многих случаях предстояло проведение планового коронарного шунтирования в качестве следующего этапа РМ после ЧКВ на инфаркт-связанной артерии, что являлось критерием исключения.

Максимальная длительность наблюдения составляла 36 мес., Me — 20 мес. В действительности срок наблюдения за больными был существенно больше, чем значение Me , поскольку на такое ее значение значительное влияние оказало наступление комбинированной конечной точки почти у $1/3$ больных, т. к. длительностью наблюдения в случае ее наступления считался интервал времени до любого первого сердечно-сосудистого события (ССС) из числа слагаемых комбинированной конечной точки. У 5 больных за время наблюдения зарегистрировано > 1 СССР, в связи с чем частота комбинированной конечной точки, выраженная в виде относительной доли больных, перенесших хотя бы 1 СССР, не равна сумме частот ее слагаемых (табл. 2). Наиболее частым СССР являлась повторная РМ по поводу проявлений стабильной стенокардии напряжения (19,3 % больных; в большинстве случаев выполнялось ЧКВ).

Таблица 1
Исходная клиническая характеристика
больных (n = 119)

Table 1
Baseline clinical characteristics of patients (n = 119)

Характеристика	Показатель
Возраст, годы (M ± SD)	58,6 ± 7,8
Мужской пол, n (%)	113 (95)
ОКС с подъемом сегмента ST, n (%)	77 (65)
Артериальная гипертензия, n (%)	88 (74)
Анамнез инфаркта миокарда, n (%)	23 (19)
Сахарный диабет, n (%)	24 (20)
СКФ по CKD-EPI < 60 мл / мин / 1,73 м ² , n (%)	17 (14)
Дистанция 6-МШТ, м (Me (Q1; Q3))	354 (296; 402)
Общий холестерин, ммоль / л (M ± SD)	5,3 ± 1,4
СРБ, мг / л	2,36 (1,74; 3,44)
Оценка по шкале SYNTAX, баллы	12 (7; 16,5)
Стенозы основных ветвей коронарных артерий	3 (2; 4)
Частые обострения ХОБЛ, n (%)	26 (22)
Данные спирометрии, % _{долж.} (Me (Q1; Q3)):	
• ОФВ ₁	72 (54; 86)
• ОЕЛ	103 (100; 109)
• ЖЕЛ	96 (85,5; 102,5)
• ООЛ	123 (101; 158)
• ФОЕ	113 (102; 133)
Степень тяжести ХОБЛ, n (%):	
• легкая	50 (42)
• средняя	42 (35)
• тяжелая	21 (18)
• крайне тяжелая	6 (5)

Примечание: ОКС – острый коронарный синдром; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – формула для анализа скорости клубочковой фильтрации; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; СРБ – С-реактивный белок; SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) – шкала оценки тяжести поражения коронарного русла при использовании различных тактик реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

При оценке приверженности назначенному лечению через 12 мес. после выписки из стационара установлено, что статины принимали 63,0 %, анти-тромбоцитарную терапию – 93,3 %, β-адрено-блокаторы – 52,9 %, ингибиторы ангиотензин-пре-

Таблица 2
Частота крупных сердечно-сосудистых событий
в отдаленном периоде после чрескожного коронарного
вмешательства, выполненного по поводу острого
коронарного синдрома у больных хронической
обструктивной болезнью легких (n = 119); n (%)

Table 2
Frequency of major cardiovascular events in the long-term
period after percutaneous coronary intervention performed
for acute coronary syndrome in patients with chronic
obstructive pulmonary disease (n = 119); n (%)

Сердечно-сосудистые исходы	Число случаев
Кардиальная смерть	5 (4,2)
ИМ	10 (8,4)
Инсульт	5 (4,2)
КШ	6 (5,0)
Повторное ЧКВ	18 (15,1)
Повторная реваскуляризация миокарда (ЧКВ или КШ)	23 (19,3)
Комбинированная точка	40 (33,6)

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; КШ – коронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

вращающего фермента, или сартаны, – 72,3 %. Продолжали курить к этому моменту 23,5 % больных. Препараты для лечения ХОБЛ принимали лишь 49,6 % больных (14,3 % – комбинацию длительно действующих β-агонистов (ДДБА) и ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС); 5,0 % – комбинацию ДДБА, иГКС и длительно действующего антихолинергического препарата (ДДАХП); 5,9 % – ДДАХП. Остальные принимали короткодействующие бронходилататоры). Столь низкая приверженность лечению ХОБЛ может объясняться преобладанием (77 %) в выборке больных ХОБЛ легкой и среднетяжелой степени.

Методом пошагового включения переменных из числа всех количественных и качественных переменных-кандидатов (возраст, суммарное число коронарных стенозов, число стенозов основных ветвей КА, число баллов по шкале SYNTAX, ОФВ₁, остаточная емкость легких, функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ), дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ, СРБ, сахарный диабет, анамнез частых обострений ХОБЛ и т. п.) при использо-

Таблица 3
Переменные-предикторы крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий,
включенные в регрессионную модель Кокса

Table 3
Variable predictors of major adverse cardiovascular events that were included in the Cox regression model

Фактор	Код β	β	Статистическая ошибка	Wald	Степень свободы	p	Exp(B)	95%-ный ДИ для Exp(B)	
								нижняя	верхняя
X1 Стенозы	2	0,693	0,244	8,084	1	0,004	2,000	1,240	3,224
X2 СКФ	3	-0,029	0,012	5,897	1	0,015	0,971	0,948	0,994
X3 6-МШТ	4	-0,004	0,002	3,382	1	0,066	0,996	0,991	1,000
X4 ЛПИ	5	-4,192	1,595	6,909	1	0,009	0,015	0,001	0,344
X5 ФОЕ	6	0,020	0,009	4,915	1	0,027	1,020	1,002	1,039
X6 Частые обострения	7	-0,820	0,369	4,925	1	0,026	0,441	0,214	0,909

Примечание: ДИ – доверительный интервал; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких.

вании алгоритма программы *Statistica 10.0* отобраны 6 переменных, которые вошли в регрессионную модель Кокса с уровнем значимости $< 0,1$ (табл. 3). Этими переменными оказались (в порядке убывания значимости) следующие:

- суммарное число всех стенозов основных ветвей КА;
- ЛПИ;
- СКФ, рассчитанная по формуле СКД-EPI;
- принадлежность к фенотипу ХОБЛ с частыми обострениями;
- ФОЕ;
- дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ (измеренная перед выпиской из стационара после выполнения ЧКВ).

Значение χ^2 для всей модели составило 46,4 при числе степеней свободы 6 ($p < 0,0001$). Вклад переменных в модель отражен в табл. 3. Наибольший вклад в регрессионную модель внесла переменная «суммарное число стенозов основных ветвей КА» (*Wald*-статистика – 8,1 при $p = 0,004$), наименьший – дистанция 6-МШТ (*Wald*-статистика – 3,4 при $p = 0,066$).

Обсуждение

Наиболее частым событием среди неблагоприятных отдаленных исходов в выборке были случаи повторной РМ, которая выполнялась лишь в случае клинически значимой стенокардии напряжения, если ее основу составляло развитие гемодинамически значимых стенозов основных ветвей КА. Дать начало такому стенозу, создающему клинически значимое препятствие кровотоку в какой-либо из основных КА, может даже небольшая бляшка, размеры которой со временем могут увеличиться. В то же время стенозы ветвей 2-го порядка, даже гемодинамически значимые, почти никогда не становятся основанием для проведения РМ. С другой стороны, разрыв уязвимой бляшки даже небольшого размера в случаях, когда она локализуется в одной из основных КА, обычно ведет к серьезным последствиям в виде тромбоза артерии и развитию ИМ, т. е. одному из зарегистрированных исходов. Тромбоз какой-либо ветви 2-го порядка с гораздо меньшей вероятностью приведет к клинически значимому событию. Приведенные соображения могут объяснять наиболее весомый вклад переменной «суммарное число стенозов основных ветвей КА» в прогностическую регрессионную модель.

С другой стороны, такой широкоприменяемый в прогностических шкалах показатель, как число баллов по шкале SYNTAX, не вошел в число независимых предикторов. Возможным объяснением может быть тот факт, что при использовании этой шкалы, во-первых, не учитываются гемодинамически незначимые стенозы (которые могут играть прогностическую роль), шкала создавалась преимущественно для принятия решения о способе выполнения РМ [7], а во-вторых, у больных с наиболее высоким числом баллов по SYNTAX отмечены небольшие шансы попасть в данное исследование,

поскольку после восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии они в подавляющем большинстве случаев подвергались плановому коронарному шунтированию. Таким образом, если шкала SYNTAX способствует выбору наилучшей стратегии РМ, то суммарное число всех стенозов основных ветвей КА при использовании многомерного статистического анализа оказывается более тесно связанным с вероятностью наступления неблагоприятных ССС в отдаленном периоде.

ЛПИ при его значениях $< 0,90$ рассматривается как надежный маркер атеросклероза периферических артерий и связан с увеличением риска общей и сердечно-сосудистой смертности, а также больших ССС [8]. Поскольку в исследовании все включенные в него больные перенесли острые формы ИБС, снижение ЛПИ фактически означало наличие у них мультифокального атеросклероза, который в крупном исследовании PEGASUS-TIMI54 был связан с двукратным увеличением риска больших ССС [9]. Несмотря на корреляцию между числом коронарных стенозов и ЛПИ, обе переменные показали себя в исследовании как независимые предикторы неблагоприятных ССС.

Дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ, является предиктором неблагоприятных исходов при хронической сердечной недостаточности, легочной гипертензии и ХОБЛ [10–12]. Опубликованы работы, в которых дистанция 6-МШТ была предиктором ССС у больных со стабильной ИБС [13, 14]. Отмечено, что пройденное расстояние при выполнении 6-МШТ зависит от многих факторов – возраста, полноты РМ, тяжести периферического атеросклероза, ожирения, сердечной недостаточности, анемии и другой коморбидной патологии, однако при этом 6-МШТ сохраняет свое независимое прогностическое значение.

Снижение СКФ < 60 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$ – известный фактор риска неблагоприятных ССС. Хроническая болезнь почек связана с повышением уровней маркеров воспаления и активаторов кальцификации, что приводит к повреждению эндотелия и сосудистой стенки и может составлять основу прогрессирования атеросклероза даже после учета традиционных факторов риска [15].

Важной находкой представляется обнаруженное влияние на сердечно-сосудистый прогноз таких факторов, которые традиционно рассматриваются в пульмонологическом контексте – частые обострения ХОБЛ, а также ФОЕ (показатель, характеризующий ЛГИ) [16]. В ранее опубликованных работах продемонстрирована связь ЛГИ и общей смертности у больных ХОБЛ [17, 18], однако причины смерти не уточнялись. В то же время известно, что ≥ 50 % смертей больных ХОБЛ связаны не с дыхательной недостаточностью, а с сердечно-сосудистой патологией. Негативные сердечно-сосудистые эффекты, связанные с ЛГИ, многообразны. Наиболее детально изучен вклад ЛГИ в развитие / усугубление диастолической дисфункции левого желудочка, приводящей к снижению диастолического наполнения, сердечного выбро-

са и развитию диастолической сердечной недостаточности [19], которая, в свою очередь, способна увеличить сердечно-сосудистую смертность. Связанное с ЛГИ поражение артериального сосудистого русла находит отражение в виде эндотелиальной дисфункции, увеличения жесткости стенки артерий и толщины комплекса интима медиа [20–22]. Описана связь ЛГИ и повышенных концентраций в крови маркеров системного воспаления – СРБ, интерлейкинов -6 и -8, фактора некроза опухоли- α [23]. С одной стороны, известно, что перечисленные патологические феномены задействованы в развитии атеросклеротического процесса, с другой – прогрессирование атеросклероза лежит в основе тех клинических исходов, которые внесли наибольший вклад в частоту комбинированной конечной точки в исследовании (ИМ, инсульт и незапланированная повторная РМ).

При патологическом воспалительном ответе у больных ХОБЛ повреждается не только легочная ткань, но и кровеносные сосуды большого круга кровообращения [24, 25]. Макрофаги и Т-клетки в больших количествах содержатся в участках разрыва бляшки и играют существенную роль в развитии атеротромбоза и ОКС [26]. Обострение ХОБЛ приводит к нарастанию в крови концентрации провоспалительных цитокинов, лейкотриенов, СРБ, фибриногена и иных биологически активных молекул, активации лейкоцитов. Тяжелое обострение ХОБЛ может также сопровождаться гипоксемией. Известно, что синтезируемые Т-клетками и макрофагами провоспалительные цитокины негативно влияют на эндотелиальную функцию и вызывают повышение проницаемости эндотелия [27], что может способствовать развитию не столько локальной, сколько системной эндотелиальной дисфункции. Установлена связь этих патофизиологических процессов с увеличением риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Обострение ХОБЛ может выступать в роли триггера ОКС, а в качестве одного из возможных механизмов рассматривается массивное поступление в кровоток активированных нейтрофилов [28–30]. Особо уязвимыми представляются больные с частыми обострениями ХОБЛ, когда каждое из обострений создает дополнительные риски ухудшения течения сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Принадлежность к фенотипу с частыми обострениями в исследовании оказалась независимым фактором, увеличивающим риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Независимый вклад ФОЕ и частых обострений ХОБЛ в регрессионную модель оказался не столь весомым, как в случае переменных, непосредственно отражающих тяжесть атеросклероза (коронарные стенозы и ЛПИ). Отчасти это может быть связано с тем, что частота обострений ХОБЛ и тяжесть ЛГИ, выражаемая через ФОЕ, имели существенную корреляцию.

Заключение

За период наблюдения до 3 лет комбинированная конечная точка (кардиальная смерть, ИМ, инсульт,

повторная РМ) наступила у 33,6 % больных, перенесших ОКС и страдающих при этом сопутствующей ХОБЛ. Наибольший вклад в ухудшение сердечно-сосудистого прогноза внесла высокая частота повторной РМ (19,3 % больных). Независимыми предикторами наступления крупных неблагоприятных ССС в отдаленном периоде после выполнения ЧКВ по поводу ОКС у больных с сопутствующей ХОБЛ в порядке убывания значимости являются суммарное число стенозов основных ветвей КА, ЛПИ, СКФ, частые обострения ХОБЛ в анамнезе (фенотип ХОБЛ с частыми обострениями), ФОЕ, а также дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ.

Литература

1. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019; 40 (2): 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
2. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г. Механизмы хронической обструктивной болезни легких в развитии сердечно-сосудистого континуума. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2012; 11 (2): 120–122.
3. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. *Пульмонология.* 2007; (2): 104–117. DOI: 10.18093/0869-0189-2007-0-2-104-116.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2019 Report. Available at: <https://gold-copd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> [Accessed: April 29, 2019].
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2011 Report. Available at: <http://www.gold-copd.org/> [Accessed: December 14, 2018].
6. Cheng J.M., Oemrawsingh R.M., Garcia-Garcia H.M. et al. Relation of C-reactive protein to coronary plaque characteristics on grayscale, radiofrequency intravascular ultrasound, and cardiovascular outcome in patients with acute coronary syndrome or stable angina pectoris (from the ATHEROREMO-IVUS study). *Am. J. Cardiol.* 2014; 114 (10): 1497–1503. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.08.013.
7. Mohr F.W., Morice M.C., A. P. Kappetein A.P. et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013; 381 (9867): 629–638. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5.
8. Ankle brachial index combined with framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008; 300 (2): 197–208. DOI: 10.1001/jama.300.2.197.
9. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Storey R.F. et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (23): 2719–2728. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.524.
10. Shah M.R., Hasselblad V., Gheorghiade M. et al. Prognostic usefulness of the six-minute walk in patients with advanced congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88 (9): 987–993. DOI: 10.1016/s0002-9149(01)01975-0.
11. Swiston J.R., Johnson S.R., Granton J.T. Factors that prognosticate mortality in idiopathic pulmonary arterial hyper-

- tension: a systematic review of the literature. *Respir. Med.* 2010; 104 (11): 1588–1607. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.08.003.
12. Pinto-Plata V.M., Cote C., Cabral H. et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (1): 28–33. DOI: 10.1183/09031936.03.00034603.
 13. Beatty A.L., Schiller N.B., Whooley M.A. Six-minute walk test as a prognostic tool in stable coronary heart disease: data from the heart and soul study. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172 (14): 1096–1102. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.2198.
 14. Hassan A.K., Dimitry S.R., Agban G.W. Can exercise capacity assessed by the 6 minute walk test predict the development of major adverse cardiac events in patients with STEMI after fibrinolysis? *PLoS One*. 2014; 9 (6): e99035. DOI: 10.1371/journal.pone.0099035.
 15. Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F.E. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007; 116 (1): 85–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342.
 16. Савушкина О.И., Черняк А.В. Теоретические и методические аспекты бодиплетизмографии и ее клиническое применение. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016; 60: 117–124. DOI: 10.12737/20131.
 17. Budweiser S., Harlacher M., Pfeifer M., Jörres R.A. Comorbidities and hyperinflation are independent risk factors of all-cause mortality in very severe COPD. *COPD*. 2014; 11 (4): 388–400. DOI: 10.3109/15412555.2013.836174.
 18. Casanova C., Cote C., de Torres J.P. et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (6): 591–597. DOI: 10.1164/rccm.200407-867OC.
 19. Smith B.M., Prince M.R., Hoffman E.A. et al. Impaired left ventricular filling in COPD and emphysema: is it the heart or the lungs? The Multi-Ethnic study of Atherosclerosis COPD study. *Chest*. 2013; 144 (4): 1143–1151. DOI: 10.1378/chest.13-0183.
 20. Vivodtzev I., Tamisier R., Baguet J.P. et al. Arterial stiffness in COPD. *Chest*. 2014; 145 (4): 861–875. DOI: 10.1378/chest.13-1809.
 21. Barr R.G., Mesia-Vela S., Austin J.H.M. et al. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers: the Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (12): 1200–1207. DOI: 10.1164/rccm.200707-980OC.
 22. Maclay J.D., McAllister D.A., Mills N.L. et al. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (6): 513–520. DOI: 10.1164/rccm.200903-0414OC.
 23. Mineo D., Ambrogi V., Cufari M.E. et al. Variations of inflammatory mediators and alpha1-antitrypsin levels after lung volume reduction surgery for emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (8): 806–814. DOI: 10.1164/rccm.200910-1476OC.
 24. King P.T. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin. Transl. Med.* 2015; 4 (1): e26. DOI: 10.1186/s40169-015-0068-z.
 25. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012; 67 (11): 957–963. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518.
 26. Libby P., Tabas I., Fredman G., Fisher E.A. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ. Res.* 2014; 114 (12): 1867–1879. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302699.
 27. Roversi S., Roversi P., Spadafora G. et al. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2014; 44 (1): 93–102. DOI: 10.1111/eci.12181.
 28. van Diepen J.A., Berbée J.F.P., Havekes L.M., Rensen P.C.N. Interactions between inflammation and lipid metabolism: relevance for efficacy of anti-inflammatory drugs in the treatment of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013; 228 (2): 306–315. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.028.
 29. Алексеева О.В., Демко И.В., Шнайдер И.А., Петрова М.М. Коморбидность синдрома обструктивного апноэ / гипопноэ сна и хронической обструктивной болезни легких. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016; (2): 107–114.
 30. Criner G.J., Connett J.E., Aaron S.D. et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N. Eng. J. Med.* 2014; 370 (23): 2201–2210. DOI: 10.1056/NEJMoa1403086.

Поступила 25.02.19

References

1. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019; 40 (2): 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
2. Grigor'eva N.Yu., Kuznetsov A.N., Sharabrin E.G. [The place of chronic obstructive pulmonary disease in the development of the cardiovascular continuum]. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey*. 2012; 11 (2): 120–122 (in Russian).
3. Avdeev S.N. [COPD as a systemic disease]. *Pul'monologiya*. 2007; (2): 104–116. DOI: 10.18093/0869-0189-2007-0-2-104-116 (in Russian).
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2019 Report. Available at: <https://gold-copd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> [Accessed: April 29, 2019].
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2011 Report. Available at: <http://www.gold-copd.org/> [Accessed: December 14, 2018].
6. Cheng J.M., Oemrawsingh R.M., Garcia-Garcia H.M. et al. Relation of C-reactive protein to coronary plaque characteristics on grayscale, radiofrequency intravascular ultrasound, and cardiovascular outcome in patients with acute coronary syndrome or stable angina pectoris (from the ATHEROREMO-IVUS study). *Am. J. Cardiol.* 2014; 114 (10): 1497–1503. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.08.013.
7. Mohr F.W., Morice M.C., A. P. Kappetein A.P. et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013; 381 (9867): 629–638. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5.
8. Ankle brachial index combined with framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300 (2): 197–208. DOI: 10.1001/jama.300.2.197.
9. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Storey R.F. et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (23): 2719–2728. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.524.
10. Shah M.R., Hasselblad V., Gheorghiad M. et al. Prognostic usefulness of the six-minute walk in patients with

- advanced congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88 (9): 987–993. DOI: 10.1016/s0002-9149(01)01975-0.
11. Swiston J.R., Johnson S.R., Granton J.T. Factors that prognosticate mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension: a systematic review of the literature. *Respir. Med.* 2010; 104 (11): 1588–1607. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.08.003.
 12. Pinto-Plata V.M., Cote C., Cabral H. et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (1): 28–33. DOI: 10.1183/09031936.03.00034603.
 13. Beatty A.L., Schiller N.B., Whooley M.A. Six-minute walk test as a prognostic tool in stable coronary heart disease: data from the heart and soul study. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172 (14): 1096–1102. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.2198.
 14. Hassan A.K., Dimitry S.R., Agban G.W. Can exercise capacity assessed by the 6 minute walk test predict the development of major adverse cardiac events in patients with STEMI after fibrinolysis? *PLoS One.* 2014; 9 (6): e99035. DOI: 10.1371/journal.pone.0099035.
 15. Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F.E. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007; 116 (1): 85–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342.
 16. Savushkina O.I., Chernyak A.V. [Theoretical and methodological aspects of body plethysmography and clinical applications]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2016; 60: 117–124. DOI: 10.12737/20131 (in Russian).
 17. Budweiser S., Harlacher M., Pfeifer M., Jörres R.A. Comorbidities and hyperinflation are independent risk factors of all-cause mortality in very severe COPD. *COPD.* 2014; 11 (4): 388–400. DOI: 10.3109/15412555.2013.836174.
 18. Casanova C., Cote C., de Torres J.P. et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (6): 591–597. DOI: 10.1164/rccm.200407-867OC.
 19. Smith B.M., Prince M.R., Hoffman E.A. et al. Impaired left ventricular filling in COPD and emphysema: is it the heart or the lungs? The Multi-Ethnic study of Atherosclerosis COPD study. *Chest.* 2013; 144 (4): 1143–1151. DOI: 10.1378/chest.13-0183.
 20. Vivodtzev I., Tamisier R., Baguet J.P. et al. Arterial stiffness in COPD. *Chest.* 2014; 145 (4): 861–875. DOI: 10.1378/chest.13-1809.
 21. Barr R.G., Mesia-Vela S., Austin J.H.M. et al. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers: the Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (12): 1200–1207. DOI: 10.1164/rccm.200707-980OC.
 22. Maclay J.D., McAllister D.A., Mills N.L. et al. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (6): 513–520. DOI: 10.1164/rccm.200903-0414OC.
 23. Mineo D., Ambrogi V., Cufari M.E. et al. Variations of inflammatory mediators and alpha1-antitrypsin levels after lung volume reduction surgery for emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (8): 806–814. DOI: 10.1164/rccm.200910-1476OC.
 24. King P.T. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin. Transl. Med.* 2015; 4 (1): e26. DOI: 10.1186/s40169-015-0068-z.
 25. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012; 67 (11): 957–963. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518.
 26. Libby P., Tabas I., Fredman G., Fisher E.A. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ. Res.* 2014; 114 (12): 1867–1879. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302699.
 27. Roversi S., Roversi P., Spadafora G. et al. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2014; 44 (1): 93–102. DOI: 10.1111/eci.12181.
 28. van Diepen J.A., Berbée J.F.P., Havekes L.M., Rensen P.C.N. Interactions between inflammation and lipid metabolism: relevance for efficacy of anti-inflammatory drugs in the treatment of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2013; 228 (2): 306–315. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.028.
 29. Alekseeva O.V., Demko I.V., Shnyder I.A., Petrova M.M. [Comorbidity of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and chronic obstructive pulmonary disease]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik.* 2016; (2): 107–114 (in Russian).
 30. Criner G.J., Connett J.E., Aaron S.D. et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N. Eng. J. Med.* 2014; 370 (23): 2201–2210. DOI: 10.1056/NEJMoa1403086.

Received: February 25, 2019

Информация об авторах / Author information

Зафираки Виталий Константинович — д. м. н., доцент кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (918) 133-85-50; e-mail: vzaphir@mail.ru

Vitaly K. Zafiraki, Doctor of Medicine, Associate Professor, Therapy Department No.1, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (918) 133-85-50, e-mail: vzaphir@mail.ru

Кижватова Наталья Владимировна — к. м. н., заведующая кардиологическим отделением № 3 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (861) 257-65-59, e-mail: kijnat@yandex.ru

Natalia V. Kizhvato, Candidate of Medicine, Head of Cardiology Department No.3, Federal Research Institute and S.V.Ochapovskiy Territorial Teaching Hospital No.1; tel.: (861) 257-65-59; e-mail: kijnat@yandex.ru

Немцова Елизавета Андреевна — врач-кардиолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский

институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (928)425-29-87; e-mail: ean-k@mail.ru

Elizaveta A. Nemtsova, cardiologist, Federal Research Institute and S.V.Ochapovskiy Territorial Teaching Hospital No.1; tel.: (861) 257-65-59; e-mail: kijnat@yandex.ru

Космачева Елена Дмитриевна — д. м. н., заведующая кафедрой терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (861) 252-73-02; e-mail: kkb1@mail.ru

Elena D. Kosmacheva, Doctor of Medicine, Head of Therapy Department No.1, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Deputy Chief Medical Officer, Federal Research Institute and S.V.Ochapovskiy Territorial Teaching Hospital No.1; tel.: (861) 252-73-02; e-mail: kkb1@mail.ru

Многообразие вербальных и амплитудно-частотных характеристик хрипов у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от выраженности бронхиальной обструкции и одышки

С.И.Глотов[✉], Ю.Ю.Бяловский, Л.А.Жукова, И.Б.Пономарева, Ф.М.Бхар

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, 9

Резюме

Целью исследования явилось изучение «языка» свистящих хрипов у пациентов с бронхиальной астмой (БА), взаимосвязь вербальных и амплитудно-частотных характеристик (АЧХ) хрипов с выраженностью бронхиальной обструкции и одышки. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ($n = 72$) с частично контролируемой БА. Больные описывали свистящее дыхание методом сравнения, оценивалась степень интенсивности звуковых характеристик хрипов и одышки по шкале Борга CR-10. Спирометрия с бронходилатационным тестом и одновременной записью легочных звуков при помощи электронного стетоскопа *Littmann 3200* осуществлялась по правилам Американского торакального (*American Thoracic Society* — ATS) и Европейского респираторного (*European Respiratory Society* — ERS) обществ при помощи спирометра *Vitalograph ALPHA* (Великобритания). **Результаты.** По словесным характеристикам свистящих хрипов выделены 2 группы пациентов: у больных 1-й группы ($n = 38$) выслушивались хрипы высокотональных АЧХ хрипов (576 ± 33 Гц; интенсивность хрипов — $6,5 \pm 0,7$ балла, степень выраженности одышки — $4,8 \pm 1,2$ балла по шкале Борга); у пациентов 2-й группы ($n = 34$) — хрипы средне- и низкотональных АЧХ хрипов ($368 \pm 40,2$ Гц; интенсивность хрипов — $3,8 \pm 0,6$ балла, степень выраженности одышки — $3,7 \pm 0,5$ балла по шкале Борга). Получены разнообразные «языковые» характеристики свистящих хрипов. Выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью обструктивных нарушений и субъективными ощущениями свистящего дыхания. У больных 1-й группы отмечена среднетяжелая и тяжелая степень обструктивных нарушений (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) $< 50\%$), 2-й — легкая и средняя степень бронхиальной обструкции ($50 < \text{ОФВ}_1 < 80\%$). В 1-й группе положительные результаты бронходилатационного теста фиксировались в 100 % случаев, во 2-й — в 37 %. У пациентов обеих групп отмечены сравнимые значения постбронходилатационных показателей АЧХ. Уменьшение интенсивности хрипов приводило к снижению выраженности одышки. Одышка не влияла на интенсивность субъективного восприятия хрипов. **Заключение.** Приведены словесные характеристики свистящего дыхания у пациентов с БА. Выявлена прямая сильная корреляционная связь восприятия хрипов с тяжестью бронхиальной обструкции и слабая обратная связь между интенсивностью восприятия хрипов и одышки до применения бронхолитического препарата, прямая умеренной силы корреляционная связь после бронходилатационного теста. Выраженность бронхиальной обструкции у пациентов с БА играет первостепенную роль в возникновении свистящих хрипов высокотональных АЧХ хрипов. У данных пациентов следует ожидать хороший медикаментозный ответ на ингаляционную терапию β_2 -агонистами.

Ключевые слова: бронхиальная астма, свистящее дыхание, тональность хрипов, бронхиальная обструкция.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Финансирование. Исследование выполнялось без участия спонсоров. Источник финансирования — бюджет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для цитирования: Глотов С.И., Бяловский Ю.Ю., Жукова Л.А., Пономарева И.Б., Бхар Ф.М. Многообразие вербальных и амплитудно-частотных характеристик хрипов у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от выраженности бронхиальной обструкции и одышки. *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 750–755. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-750-755

Variety of verbal and amplitude-frequency characteristics of wheezing in patients with bronchial asthma, depending on the severity of bronchial obstruction and shortness of breath

Sergey I. Glotov[✉], Yuriy Yu. Byalovskiy, Lidiya A. Zhukova, Irina B. Ponomareva, Bhar Mohamed Fares

I.P.Pavlov Ryazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Vysokovol'naya 9, Ryazan', 390026, Russia

Abstract

Objective. To study the “language” of whistling wheezing in patients with asthma, the relationship between verbal and amplitude-frequency characteristics (AFC) of wheezing and the severity of bronchial obstruction and dyspnea. **Methods.** 72 patients with partially controlled asthma were examined. The patients described whistling breathing by comparison and evaluated the degree of intensity of wheezing and dyspnea (Borg CR-10 scale). Spirometry was carried out with Vitalograph ALPHA spirometer (England) according to the rules of ATS/ERS with a bronchodilator test and simultaneous recording of pulmonary sounds with the Littmann 3,200 electronic stethoscope. **Results.** 2 groups of patients were formed based on verbal characteristics of the whistling wheezing. The 1st group (38 patients) had wheezes of high-tone AFC (576 ± 33 Hz), $6,5 \pm 0,7$ points of wheezing intensity, and the degree of dyspnea intensity $4,8 \pm 1,2$ points on the Borg scale. The 2nd group (34 patients) had wheezes of medium and low-tone AFC ($368 \pm 40,2$ Hz), $3,8 \pm 0,6$ points of wheezing intensity, and degree of dyspnea intensity $3,7 \pm 0,5$ points according to Borg scale. Various “language” characteristics of whistling wheezing are obtained. The direct correlation between the degree of obstruction and subjective sensations of whistling breathing was found. The 1st group had marked moderate and severe bronchial obstruction ($\text{FEV}_1 < 50\%$). The 2nd group had mild and medium degree bronchial obstruction ($50 > \text{FEV}_1 < 80\%$). A positive bronchodilator test was recorded in 100% patients in the 1st group and 37% patients in the 2nd group. Postbronchodilator AFC of the wheezes were comparable between the groups. The decrease in the intensity of wheezing led to a reduced sever-

ity of shortness of breath. Dyspnea did not affect the subjective intensity of wheezing. **Conclusion.** Verbal characteristics of whistling breathing in asthma patients are given. There was a direct strong correlation between the perception of wheezing with the severity of bronchial obstruction and a weak feedback between the intensity of perception of wheezing and shortness of breath before the use of bronchodilator. A direct moderate correlation was found after the bronchodilator test. The severity of bronchial obstruction in patients with asthma plays a major role in the occurrence of wheezing high-tone AFC. A good response to beta2-agonist inhalation therapy should be expected in these patients

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. This study was not sponsored. Financing of study — Budget of I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia.

For citation: Glotov S.I., Byalovskiy Yu.Yu., Zhukova L.A., Ponomareva I.B., Fares B.M. Variety of verbal and amplitude-frequency characteristics of wheezing in patients with bronchial asthma, depending on the severity of bronchial obstruction and shortness of breath. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 750–755 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-750-755

Посвящается памяти профессора В.Н.Абросимова

Аускультация легких многие десятилетия остается основным физикальным методом диагностики заболеваний органов дыхания. Звуки, выслушиваемые при аускультации легких, принято делить на основные и дополнительные дыхательные шумы. К основным относятся следующие варианты дыхания: нормальные легочные шумы, которые могут меняться в сторону как ослабления, так и усиления, что вызывается как физиологическими факторами (усиление дыхания у лиц с пониженной массой тела), так и в сторону ослабления (при ожирении, повышенном развитии мышечной массы) с предполагаемой зоной генерации нормальных легочных шумов — от трахеи до бронхов I–V порядка, а также нормальные трахеальные шумы в области трахеи и голосовой щели. Амплитудно-частотные характеристики (АЧХ) нормальных легочных шумов — $< 100\text{--}1\,000$ Гц, нормальных трахеальных шумов — $< 100\text{--}3\,000$ Гц [1, 2]. К дополнительным дыхательным шумам относятся свистящее дыхание (*wheezing*) — по АЧХ это синусоиды ($100\text{--}1\,000$ Гц) длительностью ≥ 80 мс, сухие хрипы — серия из быстрозатухающих синусоид (< 300 Гц) длительностью ≥ 100 мс, влажные хрипы (крепитация) — быстрозатухающие всплески длительностью < 20 мс [1, 2].

Происхождение дыхательных шумов не совсем ясно. *H.Pasterkamp, M.Sarkar* приведено полное описание возникновения основных и дополнительных дыхательных шумов [1, 3]. Нормальные легочные шумы образуются с помощью турбулентного и вращательного воздушного потока вдоль трахеобронхиального дерева. Воздушный поток движется параллельно стенкам бронхов, имеет параболическую форму, т. к. воздух в центральных слоях движется быстрее, чем в периферийных, практически без завихрений, значительного смешивания и столкновения между слоями газа. Ламинарная структура потока описана уравнением Пуазейля [1, 4].

Патофизиологические механизмы генерации свистящих хрипов являются сложными и окончательно не установленными. М.В.Черноруцкий (1949), С.А.Гиляревский (1965) считали, что сухие хрипы возникают в результате дополнительного сужения бронхов в местах анатомического сужения, а также при наличии влажного, трудноперемещающегося секрета в бронхах, иногда звучащего как струна. Выделены хрипы высокой и низкой тональности. Особого внимания заслуживает теория возникнове-

ния сухих хрипов, обозначаемых как «вибрирующий язычок» — взаимодействие стенки дыхательных путей (при сужении почти до момента закрытия), с газом, протекающим через них (*Forgacs P., Chest*, 1978). Существуют другие теории возникновения хрипов — акустическая стимуляция вихревого звука (свист), резонанс стенок дыхательных путей вследствие турбулентности, резонатор Гельмгольца, индуцированный турбулентностью, завихрения, индуцируемые стенкой резонатора, динамический флаттер.

Ведущим механизмом возникновения свистящих хрипов в настоящее время считается флаттер — вибрация стенок дыхательных путей при прохождении воздуха через суженные бронхи [5–7].

В группе болезней органов дыхания бронхиальная астма (БА) является наиболее распространенной патологией с тенденцией к росту заболеваемости, создающей не только медицинские, но социально-экономические проблемы [8].

В диагностике БА ключевым методом является аускультация. Бытует мнение, что без свистящих хрипов не бывает БА.

Аускультация (лат. *auscultatio* — выслушивание) — физический метод диагностики в медицине, заключающийся в выслушивании звуков, образующихся в процессе функционирования внутренних органов. Различается непосредственная и опосредованная аускультация. Есть определенные правила, которые должны соблюдаться при аускультации легких, например, теплое помещение, т. к. в холодном помещении мышечная дрожь может искажать аускультативные данные. Стетоскоп должен быть подобран по форме ушной раковины, а у фонендоскопа необходим подбор съемных ушных насадок по размеру слухового прохода. При аускультации нельзя манипулировать фонендоскопом, чтобы не искажать основные дыхательные шумы и не создавать дополнительных звуковых явлений. Устанавливать фонендоскоп следует в «классических» точках, определяемых правилами пропедевтики внутренних болезней. Дыхание должно быть ровным и спокойным. При необходимости можно проводить аускультацию в условиях форсированного дыхания.

В соответствии с рекомендациями Глобальной инициативы по диагностике и лечению БА (*Global Initiative for Asthma — GINA*, 2019) диагностическими критериями считаются свистящее дыхание (*wheezing*), приступы удушья, одышка, заложенность в грудной

клетке, кашель [9]. Среди лиц молодого и среднего возраста приступы удушья, которые считаются одним из главных проявлений БА, встречаются в среднем лишь у 3,1 % больных, а свистящее дыхание — у 27,1 % [10].

Субъективные и объективные характеристики одышки и кашля подробно изучены. Широко используются методы клинического шкалирования и вопросники — шкала Борга, визуальная аналоговая шкала, модифицированная шкала одышки в зависимости от характера физической нагрузки (*Modified Medical Research Council*) — mMRC [11, 12]. При оценке респираторных симптомов используется также словесная характеристика. Наиболее известна вербальная характеристика одышки («язык, словник») одышки (*Language of dyspnea*). Впервые подробное исследование «языка одышки» проведено в Китае (1989), при этом разработаны модифицированные опросники, характеризующие дыхательный дискомфорт у пациентов [13]. Академик РАН А.Г.Чучалин (2004) представил «язык одышки» с учетом английской версии, подчеркнув важность проведения таких исследований [14]. Известна и широкая палитра вербальных характеристик кашля — по тембру кашля («лающий» (громкий и отрывистый), короткий и осторожный, сиплый, беззвучный, битональный (к грубому основному присоединяется музыкальный высокий овертон)), по времени суток (ночной, дневной, утренний, вечерний), по ритму (периодический в виде отдельных кашлевых толчков), мучительный, изнуряющий, приступообразный, кашель, связанный с условиями возникновения и явлениями, его сопровождающими (мокрота), малопродуктивный, сухой, влажный, связанный со рвотой, переменой положения тела, приема еды, физической нагрузкой. Для измерения частоты кашля используется визуальная аналоговая шкала, шкала оценки кашля, ведение дневника кашля [13]. Для объективизации кашлевых эпизодов, силы кашля применяется специальная аппаратура, используется 6-балльная шкала (*Hsu J.A., Stone R.B. et al.*, 1994), основанная на количестве и выраженности кашлевых эпизодов в дневное и ночное время, их влияние на дневную активность и сон.

В настоящее время свистящие хрипы у пациентов с БА изучены недостаточно. На современном этапе анализируется информативная значимость сухих хрипов как вербально, так и их изучение с помощью современных физических моделей и компьютерных программ. Осуществляется поиск новых диагностических значений свистящего дыхания.

Целью настоящего исследования явилось изучение «языка, словника» свистящих хрипов у пациентов с БА, взаимосвязь вербальных и АЧХ свистящего дыхания со степенью бронхиальной обструкции и одышки, ответа на бронхолитическую терапию.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты ($n = 72$: 40 мужчин, 32 женщины; возраст — 40–56 лет; средний воз-

раст — $47,3 \pm 4,9$ года) с частично контролируемой БА (результат теста по контролю над БА — 20–23 балла) с заболеванием легкой, среднетяжелой и тяжелой степени (GINA, 2017, 2019). Продолжительность заболевания составила $9,3 \pm 2,7$ года. Пациенты, помимо жалоб на одышку, приступы удушья, кашель, заложенность в грудной клетке предъявляли жалобы на периодически возникающие свистящие хрипы, слышимые на расстоянии. В исследование не включались пациенты с неконтролируемой БА, другими заболеваниями органов дыхания (пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, рак легкого, тромбоэмболия легочной артерии, интерстициальные заболевания легких), внелегочными причинами одышки (декомпенсация сердечной недостаточности, анемический синдром, нервномышечные заболевания, функциональные нарушения дыхания (гипервентиляционный синдром, дисфункция вокальных хорд), заболеваниями центральной нервной системы, ожирением (индекс массы тела $> 35 \text{ кг/м}^2$), тяжелой артериальной гипертензией, обострением ишемической болезни сердца, кетоацидозом. Пациенты были подробно осведомлены о целях и задачах исследования, на возникающие вопросы даны подробные разъяснения. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие. Исследование одобрено на заседании № 10 от 10.05.17 Локального этического комитета при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Всем пациентам предложено описать свистящее дыхание методом сравнения, оценить степень интенсивности звуковых характеристик хрипов и одышки (шкала Борга CR-10) [12]. Спирометрия с бронходилатационным тестом (применением 4 ингаляционных доз короткодействующего симпатомиметического препарата вентолин) и одновременной записью легочных звуков при помощи электронного стетоскопа *Littmann 3200* во II и IV межреберье справа по срединно-ключичной линии и сзади справа ниже угла лопатки до и после применения вентолина осуществлялась при помощи спирометра *Vitalograph ALPHA* (Великобритания) по правилам Американского торакального (*American Thoracic Society* — ATS) и Европейского респираторного (*European Respiratory Society* — ERS) обществ. До спирометрии пациент воздерживался от приема кофе, чая, шоколада, колб или других кофеин-содержащих напитков и продуктов, ледяных напитков, алкоголя — за 4 ч, физической нагрузки — за 12 ч до обследования. Перед исследованием исключен прием ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), комбинации иГКС с длительно действующими β_2 -агонистами, за 48 и 6 ч — короткодействующих симпатомиметических препаратов (вентолин, сальбутамол).

АЧХ дыхательных шумов анализировались при помощи программ *Spectrogram version 5.0* и *Adobe Audition 10.0*.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы *Statistica 13.0* (StatSoft Inc., США). Количественные данные, удовлетворяющие нормальному распределению, представлены как среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD). Для сравнения показателей несвязанных групп при условии нормального распределения в группах применялся t -критерий Стьюдента. При сравнении показателей зависимых групп с нормальным распределением признака в группах применялся парный t -критерий Стьюдента. Данные, полученные в ходе исследования, подвергались корреляции Спирмена. Значения считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены в табл. 1.

По словесным характеристикам свистящих хрипов выделены 2 группы пациентов:

- 1-я группа ($n = 20$) — лица с ощущением хрипов высокотоновых АЧХ (преобладающий диапазон средних частот — 576 ± 33 Гц; интенсивность хрипов по шкале Борга — $6,5 \pm 0,7$ балла; степень выраженности одышки — $4,8 \pm 1,2$ балла по шкале Борга);
- 2-я группа ($n = 31$) — лица с ощущением хрипов средне- и низкотоновых АЧХ (преобладающий диапазон средних частот — $368 \pm 40,2$ Гц; интенсивность хрипов по шкале Борга — $3,8 \pm 0,6$ балла; степень выраженности одышки — $3,7 \pm 0,5$ балла по шкале Борга).

«Языковые» характеристики свистящих хрипов у пациентов (см. табл. 1):

- 1-й группы — «свисток», «свист птиц», «шум ветра», «звук сквозняка», «трели птиц», «писк дельфина», «игра на дудочке, свирели, скрипке и виолончели»;
- 2-й группы — «бурлящий ручеек», «журчание ручейка», «меха гармошки», «бульканье чайника», «писк мыши», «мурлыканье котят», «скрип двери», «треск древесины», «гул с ревом».

После бронходилатационного теста с вентолином количество и интенсивность сухих хрипов у пациентов обеих групп уменьшалось. В 1-й группе преобладающий диапазон средних частот АЧХ хрипов составил 388 ± 26 Гц, интенсивность хрипов по шкале Борга уменьшилась до $5,1 \pm 0,58$ балла, степень выраженности одышки — $3,9 \pm 0,9$ балла. Во 2-й группе преобладающий диапазон средних частот АЧХ хрипов составил $289 \pm 31,8$ Гц, интенсивность хрипов по шкале Борга снизилась до $3,2 \pm 0,5$ балла, степень выраженности одышки — $3,2 \pm 0,4$ балла. В 1-й группе отмечена бронхиальная обструкция средней и тяжелой степени ($ОФВ_1 < 50$ %_{долж.}), во 2-й группе выявлялась бронхиальная обструкция легкой и средней степени ($ОФВ_1 > 50$ %, < 80 %_{долж.}). В 1-й группе положительные результаты бронходилатационного теста получены у 100 % больных ($p < 0,05$), во 2-й — у 37 % ($p < 0,05$).

Данные, полученные в ходе исследования, были подвергнуты корреляционному анализу. Результаты представлены табл. 2.

Выявлена прямая сильная корреляционная зависимость ($p < 0,05$) между степенью обструктивных нарушений и АЧХ хрипов как до применения вентолина ($r = -0,88$), так и после бронходилата-

Таблица 1
Различие показателей в группах больных бронхиальной астмой по субъективному восприятию хрипов, амплитудно-частотных характеристик хрипов, степени бронхиальной обструкции и одышки
Table 1
The differences between the patients with asthma by the subjective perception of wheezing, amplitude-frequency characteristics of wheezing, the degree of bronchial obstruction and shortness of breath

Показатель	1-я группа ($n = 38$)	2-я группа ($n = 34$)
Субъективное восприятие	«Свисток», «свист птиц», «шум ветра», «звук сквозняка», «трели птиц», «писк дельфина», «игра на дудочке, свирели, скрипке и виолончели»	«Бурлящий ручеек», «журчание ручейка», «меха гармошки», «бульканье чайника», «писк мыши», «мурлыканье котят», «скрип двери», «треск древесины», «гул с ревом»
Амплитудно-частотные характеристики хрипов (диапазон средних частот), Гц:		
• до применения вентолина	$576 \pm 33^*$	$368 \pm 40,2^*$
• после применения вентолина	$388 \pm 26^*$	$289 \pm 31,8^*$
ОФВ ₁ , % _{долж.} :		
• пребронходилатационный	$43,95 \pm 4,4^*$	$71 \pm 5,4^*$
• после бронходилатационного теста	$57,5 \pm 7,5^*$	$77 \pm 8,8^*$
Бронходилатационный тест:		
• %	$17,5 \pm 4,3^*$	$5,7 \pm 1,8^*$
• мл	$281 \pm 37,3^*$	$142 \pm 47,3^*$
Интенсивность хрипов по шкале Борга, баллы:		
• до применения вентолина	$6,5 \pm 0,7^*$	$3,8 \pm 0,6^*$
• после применения вентолина	$5,1 \pm 0,58^*$	$3,2 \pm 0,5^*$
Интенсивность одышки по шкале Борга, баллы:		
• до бронходилатационного теста	$4,8 \pm 1,2^*$	$3,7 \pm 0,5^*$
• после бронходилатационного теста	$3,9 \pm 0,9^*$	$3,2 \pm 0,4^*$

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; * — $p < 0,05$ при сравнении групп.

Note: *, $p < 0,05$ for the comparisons between the groups.

Таблица 2
Корреляционные взаимоотношения показателей бронхиальной обструкции и одышки с амплитудно-частотными характеристиками и интенсивностью хрипов
Table 2
Correlation between the indicators of bronchial obstruction and shortness of breath with amplitude-frequency characteristics and intensity of wheezing

Показатель		ОФВ ₁ пребронхо-дилатационный, %доп.	ОФВ ₁ после бронхо-дилатационного теста, %доп.	Интенсивность одышки по шкале Борга до бронхо-дилатационного теста, баллы	Интенсивность одышки по шкале Борга после бронхо-дилатационного теста, баллы
Амплитудно-частотные характеристики хрипов* до применения вентолина, Гц:	<i>r</i>	–0,88	–0,69	–0,14	0,43
	<i>p</i>	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Амплитудно-частотные характеристики хрипов* после применения вентолина, Гц:	<i>r</i>	–0,84	–0,6	–0,1	0,29
	<i>p</i>	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Интенсивность хрипов по шкале Борга до применения вентолина, баллы:	<i>r</i>	–0,86	–0,7	–0,03	0,45
	<i>p</i>	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Интенсивность хрипов по шкале Борга после применения вентолина, баллы:	<i>r</i>	–0,87	–0,62	–0,08	0,44
	<i>p</i>	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Примечание: * – диапазон средних частот; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.
 Note: *, midrange.

ционного теста ($r = -0,84$). Отмечена сильная корреляционная зависимость ($p < 0,05$) между степенью обструктивных нарушений и субъективными ощущениями свистящего дыхания (интенсивностью хрипов) как до применения вентолина ($r = -0,86$), так и после бронходилатационного теста ($r = -0,87$).

Получена слабая обратная корреляционная связь ($p > 0,05$) между субъективными ощущениями свистящего дыхания (интенсивностью хрипов) и интенсивностью одышки по шкале Борга до бронходилатационного теста ($r = -0,03$) и прямая умеренной силы корреляционная связь – после проведения бронходилатационного теста ($r = 0,44$).

Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании проанализированы словесные характеристики свистящего дыхания высоко-, средне- и низкотонового ощущения хрипов у пациентов с БА, выявлена их прямая сильная корреляционная связь с выраженностью бронхиальной обструкции. Степень бронхиальной обструкции при БА играет первостепенную роль в возникновении свистящих хрипов высокотоновых АЧХ хрипов (возможно, за счет аэродинамических нарушений – высокой турбулентности в более суженных бронхах, флаттера стенок бронхов, срывов вихрей). Анализ «языковой» характеристики свистящего дыхания также способствует более объективной оценке выраженности нарушений бронхиальной проходимости. По словесной характеристике свистящих хрипов у пациентов с высокотоновыми ощущениями хрипов можно предполагать среднетяжелые и тяжелые нарушения бронхиальной проходимости, при этом следует ожидать хороший медикаментозный ответ на ингаляционную терапию β_2 -агонистами. У пациентов со средне- и низкотоновыми ощущениями хрипов чаще выявлялась бронхиальная обструкция легкой и средней

степени, что предполагает недостаточный ответ на ингаляционные симпатомиметические препараты. Взаимосвязь хрипов и выраженности одышки не столь выражена, что предполагает более серьезные патофизиологические механизмы формирования одышки.

Литература

1. Pasterkamp H., Kraman S.S., Wodicka G.R. Respiratory sounds. Advances beyond the stethoscope. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (3, Pt 1): 974–987. DOI: 10.1164/ajrccm.156.3.9701115.
2. Andres E., Gass R., Brandt C., Hentzler A. Respiratory Sounds Analysis in the World of Health 2.0 and Medicine 2.0. *EC Pulmonol. Respir. Med.* 2018; 7 (8): 564–585.
3. Sarkar M., Madabhavi I., Niranjana N., Dogra M. Auscultation of the respiratory system. *Ann. Thorac. Med.* 2015; 10 (3): 158–168. DOI: 10.4103/1817-1737.160831.
4. Sovijärvi A.R., Malmberg L.P., Charbonneau G., Vanderschoot J. Characteristics of breath sounds and adventitious respiratory sounds. *Eur. Respir. Rev.* 2000; 10 (77): 591–596.
5. Gavrieli N., Palti Y., Alroy G., Grotberg J.B. Measurement and theory of wheezing breath sound. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1984; 57 (2): 481–492. DOI: 10.1152/jappl.1984.57.2.481.
6. Абросимов В.Н. Бронхиальная астма, свистящие хрипы, флаттер – возможные взаимодействия (дискуссия). В кн.: Абросимов В.Н., ред. Одышка и ассоциированные синдромы: Межрегиональный сборник научных трудов. Рязань; 2014: 38–42.
7. Петров Ю.В., Глотов С.И., Абросимов В.Н. Первый опыт применения интрапульмональной электронной аускультации у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2015; (4): 45–49.
8. Рогачиков А.И., Урясов О.М. Техника ингаляции лекарственных средств и контроль над бронхиальной астмой. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П.Павлова*. 2016; 24 (3): 86–91. DOI: 10.17816/PAVLOVJ2016386-91.

9. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> [Accessed: June 25, 2019].
10. Gurung A., Scrafford C.G., Tielsch J.M. et al. Computerized lung sound analysis as diagnostic aid for the detection of abnormal lung sounds: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Med.* 2011; 105 (9): 1396–1403. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.05.007.
11. Абросимов В.Н. Визуальный аналог одышки, возможности практического применения. *Терапевтический архив*. 1989; 61 (3): 126–127.
12. Borg G. Simple rating methods for estimation of perceived exertion. *Wenner-Gren Center International Symposium Series*. 1976; 28: 39–47.
13. Абросимов В.Н. Легочный клиренс, дыхательная техника и кинезитерапия больных хронической обструктивной болезнью легких. Рязань: РязГМУ; 2010.
14. Чучалин А.Г. Одышка: патофизиологические и клинические аспекты. *Терапевтический архив*. 2005; 77 (3): 5–14.
5. Gavriely N., Palti Y., Alroy G., Grotberg J.B. Measurement and theory of wheezing breath sound. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1984; 57 (2): 481–492. DOI: 10.1152/jappl.1984.57.2.481.
6. Abrosimov V.N. [Bronchial asthma, wheezing, flutter – possible interactions (discussion)]. In: Abrosimov V.N., ed. [Dyspnea and associated syndromes: Interregional collection of scientific papers]. *Ryazan*; 2014: 38–42 (in Russian).
7. Petrov Ju.V., Glotov S.I., Abrosimov V.N. [First experience of electronic intrapulmonary auscultation in patients with COPD and bronchial asthma]. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)*. 2015; (4): 45–49 (in Russian).
8. Rogachikov A.I., Urjas'ev O.M. [Technique of inhalation medicines and the control over bronchial asthma]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P.Pavlova*. 2016; 24 (3): 86–91. DOI: 10.17816/PAVLOVJ2016386-91 (in Russian).
9. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> [Accessed: June 25, 2019].
10. Gurung A., Scrafford C.G., Tielsch J.M. et al. Computerized lung sound analysis as diagnostic aid for the detection of abnormal lung sounds: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Med.* 2011; 105 (9): 1396–1403. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.05.007.
11. Abrosimov V.N. [Visual analogue of shortness of breath, the possibility of practical application]. *Terapevticheskii arhiv*. 1989; 61 (3): 126–127. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.05.007 (in Russian).
12. Borg G. Simple rating methods for estimation of perceived exertion. *Wenner-Gren Center International Symposium Series*. 1976; 28: 39–47.
13. Abrosimov V.N. [Pulmonary clearance, respiratory technique and kinesitherapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Ryazan: RyazGMU*; 2010 (in Russian).
14. Chuchalin A.G. [Shortness of Breath: pathophysiological and clinical aspects]. *Terapevticheskii arhiv*. 2005; 77 (3): 5–14 (in Russian).

Поступила 01.10.19

References

1. Pasterkamp H., Kraman S.S., Wodicka G.R. Respiratory sounds. Advances beyond the stethoscope. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (3, Pt 1): 974–987. DOI: 10.1164/ajrccm.156.3.9701115.
2. Andres E., Gass R., Brandt C., Hentzler A. Respiratory Sounds Analysis in the World of Health 2.0 and Medicine 2.0. *EC Pulmonol. Respir. Med.* 2018; 7 (8): 564–585.
3. Sarkar M., Madabhavi I., Niranjana N., Dogra M. Auscultation of the respiratory system. *Ann. Thorac. Med.* 2015; 10 (3): 158–168. DOI: 10.4103/1817-1737.160831.
4. Sovijärvi A.R., Malmberg L.P., Charbonneau G. Vander-school J. Characteristics of breath sounds and adventitious respiratory sounds. *Eur. Respir. Rev.* 2000; 10 (77): 591–596.
5. Gavriely N., Palti Y., Alroy G., Grotberg J.B. Measurement and theory of wheezing breath sound. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1984; 57 (2): 481–492. DOI: 10.1152/jappl.1984.57.2.481.
6. Abrosimov V.N. [Bronchial asthma, wheezing, flutter – possible interactions (discussion)]. In: Abrosimov V.N., ed. [Dyspnea and associated syndromes: Interregional collection of scientific papers]. *Ryazan*; 2014: 38–42 (in Russian).
7. Petrov Ju.V., Glotov S.I., Abrosimov V.N. [First experience of electronic intrapulmonary auscultation in patients with COPD and bronchial asthma]. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)*. 2015; (4): 45–49 (in Russian).
8. Rogachikov A.I., Urjas'ev O.M. [Technique of inhalation medicines and the control over bronchial asthma]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P.Pavlova*. 2016; 24 (3): 86–91. DOI: 10.17816/PAVLOVJ2016386-91 (in Russian).
9. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> [Accessed: June 25, 2019].
10. Gurung A., Scrafford C.G., Tielsch J.M. et al. Computerized lung sound analysis as diagnostic aid for the detection of abnormal lung sounds: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Med.* 2011; 105 (9): 1396–1403. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.05.007.
11. Abrosimov V.N. [Visual analogue of shortness of breath, the possibility of practical application]. *Terapevticheskii arhiv*. 1989; 61 (3): 126–127. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.05.007 (in Russian).
12. Borg G. Simple rating methods for estimation of perceived exertion. *Wenner-Gren Center International Symposium Series*. 1976; 28: 39–47.
13. Abrosimov V.N. [Pulmonary clearance, respiratory technique and kinesitherapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Ryazan: RyazGMU*; 2010 (in Russian).
14. Chuchalin A.G. [Shortness of Breath: pathophysiological and clinical aspects]. *Terapevticheskii arhiv*. 2005; 77 (3): 5–14 (in Russian).

Received: October 01, 2019

Информация об авторах / Authors information

Глотов Сергей Иванович — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии с курсом терапии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: тел.: (4912) 97-19-37; e-mail: sergeyglotov@mail.ru

Sergey I. Glotov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of General Internal Medicine with the course of therapy of the additional professional education faculty, I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4912) 97-19-37; e-mail: sergeyglotov@mail.ru

Бяловский Юрий Юльевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: тел.: (4912) 46-08-84; e-mail: b_yu@mail.ru

Yuriy Yu. Byalovskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pathophysiology, I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4912) 46-08-84; e-mail: b_yu@mail.ru

Жукова Лидия Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии с курсом терапии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: тел.: (4912) 97-19-37; e-mail: Lidiyazhukova1949@yandex.ru

Lidiya A. Zhukova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of General Internal Medicine with the course of therapy of the additional professional education faculty, I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4912) 97-19-37; e-mail: Lidiyazhukova1949@yandex.ru

Пономарева Ирина Борисовна — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии с курсом терапии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: тел.: (4912) 97-19-37; e-mail: docib@yandex.ru

Irina B. Ponomareva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of General Internal Medicine with the course of therapy of the additional professional education faculty, I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4912) 97-19-37; e-mail: docib@yandex.ru

Бхар Фарес Мохамед — аспирант кафедры факультетской терапии с курсом терапии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: тел.: (4912) 97-19-37; e-mail: fares.bhar@icloud.com
Bhar Fares Mohamed, Postgraduate student, Department of General Internal Medicine with the course of therapy of the additional professional education faculty, I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4912) 97-19-37; e-mail: fares.bhar@icloud.com

Анализ взаимосвязи параметров легочной гемодинамики с выраженностью клинических проявлений у больных хронической обструктивной болезнью легких: возможности лекарственной терапии

Е.Б.Клестер^{1,✉}, Я.Н.Шойхет¹, А.С.Балицкая¹, К.Н.Журавлев², В.А.Елыкомов¹, И.В.Бахарева³, А.В.Бочарова⁴, В.Г.Яркова⁵, К.В.Клестер¹

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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени И.В.Давыдовского» Департамента здравоохранения города Москвы: 109240, Россия, Москва, ул. Яузская, 11

³ Министерство здравоохранения Алтайского края: 656031, Россия, Алтайский край, Барнаул, пр. Красноармейский, 95А

⁴ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»: 656024, Россия, Алтайский край, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 625023, Россия, Тюменская обл., Тюмень, ул. Одесская, 54

Резюме

Целью работы являлась оценка легочной гемодинамики и наличия систолической и / или диастолической дисфункции (ДД) миокарда правого (ПЖ) и левого (ЛЖ) желудочков у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в зависимости от принадлежности к одной из групп риска (ABCD) согласно классификации Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2019) а также определение возможных направлений медикаментозной коррекции. **Материалы и методы.** Обследованы больные ХОБЛ ($n = 119$, 87 мужчин; средний возраст – $62,5 \pm 14,8$ года) групп риска А ($n = 21$) и В ($n = 98$) по GOLD (2019). Помимо общепринятых клинико-инструментальных обследований, проводилось определение аортальной и легочной скорости распространения пульсовой волны (лСРПВ) с применением магнитно-резонансной томографии. **Результаты.** У всех больных ХОБЛ выявлены нарушения в виде ДД ПЖ (отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к максимальной скорости предсердного диастолического наполнения ($E / A_{пж}$) у пациентов группы риска А составило $0,85 \pm 0,03$ vs $0,97 \pm 0,03$ – у пациентов группы риска В; $p < 0,05$). У 28,6 % больных группы риска В ($p < 0,05$) определялся рестриктивный тип транстрикуспидального кровотока. Легочная гипертензия у больных ХОБЛ группы риска А составила $24,3 \pm 7,6$ мм рт. ст., группы риска В – $17,2 \pm 6,8$ мм рт. ст. У пациентов группы риска В отмечены более высокие значения лСРПВ ($3,13 (2,93–3,44)$ мс⁻¹ vs $1,97 (1,62–2,68)$ мс⁻¹ у пациентов группы риска А; $p = 0,005$) и ударного объема ПЖ ($33,5 (27,3–37,9)$ мл у пациентов группы риска В vs $29,1 (24,0–35,7)$ мл – у пациентов группы риска А; $p = 0,005$). Установлена сильная корреляция показателей лСРПВ со степенью бронхиальной обструкции, фракции выброса и конечного диастолического объема ПЖ, среднего давления в легочной артерии (ДЛА_{ср}) у больных группы В и умеренной силы корреляция – у пациентов группы риска А. **Заключение.** Таким образом, у больных ХОБЛ группы риска А по GOLD (2019) определяются пограничные показатели ДЛА_{ср} с развитием ДД ПЖ и ЛЖ. Прогрессирование гемодинамических нарушений связано с утяжелением клинических проявлений и дыхательных расстройств, более выраженных у пациентов группы риска В, при этом требуется обязательная бронхолитическая медикаментозная коррекция.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гипертензия, ремоделирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Клестер Е.Б., Шойхет Я.Н., Балицкая А.С., Журавлев К.Н., Елыкомов В.А., Бахарева И.В., Бочарова А.В., Яркова В.Г., Клестер К.В. Анализ взаимосвязи параметров легочной гемодинамики с выраженностью клинических проявлений у больных ХОБЛ, возможности лекарственной терапии. *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 756–763. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-756-763

Pulmonary hemodynamics and remodeling of the right heart in patients with COPD depending on the risk group, the direction of drug correction

Elena B. Klester^{1,✉}, Yakov N. Shoykhet¹, Aleksandra S. Balitskaya¹, Kirill N. Zhuravlev², Valeriy A. Elykomov¹, Irina V. Bakhareva³, Antonina V. Bocharova⁴, Valentina G. Yarkova⁵, Karolina V. Klester¹

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

² I.V.Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow Health Department: Yauzskaya ul. 11, Moscow, 109240, Russia

³ Healthcare Ministry of the Altay Region: Krasnoarmeyskiy pr. 95A, Barnaul, Altay Region, 656031, Russia

⁴ Altay State Territorial Teaching Hospital: ul. Lyapidevskogo 1, Barnaul, Altay Region, 656024, Russia

⁵ Tyumen' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Odesskaya 54, Tyumen', 625030, Russia

Abstract

Objective: to assess pulmonary hemodynamics and the presence of systolic and/or diastolic dysfunction of the myocardium of the right and left ventricles in patients with COPD, depending on the risk groups (A, B, C, D); to determine the possible directions of pharmacological correction. **Methods.** Patients ($n = 119$, including 87 men, mean age 62.5 ± 14.8 years) with COPD of risk group A ($n = 21$) and B ($n = 98$) (GOLD, 2019). In addition to the routine clinical and instrumental examinations, pulmonary and aortic pulse wave velocity was determined using MRI diagnostics. **Results.** The right ventricular diastolic dysfunctions (DD) were revealed in all patients with COPD ($E/A\ TV = 0.85 \pm 0.03$ vs 0.97 ± 0.03 ; groups A and B respectively, $p < 0.05$). 28.6% of patients of group B had a restrictive type of transtricuspid blood flow ($p < 0.05$). The pulmonary blood pressure was increased: 24.3 ± 7.6 mm Hg in patients with COPD group A, 17.2 ± 6.8 mm Hg – in group B. Patients of group B had a higher pulmonary pulse wave velocity (pPWV) (B: $3.13 [2.93–3.44]$ ms^{-1} vs A: $1.97 [1.62–2.68]$ ms^{-1} , $p = 0.005$) and stroke volume of RV (B: $33.5 [27.3–37.9]$ mL vs A: $29.1 [24.0–35.7]$ mL, $p = 0.005$). The correlation between pPWV and the degree of bronchial obstruction, ejection fraction and end-diastolic volume of the RV, and mean pulmonary arterial pressure (mPAP) was strong for patients of group B and moderate for patients of group A. **Conclusion.** Thus, patients with COPD risk group A have the borderline indicators of mPAP with DD of LV and RV. The progression of hemodynamic disorders is associated with the aggravation of clinical symptoms and respiratory disorders, that were more pronounced in group B. This progression led to mandatory broncholytic drug correction.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, remodeling.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The authors received no financial support.

For citation: Klester E.B., Shoykhet Yu.N., Balitskaya A.S., Zhuravlev K.N., Elykomov V.A., Bahareva I.V., Bocharova A.V., Yarkova V.G., Klester K.V. Pulmonary hemodynamics and remodeling of the right heart in patients with COPD depending on the risk group, the direction of drug correction. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 756–763 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-756-763

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека и занимает 3-е место среди причин смерти. Ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,8 млн человек [1, 2]. Несмотря на то, что основная локализация воспаления при ХОБЛ – периферический отдел дыхательных путей, для ХОБЛ характерно формирование вторичной легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) с повышением нагрузки на правые отделы сердца и левое предсердие с последующим ухудшением коронарного резерва, увеличением риска обострений и связано с неблагоприятным прогнозом [3, 4]. По результатам ряда исследований показано, что у больных ХОБЛ именно функция правого желудочка (ПЖ) оказывает влияние на толерантность к физической нагрузке (ТФН), а фракция выброса (ФВ) ПЖ является самостоятельным фактором при оценке выживаемости [5, 6]. Существует мнение о наличии общих факторов, оказывающих влияние на изменения обоих желудочков [7].

Согласно положениям Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2019*), показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) следует рассматривать отдельно от классификации пациентов по группам риска по системе ABCD на основании симптомов и риска обострений. При выборе лекарственного препарата рекомендовано ориентироваться исключительно на симптомы ХОБЛ и анамнез обострений. При этом спирометрия сохраняет ключевое значение для диагностики ХОБЛ, определения прогноза заболевания и принятия решения об использовании немедикаментозных методов лечения, но имеет ограниченное значение для выбора опций фармакотерапии [1].

Целью работы явилась оценка легочной гемодинамики и наличия систолической и / или диастолической дисфункции (ДД) миокарда ПЖ и левого (ЛЖ) желудочка у больных ХОБЛ в зависимости от принадлежности к одной из групп ABCD, а также определение возможных направлений медикаментозной коррекции.

Материалы и методы

Обследованы пациенты ($n = 119$) с ранее установленным диагнозом ХОБЛ, наблюдавшиеся на клинической базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства и / или получавшие хирургическое лечение на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, независимо от причины госпитализации. Большинство больных наблюдались в Краевом государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Краевая клиническая больница» (Барнаул), Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени И.В.Давыдовского» Департамента здравоохранения города Москвы, Частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Тюмень» в 2015–2018 гг. Наличие ХОБЛ с оценкой группы риска по классификации ABCD установлено с учетом анамнестических данных, проанализировано и подтверждено в соответствии с критериями GOLD (2019) [1]. В зависимости от принадлежности к одной из групп риска (ABCD) по GOLD (2019) больные были распределены в 2 группы:

- 1-я ($n = 21$) – группа риска А;
- 2-я ($n = 98$) – группа риска В.

Критерий включения:

- установленный диагноз ХОБЛ групп риска А и В вне обострения.

Критерии исключения:

- возраст до 40 лет;
- наличие клинически значимой сердечно-сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца (острые формы), стенокардия напряжения III–IV функционального класса, артериальная гипертензия (АГ) III стадии и / или степени, мерцательная аритмия, хроническая сердечная недостаточность при ФВ ЛЖ $< 50\%$);

- ХОБЛ (группы риска С и D) (для исключения посткапиллярной легочной гипертензии (ЛГ) при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии);
- сопутствующие заболевания легких;
- наличие иных клинически значимых хронических соматических заболеваний с неблагоприятным краткосрочным прогнозом;
- отказ от участия в исследовании.

Больные включались в исследование по мере обращения.

У всех больных оценивались демографические показатели, интенсивность курения, индекс массы тела (ИМТ), симптомы, данные объективного, лабораторно-инструментального обследования, определялись сопутствующие заболевания, число обострений в течение последнего года.

Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации; от всех пациентов перед включением в исследование получено письменное информированное согласие. Изучение внутрисердечной и легочной гемодинамики проводилось при помощи ультразвукового анализатора *Philips EPIQ 7* (Германия) по стандартным методикам. Диагностическим критерием ЛГ считалось повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛА_{ср.}) в покое по данным катетеризации правых отделов сердца ≥ 25 мм рт. ст. [8]. С учетом доказанной сопоставимости результатов неинвазивного метода диагностики ЛГ — трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) с данными катетеризации правых отделов сердца использовались результаты ЭхоКГ [9].

При оценке функции ПЖ применялись рекомендации Американского общества эхокардиографии (*American Society of Echocardiography* — ASE) и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (*European Association of Cardiovascular Imaging* — EACI) [10].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца выполнена на томографе *Magnetom Symphony* (*Siemens*, Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл в базовой комплектации. Сканирование осуществлялось при обязательной проспективной синхронизации с данными электрокардиографии и дыханием с использованием для оценки анатомии импульсной последовательности «спин-эхо», а для оценки функциональных показателей — киносканирования «градиент-эхо». Использовались стандартные проекции-локаторы — сначала в 3 плоскостях (аксиальная, фронтальная и сагиттальная), затем в 3 кардиальных плоскостях — 2-камерная, 4-камерная и по короткой оси. Фазово-контрастные импульсные последовательности на ствол легочной артерии (ЛА) проводились на основе изображений в проекции выходного отдела ПЖ в ортогональной проекции относительно ствола ЛА. Фазово-контрастные импульсные последовательности на грудной отдел аорты выполнялись на основе кососагиттальной проекции по ходу просвета аорты. На основе полученных изображений определялась скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в

аорте и ЛА (лСРПВ, м / с) [11]. Жесткость ЛА определялась по лСРПВ, времени ускорения потока в ЛА. Определение СРПВ в аорте и ЛА проводилось по методике, описанной *J.R.Weir-McCall et al.* [12] с учетом рекомендаций *J.E.Davies et al.* [13].

Все пациенты получали стандартное лечение ХОБЛ в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ [14].

Статистический анализ проводился с помощью программы *Statistica 10 StatSoftR*. Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде $\mu \pm \sigma$, где μ — выборочное среднее, σ — стандартное отклонение. Качественные различия между группами определялись при помощи точного критерия Фишера (при $n < 5$) или χ^2 — при $n > 5$. Из непараметрических количественных критериев использовался критерий Манна–Уитни, при этом все численные данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиля. Наличие и сила связи между изучаемыми показателями оценивалась с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Большинство больных составляли мужчины: в 1-й группе — 61,9 (52,3; 72,4) %, во 2-й — 64,3 (54,7; 73,9) % ($p > 0,05$).

Средний возраст пациентов составил $60,8 \pm 8,4$ года ($p > 0,05$). Медиана возраста пациентов 1-й группы составила 58 (50; 66) лет, 2-й — 61 (52; 69) год ($p > 0,05$). Таким образом, группы были сопоставимы по основным демографическим показателям. У всех пациентов выявлены обструктивные нарушения бронхиальной проходимости, классифицированные по параметру ОФВ₁, — GOLD I диагностирована у 43 (36,1 %) больных, GOLD II — у 76 (63,9 %) (табл. 1).

У пациентов группы риска В выявлен более длительный стаж ХОБЛ и, соответственно, более высокие индекс курения и индекс коморбидности по Чарльсону, в то же время определены более низкие показатели бронхиальной проходимости при повышенном ИМТ по сравнению с пациентами группы риска А. У пациентов группы В отмечались частые обострения, при которых не требовалась госпитализация, и выраженные клинические проявления, оцененные при помощи модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (*Medical Research Council Dyspnea Scale* — mMRC) и оценочного теста по ХОБЛ (*COPD Assessment Test* — CAT).

Пациентам группы А статистически значимо чаще назначались β_2 -агонисты, как коротко- так и длительно действующие (ДДБА), в то же время в терапии пациентов группы В применялись комбинации антагонистов длительного действия мускаринов (длительно действующие антихолинергические препараты — ДДАХП) с ДДБА.

Таблица 1
Клиническая характеристика
анализируемых групп больных
Table 1
Clinical characteristics of the analyzed groups of patients

Показатели	Группа А (n = 21)	Группа В (n = 98)
ОФВ ₁ , %	68,2 (57,3–76,1)	62,4 (53,5–69,7)*
Частота обострений ХОБЛ в течение предшествующего года	0,41 (0,28–0,59)	0,78 (0,55–0,91)*
Индекс массы тела, кг / м ²	24,9 (20,9–28,4)	27,2 (21,8–32,1)*
ЧСС в минуту	68,3 (55,8–74,6)	72,9 (63,6–81,4)
Артериальное давление, мм рт. ст.:		
• систолическое	128,5 (116,7–139,3)	130,8 (119,4–151,8)
• диастолическое	75,0 (68,8–84,9)	75,1 (67,5–82,0)
SpO ₂ , %	98,4 (96,3–99,4)	96,3 (94,3–98,1)*
Артериальная гипертензия, %	33,3 ± 5,2	44,9 ± 6,3
Гиперхолестеринемия, %	14,3 ± 3,5	21,4 ± 3,8
Сахарный диабет, %	19,0 ± 2,9	25,5 ± 4,1
Индекс коморбидности, баллы	3,0 (2,1–3,8)	3,8 (2,9–4,5)*
Индекс курения, пачко-лет	34,1 (19,0–47,5)	46,9 (25,8–56,2)*
CAT, баллы	11,3 (9,4–14,6)	19,8 (17,9–25,8)*
mMRC, баллы	2,0 (1,4–2,7)	2,6 (2,1–2,9)*
mMRC, %		
• 0	2 (9,5 ± 2,8)	8,2 ± 2,3
• 1	38,1 ± 7,4	12,2 ± 3,1
• 2	28,6 ± 4,4	50,0 ± 11,5
• 3	19,0 ± 2,9	21,4 ± 3,8
• 4	4,8 ± 1,7	8,2 ± 2,3
6-МШТ, м	467 (365; 567)	387 (323; 480)

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO₂ – насыщение артериальной крови кислородом; mMRC (Medical Research Council Dyspnea Scale) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета; CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами. Note: *, statistically significant differences ($p < 0,05$) between the 1st and 2nd groups.

При оценке состояния ПЖ проведено изучение потока в выносящем тракте ПЖ с учетом данных доплеровского исследования (табл. 3).

Наибольшие показатели ДЛА_{ср.} отмечены в группе В при наличии клинических проявлений ($24,3 \pm 7,3$ мм рт. ст.) по сравнению с группой А ($17,2 \pm 6,1$ мм рт. ст.). В зависимости от спирометрических показателей у пациентов с ХОБЛ I степени бронхиальной обструкции средние значения уровня ДЛА_{ср.} составили $19,4 \pm 7,1$ мм рт. ст., II степени – $22,9 \pm 6,8$ мм рт. ст. ($p > 0,05$).

Также важно выявление нарушений диастолического наполнения сердца, т. к. расстройства диастолы более тесно, чем расстройства систолы, ассоциируются с тяжестью клинического состояния пациентов, степенью снижения ТФН и качества жизни [9].

Нарушение диастолической функции ПЖ, выявленное у 84 (70,6 %) больных, характеризовалось ДД I типа, что проявлялось незначительным снижением пика максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е), увеличением пика максимальной скорости предсердного диастолического наполнения (А), снижением соотношения Е / А < 1 с

Таблица 2
Медикаментозная терапия анализируемых
групп больных
Table 2
Drug therapies in the analyzed groups of patients

Показатели	Группа А (n = 21)	Группа В (n = 98)
КДБА	16 (85,7)	12 (12,2)*
КДАХП	5 (23,8)	14 (14,3)
ДДБА	9 (42,9)	16 (16,3)*
ДДАХП	2 (9,5)	18 (18,4)
ДДБА + ДДАХП	0	27 (27,6)
ДДБА + иГКС combo	0	8 (8,2)
ДДБА + ДДАХП + иГКС	0	3 (3,1)
• ацетилсалициловая кислота	3 (14,3)	19 (19,4)
• β-блокаторы	1 (4,8)	9 (9,2)
• диуретические препараты	3 (14,3)	21 (21,4)
• антагонисты кальция	6 (28,6)	36 (36,7)
• иАПФ / АРА	3 (14,3)	30 (30,6)
• статины	5 (23,8)	24 (24,5)

Примечание: КДБА – короткодействующие β₂-агонисты; КДАХП – короткодействующие антихолинергические препараты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты; иГКС – ингаляционный глюкокортикостероид; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами.

Note: *, statistically significant differences ($p < 0,05$) between the 1st and 2nd groups.

одновременным увеличением времени изоволюмического расслабления ПЖ (IVRT_{ПЖ}) и времени замедления потока в фазу раннего наполнения ПЖ (DT_{ПЖ}). ДД II типа выявлена у 56 (47,1 %) больных (табл. 4).

У 28 (28,6 %) больных группы В дополнительно определялась ДД III типа. При этом скорость нарастания пика Е и соотношение Е / А значительно ($> 2,0$) увеличились, а скорость предсердного наполнения уменьшилась, что сопровождалось укорочением IVRT_{ПЖ} и DT_{ПЖ}.

Обращает на себя внимание тот факт, что ДД ПЖ и ЛЖ у больных ХОБЛ нарастала асинхронно, только у 50 % пациентов группы В выявлены нарушения диастолической функции как ЛЖ, так и ПЖ (т. е. можно говорить о ДД сердца в целом). Аналогичные данные получены по данным ряда других исследований [15, 16].

Таблица 3
Параметры потока в выносящем тракте правого
желудочка по данным доплер-эхокардиографии
Table 3
Flow parameters in the right ventricular outflow tract
according to Doppler echocardiography

Показатели	Группа А (n = 21)	Группа В (n = 98)
Vp, м / с	0,96 (0,87–0,98)	0,90 (0,84–0,95)
AT, мс	139,9 (122,3–151,4)	126,9 (109,5–143,3)*
ET, мс	341,6 (337,3–370,1)	359,5 (354,2–380,3)*
AT / ET	0,40 (0,33–0,44)	0,36 (0,30–0,41)*

Примечание: Vp – максимальная скорость потока в выносящем тракте правого желудочка; AT – время ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка; ET – время выброса из правого желудочка в легочную артерию; AT / ET – отношение времени ускорения к времени выброса; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами.

Note: *, statistically significant differences ($p < 0,05$) between the 1st and 2nd groups.

Таблица 4
Показатели диастолической функции правого и левого желудочков у больных анализируемых групп
Table 4
Diastolic function of the right and left ventricles in the analyzed groups of patients

Показатели	Группа А (n = 21)	Группа В (n = 98)
E / A _{ПЖ}	0,85 ± 0,03	0,97 ± 0,02*
DT _{ПЖ} , м / с	249,4 ± 9,58	217,4 ± 7,09*
IVR _{ПЖ} , м / с	119,7 ± 5,34	104,7 ± 2,20*
E / A _{ЛЖ}	0,87 ± 0,07	1,45 ± 0,04*
DT _{ЛЖ} , м / с	212,6 ± 6,18	175,6 ± 4,58*
IVRT _{ЛЖ} , м / с	105,3 ± 5,38	87,8 ± 1,67*

Примечание: E / A – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к максимальной скорости предсердного диастолического наполнения; DT – время замедления потока в фазу раннего наполнения; IVRT – время изоволюмического расслабления; ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами.

Note: *, statistically significant differences ($p < 0.05$) between the 1st and 2nd groups.

Таким образом, по результатам доплер-ЭхоКГ можно констатировать, что у больных как группы А, так и (преимущественно) группы В наблюдались процессы ремоделирования ПЖ и ЛЖ.

Согласно современным данным, повышение жесткости (ригидности) крупных артерий может рас-

Таблица 5
Показатели внутрисердечной гемодинамики и скорости пульсовой волны у обследованных больных в зависимости от группы риска хронической обструктивной болезни легких (медиана, 25-й и 75-й процентиля) по данным магнитно-резонансной томографии
Table 5
Intracardiac hemodynamics and pulse wave velocity in the examined patients depending on the risk group of COPD (median, 25th and 75th percentiles) determined by magnetic resonance imaging

Показатель	Группа А (n = 10)	Группа В (n = 10)	p
КДО ПЖ, мл / м ^{1.7}	55,7 (46,2–67,7)	51,4 (42,8–63,4)	0,08
КСО ПЖ, мл / м ^{1.7}	21,9 (14,5–27,1)	20,5 (13,9–25,5)	0,81
УО ПЖ, мл / м ^{1.7}	33,5 (27,3–37,9)	29,1 (24,0–35,7)	0,005
ФВ ПЖ (%)	61,4 (54,8–68,2)	58,4 (51,6–64,4)	0,07
ИММ ПЖ, г / м ^{1.7}	14,9 (11,1–18,0)	15,5 (13,3–19,2)	0,62
Соотношение масса / объем ПЖ, г / мл	0,27 ± 0,04	0,32 ± 0,04	0,021
КДО ЛЖ, мл / м ^{1.7}	56,1 (42,8–68,6)	54,8 (44,1–62,6)	0,52
КСО ЛЖ, мл / м ^{1.7}	22,9 (13,7–29,2)	22,8 (14,3–30,1)	0,98
УО ЛЖ, мл / м ^{1.7}	34,2 (28,0–39,1)	31,8 (26,6–37,5)	0,08
ФВ ЛЖ, %	60,1 (56,9–64,3)	58,7 (51,5–66,4)	0,49
ИММ ЛЖ, г / м ^{1.7}	42,1 (33,3–50,9)	44,6 (37,2–49,9)	0,41
Соотношение масса / объем ЛЖ, г / мл	0,74 (0,64–0,80)	0,80 (0,71–0,98)	0,008
СРПВ, м / с			
• аортальная	7,64 (5,15–9,73)	8,77 (6,25–9,40)	0,07
• легочная	1,97 (1,62–2,68)	3,13 (2,93–3,44)	0,005

Примечания: КДО – конечный диастолический, КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса; ИММ – индекс массы миокарда; ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; УО – ударный объем; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами.

Note: *, statistically significant differences ($p < 0.05$) between the 1st and 2nd groups.

смаиваться в качестве предиктора сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в различных популяциях [17]. В то же время данные, касающиеся изучения состояния жесткости аорты и ЛА при ХОБЛ, и характер их взаимного влияния в литературе освещены недостаточно [18, 19].

По данным исследования установлена сильная корреляция показателя лСРПВ с таковым у больных группы риска В и тенденция к связи – с группы риска А (группа В: $\rho = 0,71$; $p = 0,01$; группа А: $\rho = 0,27$; $p = 0,06$). У пациентов группы В показатель лСРПВ коррелировал с оценкой по mMRC (баллы) (группа В: $\rho = 0,51$; $p = 0,041$; группа А: $\rho = 0,29$; $p = 0,047$), обратно коррелировал со значениями ИМТ (группа В: $\rho = -0,56$; $p = 0,04$; группа А: $\rho = 0,22$; $p = 0,07$) и результатами 6-минутного шагового теста (6-МШТ) (группа В: $\rho = -0,64$; $p = 0,01$; группа А: $\rho = 0,41$; $p = 0,04$), а также с увеличением оценки по САТ (группа В: $\rho = 0,62$; $p = 0,01$; группа А: $\rho = 0,37$; $p = 0,06$). Установлена сильная корреляция показателя лСРПВ со степенью бронхиальной обструкции, ФВ и конечного диастолического объема ПЖ, ДЛА_{ср} у пациентов группы В, и умеренной силы корреляция – у пациентов группы риска А. Аналогичные данные получены G.R.Stevens et al., в работе которых установлена взаимосвязь между дисфункцией ПЖ, ЛАГ и увеличением жесткости стенки ЛА [20].

При анализе результатов лекарственной терапии за анализируемый 3-летний период необходимо отметить тенденцию к снижению ДЛА_{ср} у пациентов 2-й группы, получавших комбинацию ДДБА + ДДАХП ($23,5 \pm 7,1$ мм рт. ст. vs $26,7 \pm 7,3$ мм рт. ст.; $p > 0,05$), достигающую статистической значимости у больных, принимавших статины ($22,1 \pm 6,9$ мм рт. ст. vs $26,9 \pm 7,2$ мм рт. ст.; $p < 0,05$). В программу реабилитации больных были включены структурированные и контролируемые физические тренировки, в т. ч. с использованием шагометров и акселерометров, отказ от курения, нормализация питательного статуса и самообразование (обучение методам энергосбережения и стратегии управления стрессом).

Оценить эффективность тройной бронхолитической терапии не удалось по причине недостаточного числа пациентов.

Обсуждение

По результатам настоящего исследования показано снижение диастолической функции ПЖ, диагностируемое у каждого 3-го пациента группы риска А и > 50 % пациентов группы риска В. Это предполагает ранее вовлечение в патологический процесс ПЖ при отсутствии повышенного ДЛА_{ср}. В то же время даже небольшое увеличение ДЛА_{ср} (≤ 25 мм рт. ст.) способствует существенному адаптивному увеличению толщины стенки ПЖ, его дилатации и развитию ДД [21]. Подъем ДЛА_{ср} в покое > 25 мм рт. ст. является поздним маркером процесса ремоделирования правых отделов сердца. В рамках VI Всемирного симпозиума по легочной гипертензии (2018) [8] рабочей группой G.Simonneau et al. предложено пересмот-

реть гемодинамическое определение ЛАГ и снизить порог от ≥ 25 до > 20 мм рт. ст. [22]. Хотя данные о том, что $\text{ДЛА}_{\text{ср.}} > 20$ мм рт. ст. независимо связано с увеличением летальности, известны уже несколько лет, рекомендации по лечению этих пациентов до достижения $\text{ДЛА}_{\text{ср.}} \geq 25$ мм рт. ст. до сих пор отсутствуют. Несмотря на то, что, согласно общепринятой точки зрения, повышение давления в ЛА ведет к адаптивному ремоделированию ПЖ, по данным ряда последних исследований продемонстрировано, что гипертрофия ПЖ при ЛАГ может иметь дезадаптивный характер и являться предиктором летального исхода [23, 24].

По результатам работы исследователей университета Данди (Великобритания) [12, 17, 25], в течение длительного времени изучающих проблему легочной гипертензии при ХОБЛ, зафиксировано увеличение лСРПВ, преобладание ДД ПЖ, но не обнаружено связи между увеличением лСРПВ и гипертрофией ПЖ. Также отсутствует определение зависимости между аортальной и легочной СРПВ, что позволило предположить двойной подход к лечению — бронхолитическая терапия для воздействия на ЛА и терапия, направленная на уменьшение жесткости аорты и гипертрофии ЛЖ.

Аналогичные данные получены в исследовании *J.M. Wells et al.* [21]. Установлено, что снижение функции ПЖ коррелирует со снижением ОФВ_1 , гиперинфляцией, распространенностью эмфиземы и снижением ТФН, определяемом при помощи 6-МШТ, но расширение ЛА не связано с увеличением массы миокарда ПЖ.

Отсутствие выраженной связи между увеличенной жесткостью стенки ЛА и ремоделированием правых отделов сердца (при $\text{ДЛА}_{\text{ср.}} < 20$ мм рт. ст.) предполагает, по мнению ряда авторов, участие других патогенетических механизмов воздействия на ПЖ, таких как гиперинфляция легких, системное воспаление и эндотелиальная дисфункция [15, 16, 20].

Хотя причина увеличения жесткости стенки ЛА при ХОБЛ до сих пор является предметом дискуссии, по данным большинства работ сообщается о взаимосвязи повышенной ригидности ЛА с перестройкой фибробластов, гладкомышечных и эндотелиальных клеток, системным воспалением [26, 27].

По данным исследования обнаружена ассоциация между аортальной СРПВ и соотношением масса / объем ЛЖ, последний является ранним маркером концентрического гипертрофического ремоделирования миокарда, что хорошо изучено для популяции больных с патологией сердечно-сосудистой системы, но недостаточно изучено у больных ХОБЛ и, возможно, объясняет системные сердечно-сосудистые события.

По-видимому, различие полученных результатов объясняется различиями контингентов обследованных пациентов, т. к. лица с сердечно-сосудистой патологией были исключены.

В настоящее время специфическая терапия для ЛГ, ассоциированной с заболеваниями легких, отсутствует [8]. Терапия с помощью обычных вазоди-

лататоров, таких как блокаторы кальциевых каналов, не рекомендуется, т. к. при их использовании может нарушиться газообмен в связи с ингибированием гипоксической легочной вазоконстрикции и недостаточной эффективностью после длительного применения [9, 21]. До сих пор не существует никаких доказательств, полученных по результатам рандомизированных контролируемых исследований, что применение препаратов при ЛАГ приведет к улучшению симптомов или увеличению продолжительности жизни больных с заболеваниями легких [9, 28]. Классификация ABCD (GOLD, 2019) применяется только на этапе начальной терапии у первично-наивных пациентов с дальнейшей ориентацией на выраженность одышки и наличия обострений, что, собственно, и определяет группы риска обострений. Наличие ЛАГ у пациентов группы риска В (GOLD, 2019) предполагает дополнительную причину одышки с назначением комбинации ДДБА + ДДАХП и обязательным включением в комплекс терапии программ легочной реабилитации. Вопрос о включении статинов в лекарственную терапию больных ХОБЛ требует дальнейшего изучения, т. к. у наблюдаемых пациентов статины назначались с учетом сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы. Исследования новых методов лечения, направленных на звенья патогенеза ЛАГ, включая генетические и эпигенетические мутации, изменения метаболизма, гормональный фон, системное воспаление, оксидативный стресс, продолжают-ся [28].

Заключение

Таким образом, показано, что у больных ХОБЛ группы риска А (GOLD, 2019) определяются пограничные показатели $\text{ДЛА}_{\text{ср.}}$ с развитием ДД ПЖ и ЛЖ. Прогрессирование гемодинамических нарушений связано с утяжелением клинических проявлений и дыхательных расстройств у пациентов группы риска В. Адекватная бронхолитическая терапия с учетом группы ABCD (GOLD, 2019) является основой коррекции гемодинамических нарушений в ПЖ и ЛА. Для определения степени влияния жесткости легочной артерии на тяжесть течения и летальность при ХОБЛ, оцениваемой по данным МРТ, необходимы дальнейшие исследования.

Литература / References

1. 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: May, 2019].
2. World Health Organization. The top 10 causes of death. Updated: May 24, 2018. Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Accessed: May, 2019].
3. Gomez-Arroyo J., Santos-Martinez L.E., Aranda A. et al. Differences in right ventricular remodeling secondary to

- pressure overload in patients with pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (5): 603–606. DOI: 10.1164/rccm.201309-1711LE.
4. Tannus-Silva D.G.S., Rabahi M.F. State of the art review of the right ventricle in COPD patients: It is time to look closer. *Lung.* 2017; 195 (1): 9–17. DOI: 10.1007/s00408-016-9961-5.
 5. Washko G.R., Nardelli P., Ash S.Y. et al. Arterial vascular pruning, right ventricular size, and clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: A longitudinal observational study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (4): 465–461. DOI: 10.1164/rccm.201811-2063OC.
 6. Vonk Noordegraaf A., Chin K.M., Haddad F. et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (1): 1801900. DOI: 10.1183/13993003.01900-2018.
 7. Xia Y.J., Sun H.Y., Jiang L., Wang Y.Y. et al. Evaluation of the effects of right ventricular pressure load on left ventricular myocardial mechanics in patients with chronic obstructive pulmonary disease by ultrasound speckle tracking imaging. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018; 22 (15): 4949–4955. DOI: 10.26355/eurrev_201808_15634.
 8. Olschewski H., Behr J., Bremer H. et al. Pulmonary hypertension due to lung diseases: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int. J. Cardiol.* 2018; 272 (Suppl.): 63–68. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.043.
 9. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015. *Российский кардиологический журнал.* 2016; (5): 5–64. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-5-5-64. / Galie N., Humbert M., Vachiery J. et al. [2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2016; (5): 5–64. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-5-5-64 (in Russian).
 10. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015; 16 (3): 233–271. DOI: 10.1093/ehjci/jev014.
 11. Wentland A.L., Grist T.M., Wieben O. Review of MRI-based measurements of pulse wave velocity: a biomarker of arterial stiffness. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2014; 4 (2): 193–206. DOI: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.03.04.
 12. Weir-McCall J.R., Liu-Shiu-Cheong P.S.K., Struthers A.D. et al. Disconnection of pulmonary and systemic arterial stiffness in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 1755–1765. DOI: 10.2147/COPD.S160077.
 13. Davies J.E., Whinnett Z.I., Francis D.P. Use of simultaneous pressure and velocity measurements to estimate arterial wave speed at a single site in humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 290 (2): H878–885. DOI: 10.1152/ajpheart.00751.2005.
 14. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20. / Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. [National 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).
 15. Palau-Caballero G., Walmsley J., Van Empel V. et al. Why septal motion is a marker of right ventricular failure in pulmonary arterial hypertension: mechanistic analysis using a computer model. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017; 312 (4): H691–700. DOI: 10.1152/ajpheart.00596.2016.
 16. Haddad F., Guilhaire J., Skhiri M. et al. Septal curvature is marker of hemodynamic, anatomical, and electromechanical ventricular interdependence in patients with pulmonary arterial hypertension. *Echocardiography.* 2014; 31 (6): 699–707. DOI: 10.1111/echo.12468.
 17. Weir-McCall J.R., Struthers A.D., Lipworth B.J., Houston J.G. The role of arterial stiffness in COPD. *Respir. Med.* 2015; 109 (11): 1381–1390. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.06.005.
 18. Rafikova O., Al Ghouleh I., Rafikov R. Focus on early events: Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension development. *Antioxid. Redox. Signal.* 2019; 31 (13): 933–953. DOI: 10.1089/ars.2018.7673.
 19. Tuleta I., Farrag T., Busse L. et al. High prevalence of COPD in atherosclerosis patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3047–3053. DOI: 10.2147/COPD.S141988.
 20. Stevens G.R., Garcia-Alvarez A., Sahni S. et al. RV dysfunction in pulmonary hypertension is independently related to pulmonary artery stiffness. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2012; 5 (4): 378–387. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.11.020.
 21. Wells J.M., Iyer A.S., Rahaghi F.N. et al. Pulmonary artery enlargement is associated with right ventricular dysfunction and loss of blood volume in small pulmonary vessels in chronic obstructive pulmonary disease. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2015; 8 (4): e002546. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002546.
 22. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (1): 1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018.
 23. Simpson C.E., Damico R.L., Kolb T.M. et al. Ventricular mass as a prognostic imaging biomarker in incident pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (4): 1802067. DOI: 10.1183/13993003.02067-2018.
 24. de Man F.S., Handoko M.L., Vonk-Noordegraaf A. The unknown pathophysiological relevance of right ventricular hypertrophy in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (4): 1900255. DOI: 10.1183/13993003.00255-2019.
 25. Weir-McCall J.R., Liu-Shiu-Cheong P.S., Struthers A.D. et al. Pulmonary arterial stiffening in COPD and its implications for right ventricular remodelling. *Eur. Radiol.* 2018; 28 (8): 3464–3472. DOI: 10.1007/s00330-018-5346-x.
 26. Beck E.M., Hatton N.D., Ryan J.J. Novel techniques for advancing our understanding of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (5): 1900556. DOI: 10.1183/13993003.00556-2019.
 27. Cirulis M.M., Ryan J.J. Who's who of pulmonary hypertension: Redefining classification to advance precision care. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2018; 11 (4): e002116. DOI: 10.1161/CIRCGEN.118.002116.
 28. Sitbon O., Gombert-Maitland M., Granton J. et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (1). pii: 1801908. DOI: 10.1183/13993003.01908-2018.

Поступила 08.12.19
Received: December 08, 2019

Информация об авторах / Author information

Клестер Елена Борисовна — д. м. н., доцент, старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (961) 994-16-60; e-mail: klester@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0759-4564>)

Elena B. Klester, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Senior researcher, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (961) 994-16-60; e-mail: klester@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0759-4564>)

Шойхет Яков Нахманович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной хирургии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3852) 68-50-23; e-mail: starok100@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>)

Yakov N. Shoykhet, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department, General Internal Medicine and Hospital Surgery with a course of Additional Professional Education, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3852) 68-50-23; e-mail: starok100@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>)

Балицкая Александра Сергеевна — аспирант кафедры факультетской терапии и профессиональных заболеваний Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (960) 963-23-83; e-mail: alexandra.bessonova2017@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6771-1996>)

Aleksandra S. Balitskaya, postgraduate student, Department of General Internal Medicine and occupational diseases, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (960) 963-23-83; e-mail: alexandra.bessonova2017@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6771-1996>)

Журавлев Кирилл Николаевич — к. м. н., заведующий отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени И.В.Давыдовского» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (926) 286-52-04; e-mail: sasha-bess@mail.ru

Kirill N. Zhuravlev, Candidate of Medicine, Chief of the Division, I.V.Davydovskiy City Clinical Hospital, Moscow Health Department; tel.: (926) 286-52-04; e-mail: sasha-bess@mail.ru

Елькомов Валерий Анатольевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3852) 68-96-73, e-mail: vaegov@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5423-2067>)

Valeriy A. Elykomov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Therapy and General Medical Practice Department with a course of Additional Professional Education, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3852) 68-96-73; e-mail: vaegov@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5423-2067>)

Бахарева Ирина Владимировна — к. м. н., главный терапевт-пульмонолог Алтайского края, Министерство здравоохранения Алтайского края; тел.: (3852) 62-65-74; e-mail: terapevt@zdravalt.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1029-5925>)

Irina V. Bakhareva, Candidate of Medicine, Chief Therapist Pulmonologist of Altay Region, Healthcare Ministry of Altay Region; tel.: (3852) 62-65-74; e-mail: terapevt@zdravalt.ru (<https://orcid.org/0000-0003-1029-5925>)

Бочарова Антонина Владимировна — к. м. н., заведующая отделением кардиологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (3852) 68-97-51; e-mail: bocharovaantonina@yandex.ru

Antonina V. Bocharova, Candidate of Medicine, Head of the Cardiology Department, Altay State Territorial Teaching Hospital; tel.: (3852) 68-97-51; e-mail: bocharovaantonina@yandex.ru

Яркова Валентина Григорьевна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтической и факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (922) 473-02-36; e-mail: vgj72@mail.ru

Valentina G. Yarkova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutics and General Internal Medicine, Tyumen' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (922) 473-02-36; e-mail: vgj72@mail.ru

Клестер Каролина Владимировна — аспирант кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (962) 796-40-52; e-mail: klesterk@bk (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6156-0090>)

Karolina V. Klester, Postgraduate student, Department of Therapy and General Medical Practice with a course of Additional Professional Education, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (962) 796-40-52; e-mail: klesterk@bk (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6156-0090>)

Клинико-эпидемиологические характеристики больных муковисцидозом, проживающих на территории Сибирского федерального округа, по данным национального регистра (2017)

Е.И.Кондратьева¹, Ю.А.Кондакова^{2,✉}, Л.П.Назаренко³, С.А.Красовский^{1,4}, Т.И.Сафонова⁵,
Е.Б.Павлинова⁶, А.В.Черняк⁴, Ю.С.Пинегина⁷, И.А.Киришина⁵

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»: 630007, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 3

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук: 634009, Россия, Томск, Кооперативный пер., 5

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

⁵ Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница»: 644001, Россия, Омск, ул. Куйбышева, 77

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, 12

⁷ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»: 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Резюме

По результатам анализа данных Национального регистра больных муковисцидозом (МВ) оценивалось качество оказания медицинской помощи детям и взрослым с МВ как в целом по стране, так и по отдельно взятому федеральному округу. Сибирский федеральный округ (СФО) является третьим в Российской Федерации (РФ) по численности больных МВ. Целью исследования явилось определение клинических и эпидемиологических характеристик больных МВ, проживающих в СФО (2017) для совершенствования подходов к оказанию медицинской помощи в регионе. **Материалы и методы.** Оценивались основные разделы Национального регистра больных МВ (2017), характеризующие пациентов СФО — демографические данные, диагностика, генетика, микрофлора дыхательных путей, функция легких, нутритивный статус, осложнения заболевания, лечение. Данные по СФО сопоставлялись с таковыми всероссийского регистра за 2017 г. **Результаты.** Представлена информация о больных МВ ($n = 433$) жителях СФО. При сравнении данных СФО и РФ не обнаружено отличий по частоте встречаемости заболевания, мутаций F508del и CFTRdele2,3(21kb), микробиологическому профилю, функции легких и нутритивному статусу. Среди особенностей больных МВ, проживающих в СФО, следует выделить более молодой средний возраст больных, обнаружение редких мутаций у пациентов из групп коренных малочисленных народов Севера, преобладание «тяжелых» генотипов, выраженную вариабельность частоты хронической инфекции *Pseudomonas aeruginosa* по субъектам округа, значительное увеличение частоты высева *Burkholderia cepacia complex*. Отмечен недостаточный уровень лабораторной диагностики метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus*, нетуберкулезного микобактериоза. **Заключение.** В регионах СФО требуются строгое соблюдение санитарно-противоэпидемиологических мероприятий с целью контроля над хронической респираторной инфекцией, тщательное выполнение рекомендаций национального консенсуса по вопросам диагностики и лечения МВ.

Ключевые слова: муковисцидоз, регистр, Сибирский федеральный округ.

Финансирование. Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании АО «Генериум».

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность оргкомитету проекта «Регистр больных муковисцидозом РФ» в составе: д. м. н., проф. Каширской Н.Ю. (рабочий руководитель проекта), к. м. н. Амелиной Е.Л., к. м. н. Воронковой А.Ю., н. с. Стариновой М.А.; группы врачей, подготовивших раздел «Генетика»: д. б. н. Петровой Н.В., н. с. Мельянской Ю.Л., н. с. Зодьбиной А.Э. Отдельная благодарность коллегам из регионов СФО — участникам регистра СФО (2017) за кропотливую работу по внесению данных: Ильенковой Н.А., Бондаренко Т.П., Гаймоленко И.Н., Гончаровой С.Г., Даулетовой Я.А., Корнеевой Т.Ю., Мухачевой В.В., Одиноквой О.Н., Очировой Н.И., Потаповой Н.Л., Петровой А.И., Протасовой Т.А., Реуцкой Е.М., Романенко Н.И., Смирновой И.И., Сероклинову В.Н., Тогочаковой О.К., Филимоновой М.Н., Чукунову В.В., Шевляковой А.А., Шинкаревой В.М.

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Кондакова Ю.А., Назаренко Л.П., Красовский С.А., Сафонова Т.И., Павлинова Е.Б., Черняк А.В., Пинегина Ю.С., Киришина И.А. Клинико-эпидемиологические характеристики больных муковисцидозом, проживающих на территории Сибирского федерального округа, по данным национального регистра (2017). *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 764–775. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-764-775

Clinical and epidemiological characteristics of cystic fibrosis patients living in the Siberian Federal District, according to the National Register (2017)

Elena I. Kondratyeva¹, Yuliya A. Kondakova^{2,✉}, Lyudmila P. Nazarenko³, Stanislav A. Krasovskiy^{1,4},
Tatyana I. Safonova⁵, Elena B. Pavlinova⁶, Aleksandr V. Chernyak⁴, Yuliya S. Pinegina⁷, Irina A. Kirshina⁶

- ¹ Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science: ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1115478, Russia
- ² City Children's Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Novosibirsk Region: Krasnyy Prospekt 3, Novosibirsk, 630007, Russia
- ³ Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences: Kooperativnyy prospect 5, Tomsk, 634009, Russia
- ⁴ Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia
- ⁵ Regional Children's Clinical Hospital, Omsk region: ul. Kuybysheva 77, Omsk, 644001, Russia
- ⁶ Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Lenina 12, Omsk, 644099, Russia
- ⁷ State Novosibirsk regional clinical hospital, Novosibirsk region: ul. Nemirovicha-Danchenko 130, Novosibirsk, 630087, Russia

Abstract

Analysis of data of the National Cystic Fibrosis (CF) Register allows evaluating the quality of medical care for children and adults with CF in the whole country and in a single Federal District. The Siberian Federal District (SFD) has the third-highest number of CF patients in the Russian Federation (RF). The study aimed to determine the clinical and epidemiological characteristics of CF patients in the SFD in 2017 to improve the approaches to medical care in the region. **Methods.** The National CF Register's main sections for 2017 were evaluated: demographic data, diagnostics, genetics, airway microflora, lung function, nutritional status, complications of the disease, and treatment. The SFD data were compared with the data of the All-Russian Register in 2017. **Results.** The information was provided on 433 CF patients from the SFD. No differences were found between the SFD and the RF in the incidence of the disease, F508del and CFTRdele2,3(21kb) mutations, the microbiological profile, lung function, and nutritional status. The SFD was characterized by the lower average age, the detection of rare mutations in patients from indigenous groups of the North, the predominance of "severe" genotypes, the noticeable variability in the frequency of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections, and a significant increase in the *Burkholderia cepacia* complex detection. An insufficient level of laboratory diagnosis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and non-tuberculous mycobacteriosis was noted. **Conclusion.** Strict adherence to sanitary and anti-epidemiological measures is required to control the chronic respiratory infections in the regions of the SFD. Careful implementation of the national consensus recommendations on the diagnosis and treatment of CF is also required.

Key words: cystic fibrosis, register, Siberian Federal District.

Funding. The publication were sponsored by JSC "Generium".

Acknowledgements. The authors expresses gratitude to the Organizing Committee of the project «Register of patients with cystic fibrosis of the Russian Federation» consisting of: Kashirskaya N.Yu. (working project manager), Doctor of Medicine, Professor; Amelina E.L., Candidate of Medicine; Voronkova A.Yu., Candidate of Medicine; Starinova M.A. To the group of doctors who prepared the section "Genetics": Petrova N.V., Doctor of Biology; Mel'yanovskaya Y.L.; Zodb'binova A.E. Special thanks to colleagues from the regions of the Siberian Federal District – participants in the register of the Siberian Federal District (2017) for the painstaking work on entering data: Il'enkova N.A., Bondarenko T.P., Gaymolentko I.N., Goncharova S.G., Dauletova Ya.A., Korneeva T.Yu., Mukhacheva V.V., Odinkova O.N., Ochirova N.I., Potapova N.L., Petrova A.I., Protasova T.A., Reutskaya E.M., Romanenko N.I., Smirnova I.I., Seroklinova V.N., Togochakova O.K., Filimonova M.N., Chikunova V.V., Shevlyakova A.A., Shinkareva V.M.

For citation: Kondratyeva E.I., Kondakova Yu.A., Nazarenko L.P., Krasovskiy S.A., Safonova T.I., Pavlina E.B., Chernyak A.V., Pinegina Yu.S., Kirshina I.A. Clinical and epidemiological characteristics of cystic fibrosis patients living in the Siberian Federal District, according to the National Register (2017). *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 764–775 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-764-775

В Российской Федерации (РФ) с 2011 г. проводится активная работа по ведению Национального регистра больных муковисцидозом (МВ). В 2015 г. в Регистре впервые представлены данные по всем федеральным округам. В настоящей статье обсуждаются клинические и эпидемиологические данные больных МВ, проживающих в Сибирском федеральном округе (СФО,) за 2017 г.

СФО занимает 25,47 % территории России. Центром СФО является город Новосибирск. В 2017 г. в состав СФО вошли 4 республики (Бурятия, Алтай, Хакасия, Тыва), 3 края (Забайкальский, Алтайский, Красноярский), 5 областей (Иркутская, Кемеровская, Новосибирская, Омская и Томская). Численность населения на 01.01.18 составляла 19 287 474 человек, или 13,1 % численности населения России¹. На территории СФО проживают ≥ 31 национальности, включая коренные малочисленные народы. Согласно последней переписи (2010), национальный состав СФО выглядит следующим образом: русские – 85,9 %, буряты – 2,3 %, тувинцы – 1,3 %, украинцы – 1,2 %, татары – 1,1 %, немцы – 1,0 %, каза-

хи – 0,6 %, алтайцы – 0,4 %, хакасы – 0,4 %, армяне – 0,3 %, азербайджанцы – 0,3 %, белорусы – 0,2 %, узбеки – 0,2 %, чувашаи – 0,2 %, таджики – 0,2 %, киргизы – 0,2 %, мордва – 0,1 %, цыгане – 0,08 %, башкиры – 0,07 %, шорцы – 0,06 %, корейцы – 0,06 %, молдаване – 0,06 %, эвенки – 0,05 %, евреи – 0,05 %, марийцы – 0,05 %, китайцы – 0,05 %, удмурты – 0,05 %, поляки – 0,04 %, грузины – 0,04 %, эстонцы – 0,04 %, долганы – 0,03 %².

Материалы и методы

В Регистр СФО (2017) вошли 10 регионов, которые представили сведения о своих пациентах в возрасте от 0 до 18 лет и взрослых – республики Бурятия и Хакасия, Иркутская, Кемеровская, Новосибирская, Омская и Томская области, Алтайский, Красноярский и Забайкальский края. В 2017 г. не представлены данные о больных МВ, проживающих в Республике Алтай. Из Республики Тыва переданы данные только об 1 пациенте. В представленных субъектах России, входящих в СФО, проживают

¹ Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям: на 1 января 2018 года. Доступно на: http://old.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/afcf8ea004d56a39ab251f2bafcf3a6fce [Дата обращения: 03.11.19]

² Итоги Всероссийской переписи населения 2010 года. Том 4. Национальный состав и владение языками, гражданство. Доступно на: https://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/Documents/Vol4/pub-04-04.pdf [Дата обращения: 03.11.2019]

18 769 164 человека, что составляет 97,2 % общего населения в СФО в 2017 г. ($n = 19\,306\,835$). Доля пациентов с МВ в СФО в общем регистре РФ составила 14,02 %. В 2017 г. в регистр СФО внесены данные о больных МВ ($n = 434$) — 426 живых и 8 умерших (3 взрослых и 5 детей). В Иркутской области отсутствуют полные данные об одном из пациентов, включая возраст и статус в настоящее время, поэтому в Регистре СФО представлена информация только о пациентах ($n = 433$) округа. В табл. 1 представлены демографические данные по регионам СФО с указанием числа больных МВ в регионах, доли взрослых больных в каждом из них, а также отношение числа пациентов к общей численности населения и экстраполированное число больных в Российской Федерации, исходя из частоты встречаемости заболевания в каждом регионе.

Специалисты, работающие с больными МВ в регионах, вносили сведения о пациентах в общую для всех электронную форму, разработанную рабочей группой Европейского регистра по МВ (<https://www.ecfs.eu/ecfspr>) и используемую при заполнении данных для российского проекта Регистра больных МВ (<https://mukoviscidoz.org/mukovistsidoz-v-rossii.html>).

Информация о каждом пациенте включала демографические данные и данные, связанные с диагностикой МВ, результаты генетического обследования, антропометрические параметры, показатели функции внешнего дыхания, микробиологический профиль респираторного тракта, панкреатический статус, наличие осложнений МВ, объем проводимой медикаментозной и немедикаментозной терапии, сведения о проведенных трансплантациях. Название

мутаций вносили соответственно международной базе данных CFTR1 и CFTR2 (<http://www.genet.sick-kids.on.ca>, <https://cftr2.org/>). Определена аллельная частота всех обнаруженных мутаций и степень тяжести генотипа. Для «тяжелого» генотипа обязательно наличие мутации I–III класса на 2 хромосомах, для «мягкого» генотипа необходимо наличие хотя бы 1 мутации IV–V класса.

Результат потового теста (ПТ) был оценен согласно рекомендациям Национального консенсуса [2]. Уровни хлоридов пота (проба по Гибсону–Куку), не превышающие < 30 ммоль / л, и показатели проводимости < 50 ммоль / л являются нормальными значениями. Положительными при МВ являются уровень хлоридов ≥ 60 ммоль / л и проводимость пота ≥ 80 ммоль / л. Нутритивный статус больных МВ оценивался с помощью показателя индекса массы тела (ИМТ) (масса тела (кг) / рост (m^2) по *Quetelet*) [3]. Для взрослых больных МВ целевые значения ИМТ составляют 22 кг / m^2 — для женщин и 23 кг / m^2 — для мужчин. При оценке нутритивного статуса (ИМТ) детей использовалась система перцентилей. Целевым значением для пациентов 0–18 лет принят 50-й перцентиль, соответствующий нормальным цифрам для здоровых субъектов того же пола и возраста. Для расчета перцентилей ИМТ, роста и массы тела применялись программы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) *WHO Anthro* и *WHO Anthroplus*. Для оценки ростовых показателей у детей до 2 лет использовался массоростовой индекс (целевое значение — > 90 %). Основные величины, которые оценивались при проведении компьютерной спирометрии — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁, л и % долж.).

Таблица 1
Демографические данные по регионам Российской Федерации, вошедшим в регистр
Table 1
Demographic data for the Russian Federation regions included in the register

Регионы (в среднем за 2017 г.), n^*	Население	Больные МВ, n	Взрослые пациенты, n (%)	Частота, 1 случай на 100 тыс.	Больные МВ в России, n
Алтайский край	2 357 880	51	4 (7,8)	2,163	3 176
Забайкальский край	1 075 894	24	4 (16,7)	2,231	3 276
Иркутская область	2 406 548	42	10 (23,8)	1,745	2 563
Кемеровская область	2 701 860	53	5 (9,4)	1,962	2 880
Красноярский край	2 875 899	68	6 (8,8)	2,364	3 472
Новосибирская область	2 784 202	73	19 (26,0)	2,622	3 850
Омская область	1 966 382	60	17 (28,3)	3,051	4 481
Республика Бурятия	984 323	22	5 (22,7)	2,235	3 282
Республика Хакасия	537 591	12	2 (16,7)	2,232	3 278
Томская область	1 078 585	27	2 (7,4)	2,503	3 676
Республика Тыва	320 136	1	0		
Общие показатели СФО	19 306 835	433	74 (15,2)	2,311 (2,234)	3 393
Показатели по РФ**	113 819 606	2 755	633 20,5 (19,0)	2,332 (2,233)	3 425

Примечание: МВ — муковисцидоз; * — расчетные данные общего числа больных муковисцидозом в Российской Федерации, исходя из показателей Федеральной службы государственной статистики (Росстат) о численности населения Российской Федерации по муниципальным образованиям на 01.01.18; ** — данные Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации (2017) [1].

Note: *, Estimated total number of Cystic Fibrosis patients in Russia, according to data of the Federal State Statistics Service on RF population by municipalities to 01.01.18; **, data from the Russian National Register of Cystic Fibrosis patients (2017) [1].

и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, л и %_{долж.}). Спирометрия проводилась и оценивалась в соответствии со стандартными рекомендациями Американского торакального и Европейского респираторного обществ [4, 5].

В качестве сравнения приводились данные Регистра больных МВ в РФ (2017) [1].

Пациенты или их родители (или опекуны / уполномоченные лица) подписывали информированное добровольное согласие, 20.12.12 одобренное Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» (председатель Этического комитета — проф. Л.Ф.Курило) для проекта Регистра больных МВ РФ.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica*. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медиана (интерквартильный размах) — Me (IQR).

Результаты

В Регистр СФО (2017) внесены сведения о 434 пациентах. Средний возраст больных СФО (2017) составил $10,7 \pm 8,2$ года, медиана возраста — 8,6 (10,0) года. Доля взрослых пациентов старше 18 лет составила 17,05 % (табл. 2). В 2017 г. самый старший пациент (47,6 года) наблюдался в Омске.

В 2017 г. умерли 8 больных (3 — мужского пола), из них 3 взрослых (1 — мужского пола). Причиной смерти всех пациентов являлось бронхолегочное поражение. Средний возраст смерти составил $18,0 \pm 9,2$ года, медиана возраста смерти — 15,9 (11,4) года. Минимальный возраст смерти — 6,3 года, максимальный — 34,7 года.

Средний возраст установления диагноза в СФО составил $2,3 \pm 4,9$ года, медиана возраста установле-

ния диагноза — 0,30 (2,0) года. По округу диагноз МВ установлен после 18 лет 7 пациентам (1,6 % общего числа больных и 9,5 % общего числа взрослых). Генетическое исследование проведено у 5 из этих пациентов, у 4 из них генотип был определен как «мягкий». Минимальный возраст установления диагноза МВ в СФО — при рождении, максимальный — 34 года.

В целом по округу у 57,5 % больных МВ выявлен при неонатальном скрининге. В небольшом проценте случаев ($n = 7$) результат скрининга был ложно-отрицательным в некоторых регионах СФО, и диагноз был заподозрен по клиническим критериям. У 6 пациентов с отрицательными результатами проведено генетическое обследование, по результатам которого выявлены патогенные генетические варианты гена *CFTR*. У пациента без генетического обследования проведен ПТ методом проводимости, результат оценен как положительный (ПТ-1 — 91 ммоль / л; ПТ-2 — 89 ммоль / л). Стоит отметить, что у 19 пациентов при получении положительного результата неонатального скрининга диагноз установлен только в возрасте старше 1 года, у всех этих пациентов диагноз подтвержден положительными результатами ПТ.

При рождении мекониевый илеус был диагностирован у 33 пациентов (7,6 % общего числа больных). Оперативная коррекция данного состояния проведена у 28 пациентов, в 5 случаях эффективной оказалась консервативная терапия.

У 2,1 % больных, состоящих в регистре СФО, нет данных о результатах ПТ. Значения 1 ПТ указаны у 24,3 % пациентов, значения 2 ПТ — у 73,6 %. Независимо от метода проведения ПТ он был дважды положителен у 68,5 % пациентов, один из проведенных ПТ имел положительный результат в 26,1 % случаев, у 5,2 % пациентов ни в одном из проведенных ПТ нет положительного результата.

Методом титрования ПТ-1 проведен у 157 больных, а ПТ 2 — у 85 пациентов. Диапазон значений ПТ-1 и ПТ-2 методом титрования составил 26,5–160 и 42–160 ммоль / л соответственно. ПТ-1 методом проводимости оценен у 254, ПТ-2 — у 228 пациентов. Диапазон значений ПТ-1 и ПТ-2 методом проводимости составил 27–160 и 25–150 ммоль / л соответственно.

Общие данные, характеризующие диагностику МВ в СФО, представлены в табл. 3, для сравнения приведены данные за 2015–2016 гг. и в целом по РФ.

В 2017 г. диагноз МВ впервые установлен у 20 пациентов, средний возраст — $2,78 \pm 7,96$ года, медиана возраста — 0,15 (0,17). При неонатальном скрининге диагноз установлен 16 больным, что составило 80 % от всех случаев МВ за отчетный год, остальным вновь выявленным больным диагноз заподозрен по клиническим данным. У всех пациентов отмечен положительный результат ПТ. Мекониевый илеус диагностирован у 1 пациента (хирургическое лечение). Минимальный возраст установления диагноза в отчетном году — при рождении, максимальный — 34 года. У 16 пациентов про-

Таблица 2
Основные демографические показатели
больных муковисцидозом в Сибирском
федеральном округе (2015–2017)

Table 2

The main demographic indices of Cystic Fibrosis patients
in the Siberian Federal District (2015 – 2017)

Показатель	Год			
	2015	2016	2017	2017 (РФ*)
Общее число	387	433	434	3 096
Возраст, годы				
$M \pm SD$	$9,9 \pm 8,1$	$10,3 \pm 8,2$	$10,7 \pm 8,2$	$12,1 \pm 9,4$
Me (IQR)	7,9 (9,7)	8,1 (10,0)	8,5 (9,6)	9,7 (11,9)
Доля пациентов в возрасте ≥ 18 лет, %	16,02	16,86	17,05	22,3

Примечание: * — данные Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации (2017) [1].

Note: *, data from the Russian National Register of Cystic Fibrosis patients (Russian Federation, 2017) [1].

Таблица 3
Основные показатели больных муковисцидозом, характеризующие диагностику заболевания в Сибирском федеральном округе (2015–2017); %

The main diagnostic indices of Cystic Fibrosis patients in the Siberian Federal District (2015 – 2017); %

Показатель	Год			
	2015	2016	2017	2017 (РФ*)
Возраст установления диагноза, годы				
<i>M</i> ± <i>SD</i>	2,2 ± 4,2	2,3 ± 4,6	2,3 ± 4,8	3,1 ± 6,1
<i>Me</i> (IQR)	0,3 (2,1)	0,5 (1,8)	0,3 (2,0)	0,5 (2,9)
Мекониевый илеус				
Всего	6,7	7,5	7,8	8,1
Хирургическое пособие	5,4	6,3	6,6	7,0
Консервативная терапия	1,3	1,2	1,2	1,1
Диагноз по неонатальному скринингу				
Всего	50,7	53,1	57,5	47,8
Генетическое обследование				
Охват	91,2	91,5	92,2	92,4
Доля выявленных генетических вариантов	82	82,6	84,1	88,3
Два выявленных генетических вариантов	70	70,5	72,7	80,2
Один выявленный генетический вариант	24	24,2	22,7	16,1
Оба генетических вариантов не выявлены	6	5,3	4,6	3,7

Примечание: * – данные Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации (2017) [1].

Note: * data from the Russian National Register of Cystic Fibrosis patients (Russian Federation, 2017) [1].

ведено генетическое обследование, 2 патогенных варианта гена *CFTR* выявлены у 8, один патогенный вариант гена *CFTR* – у 7 пациентов.

Генетическое исследование проведено у большинства больных, проживающих в СФО. У большей части пациентов выявлено 2 генетических варианта гена *CFTR* (см. табл. 3), общая суммарная частота идентифицированных аллелей составила 84,1 %.

Аллельная частота мутаций МВ в СФО (в порядке убывания) представлена в табл. 4. Всего выявлено 39 генетических вариантов гена *CFTR*. Суммарная аллельная частота для первых 10 выявленных мутаций составила 75,62 %; 26 мутаций встретились неоднократно, 13 мутаций выявлены на 1 хромосоме.

В базах *CFTR*-1, -2 отсутствуют 3 генетических варианта гена *CFTR*. Генетический вариант с.3325delA (название по кодирующей ДНК – с.3325delA, по синтезируемому белку – р.(Ile1109Serfs*12)) относится к I классу мутаций гена *CFTR* и определяет «тяжелый» генотип. Второй генетический вариант 3272-16T>A (название по кодирующей ДНК с.3140-16T>A, названия по синтезируемому белку не имеет) относится к V классу мутаций и ассоциирован с «мягким» генотипом; класс 3-го генетического варианта р.Pro205Thr (название по кодирующей ДНК – с.613C>A, по синтезируемому белку – р.(Pro205Thr)) неизвестен и сопряжен с «мягким» генотипом³.

При наличии патогенных вариантов нуклеотидной последовательности или мутации гена *CFTR* I–III классов происходит полное или почти полное

Таблица 4
Аллельная частота генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у больных муковисцидозом в Сибирском федеральном округе; %

Table 4
Allele frequency of pathogenic variants of the nucleotide sequence in the CFTR gene in the Siberian Federal District; %

№	Генетический вариант	Частота	№	Генетический вариант	Частота
1	F508del	57,02	21	4382delA	0,26
2	CFTRdele2,3	6,38	22	R1158X	0,26
3	G542X	2,42	23	3944delGT	0,26
4	2184insA	2,29	24	CFTRdele4-11(4-10*)	0,26
5	N1303K	1,53	25	2184delA	0,26
6	2143delT	1,40	26	R347P	0,26
7	3849+10kbC->T	1,28	27	R117C	0,13
8	394delTT	1,15	28	5T	0,13
9	W1282X	1,15	29	Y569H	0,13
10	E92K	1,02	30	с.3325delA	0,13
11	R334W	1,02	31	CFTRdup7-8(6b,7*)	0,13
12	R1066C	0,77	32	3272-16T>A	0,13
13	L138ins	0,64	33	4040delA	0,13
14	R553X	0,51	34	3791delC	0,13
15	W1282R	0,38	35	CFTRdup7-11(6b-10*)	0,13
16	4015delA	0,38	36	V392G	0,13
17	S466X	0,38	37	р.Pro205Thr	0,13
18	R1162X	0,38	38	W1310X	0,13
19	3821delT	0,38	39	Q98R	0,13
20	2789+5G>A	0,38	40	Неизвестные мутации	15,94

³ Одинокова О.Н. Расширенный поиск мутаций гена *CFTR* в выборке больных муковисцидозом из Сибирского региона. В кн.: Сборник тезисов VII Ежегодной Северо-Западной с международным участием научно-практической конференции по муковисцидозу «Практика лечения муковисцидоза». СПб; 2016: 9–13

прекращение работы хлорных каналов, поэтому их принято относить к «тяжелым» вариантам. При мутациях IV–VI классов частично сохраняется функция хлорных каналов и данные патогенные варианты представляют собой группу «мягких» вариантов. В СФО выделены 84,8 % пациентов с «тяжелым» генотипом и 15,2 % – с «мягким». Среди лиц в возрасте от 0 до 18 лет «мягкий» генотип встречался в 1,7 % случаев, в то время как у взрослых пациентов частота встречаемости «мягкого» генотипа составила 23,9 %.

На рис. 1 представлено процентное соотношение числа пациентов гомозиготных и гетерозиготных по F508del, а также пациентов, в генотипе которых нет данной мутации.

В целом по округу мутация F508del встретила у 74,8 % больных. Наибольшая частота больных, гомозиготных по F508del, зарегистрирована в Томской области (55,6 %), наименьшая – в Забайкальском крае (18,9 %). Генотипы без мутации F508del чаще встречались в Забайкальском крае, с наименьшей частотой – в Красноярском крае (8,9 %), республиках Бурятия (7,7 %) и Хакасия (8,3 %).

Редкие мутации в основном выявлены у коренных малочисленных народов Сибири. Характеристика генетических вариантов CFTR у представителей коренных народностей СФО описана в работах сотрудников Научно-исследовательского института медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. В спектр выявленных патогенных вариантов у этих этнических групп входят следующие мутации: с.1521_1523 delCTT (F508del), с.650A>G (E217G), с.3196C>T(R1066C), с.3484C>T (R1162X), с.293A>G (Q98R), с.682G>C (G228R), 2 последних генетических варианта ранее не описаны³.

В табл. 5 представлены сведения о микробиологическом профиле больных СФО за 2017 г., включая характеристику микрофлоры нижних дыхательных путей у детей и взрослых. Для сравнения представлены данные по региону за 2015–2016 гг. и в целом по РФ.

Наиболее низкий процент хронического высева синегнойной палочки зарегистрирован в Алтайском крае (14,0 %), Томской области (14,8 %) и Рес-

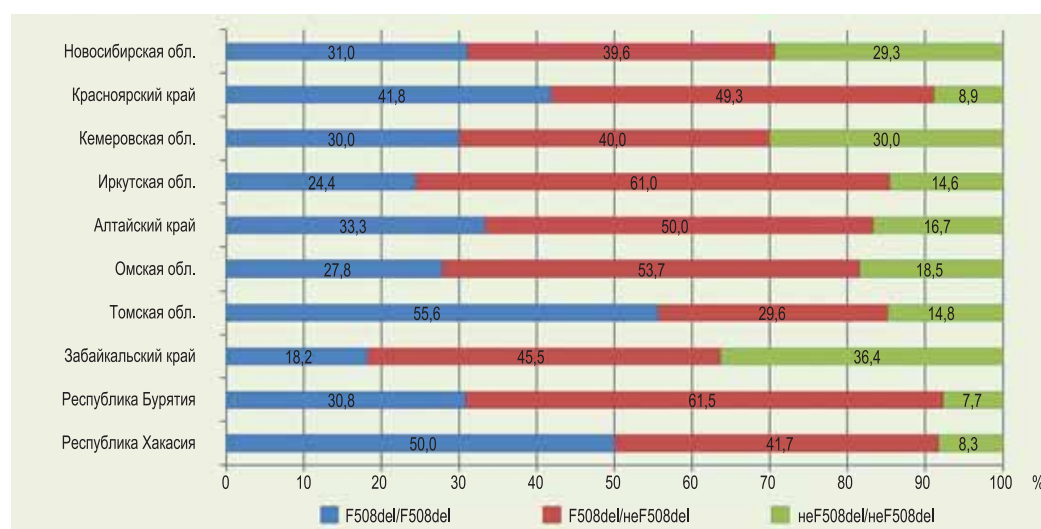


Рис. 1. Соотношение гомозигот и гетерозигот по F508del, а также генотипов без F508del
Figure 1. Homozygous/heterozygous F508del genotypes to non-F508del genotypes ratio

Таблица 5
Микробиологический профиль у больных муковисцидозом в Сибирском федеральном округе (2015–2017); %

Table 5
Microbiological profile of Cystic Fibrosis patients in the Siberian Federal District (2015 – 2017); %

Показатель	Сибирский федеральный округ					РФ 2017*
	2015	2016	2017			
			общие данные	дети	взрослые	
<i>S. aureus</i>	55,7	58,2	55,7	55,5	48,6	57,1
MRSA	–	1,4	0,7	0,9	11,1	4,0
<i>P. aeruginosa:</i>						
• хроническое инфицирование	34,9	34,3	35,7	28,3	65,3	32,4
• интермиттирующий высев	10,8	13,1	16,1	17,8	5,6	14,9
<i>Burkholderia cepacia</i> complex	2,4	2,4	6,7	5,9	9,7	6,2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1,3	3,5	2,9	3,4	6,9	3,5
<i>Achromobacter</i> spp.	3,4	4,7	5,0	5,4	2,8	4,6
Нетуберкулезный микобактериоз	0	0	0	0	0	0,7

Примечание: MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) – метициллинрезистентный золотистый стафилококк; * – данные Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации (2017) [1].

Note: *, data from the Russian National Register of Cystic Fibrosis patients (Russian Federation, 2017) [1].

публике Хакасия (16,7 %). Отмечается высокая вариабельность по частоте инфицирования дыхательных путей пациентов золотистым стафилококком — от 23,8 % в Иркутской области до 96,3 % — в Томской. Инфицирование MRSA документировано только в 3 регионах (Новосибирская и Томская области, Алтайский край) в небольшом проценте случаев. В 5 регионах зарегистрированы случаи инфицирования таким высокопатогенным микроорганизмом, как *Burkholderia cepacia*. Высев *Achromobacter spp.* зафиксирован у больных МВ сразу в нескольких регионах, за исключением пациентов, проживающих в Алтайском крае, Томской области и Республике Хакасия.

Оценка функции легких по данным спирометрии является важным критерием эффективности проводимой терапии МВ и характеризует тяжесть течения заболевания. Общее число пациентов в округе, у которых оценивался ОФВ₁, составило 224 (71,1 % общего числа больных в возрасте старше 5 лет (315 человек)). ФЖЕЛ оценена у 220 больных (69,8 % от общего числа пациентов в возрасте старше 5 лет). В табл. 6 представлены средние показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ у пациентов старше 5 лет в целом по СФО, для сравнения приведены данные о больных МВ в РФ.

На рис. 2 представлено распределение показателей ОФВ₁ в зависимости от степени выраженности вентиляционных нарушений у больных МВ. Тяжелые нарушения респираторной функции при ОФВ₁ < 40 % среди педиатрических больных в основном (2,08 %) регистрировались у лиц подросткового возраста.

В регистр СФО (2017) внесены показатели массы тела и роста практически всех пациентов. В отчетном году показатели нутритивного статуса у пациентов от 2 до 18 лет были следующими: медиана (*Me*) (IQR) перцентилей роста — 27,4 (52,7), *Me* (IQR) перцентилей ИМТ — 26,1 (49,9), *Me* (IQR) перцентилей ИМТ у пациентов от 0 до 10 лет — 28,8 (48,8). *Me* (IQR) перцентилей ИМТ у взрослых пациентов — 19,1 (4,0) кг / м². Как у взрослых, так и у детей 2–18 лет

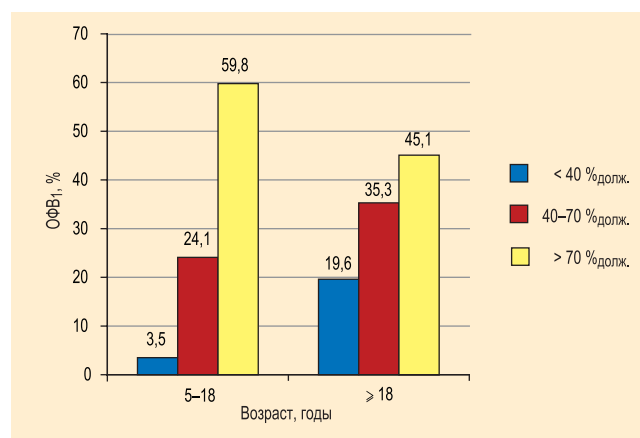


Рис. 2. Распределение ОФВ₁ среди разных возрастных групп больных муковисцидозом в Сибирском федеральном округе

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Figure 2. Distribution of forced expiratory volume in 1 sec among different age groups of CF patients in the Siberian Federal District

Таблица 6
Средние показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких у больных муковисцидозом (2017)

Table 6
Average forced expiratory volume in 1 sek and forced inhaled vital capacity of Cystic Fibrosis patients (2017)

Регион	Среднее $\pm$ SD, %допж.	
	ОФВ ₁	ФЖЕЛ
Сибирский федеральный округ	77,6 $\pm$ 24,5	85,4 $\pm$ 25,7
Российская Федерация*	75,4 $\pm$ 25,3	84,5 $\pm$ 23,1

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; * — данные Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации (2017) [1].

Note: * data from the Russian National Register of Cystic Fibrosis patients (Russian Federation, 2017) [1].

медианы перцентилей ИМТ не достигают целевых значений, рекомендуемых специалистами-экспертами по МВ. *Me* перцентилей ИМТ снижается по мере взросления пациентов. Так, у большинства детей младшего возраста ИМТ достигает 50-го перцентилей, в то время как у подростков *Me* не превышает порога 20-го перцентилей; низкий нутритивный статус наблюдается у преобладающего числа взрослых пациентов в СФО (рис. 3).

Частота встречаемости различных осложнений МВ в СФО представлена в табл. 7, для сравнения представлены данные за 2015–2017 гг. и в целом по РФ.

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) зарегистрирован в 4 регионах СФО — Красноярском и Забайкальском краях, Омской и Томской областях. Возраст больных с АБЛА в среднем составил $15,67 \pm 6,69$ года (*Me* — 15,96 года). Наиболее высокая частота встречаемости отмечена в Омской области (7,14 %). Сахарный диабет с ежедневным приемом инсулина встречался наиболее часто в Иркутской области (7,14 %). Средний возраст больных с этим осложнением составлял $18,71 \pm 9,08$ года (*Me* — 16,52 года). Частота встречаемости поражения печени с формированием цирроза с портальной гипертензией и / или без таковой, а также поражение печени без формирования цирроза у больных в регионах СФО отображена на рис. 4.

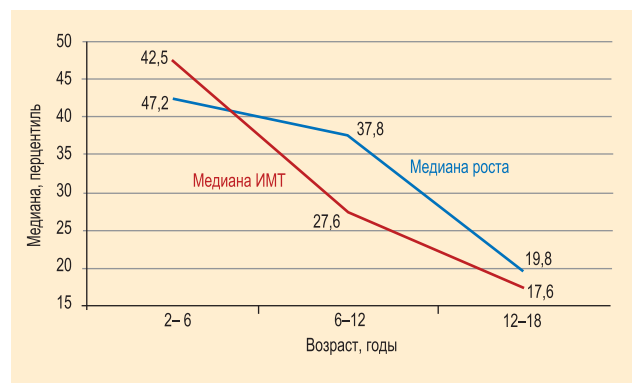


Рис. 3. Медианы перцентилей (IQR) индекса массы тела и роста у больных муковисцидозом разных возрастных групп

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

Figure 3. Medians of BMI and growth percentiles in different age groups of patients with Cystic Fibrosis

Таблица 7
Частота встречаемости различных осложнений у больных муковисцидозом
в Сибирском федеральном округе (2015–2017); %
Table 7
The frequency of various complications in Cystic Fibrosis patients in the Siberian Federal District (2015 – 2017); %

Показатель	Год			
	2015	2016	2017	2017 (РФ*)
АБЛА	0,8	0,9	2,1	1,5
Сахарный диабет с применением инсулина	3,2	3,28	3,8	3,2
Пневмоторакс, при котором потребовалось дренирование	1,1	0,47	0,9	0,6
Цирроз печени:				
• с портальной гипертензией / гиперспленизмом	5	2,81	2,9	4,5
• без портальной гипертензии / гиперспленизма	2,5	2,34	1,7	2,3
• о наличии гипертензии неизвестно	0	0	0,7	0,7
• поражение печени без цирроза	31,9	37,2	23,9	15,9
Легочное кровотечение	0,3	0,9	1,7	1,5
Остеопороз (остеопения)	6,6	6,5	4,0	6,3
Полипоз верхних дыхательных путей	22,1	21,6	27,3	23,6
Электролитные расстройства	4	5,1	2,5	2,9

Примечание: РФ – Российская Федерация; АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез; * – данные Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации (2017) [1].
Note: * data from the Russian National Register of Cystic Fibrosis patients (Russian Federation, 2017) [1].

Пневмоторакс, при котором потребовалось дренирование грудной клетки, встречался у небольшого числа пациентов, проживающих на территории Новосибирской области (2,74 %), Алтайского (2,0 %) и Забайкальского (4,17 %) краев. Средний возраст этих больных составил $16,61 \pm 4,48$ года ($Me - 17,12$ года). Так же редко у пациентов, проживающих в СФО, встречалось легочное кровотечение (средний возраст больных – $19,68 \pm 6,06$ года, $Me - 22,27$ года). Остеопороз (низкая костная масса) верифицирован у лиц, средний возраст которых составил $18,67 \pm 7,50$ года ($Me - 17,67$ года). Наиболее часто это осложнение встречалось в Иркутской области

(11,9 %). Электролитные расстройства зафиксированы у лиц младшей возрастной группы, средний возраст – $2,57 \pm 2,03$ года ($Me - 2,17$ года). Из всех осложнений, зарегистрированных у больных, проживающих в СФО, наиболее часто наблюдался полипозный риносинусит (27,3 %) и поражение печени без цирроза (23,9 %).

Объем проводимой терапии МВ в разных возрастных группах представлен в табл. 8, для сравнения приводятся данные по РФ в целом.

По регионам отмечается различная частота назначения гипертонического раствора натрия хлорида – от 16,7 (Забайкальский край) до 100 %

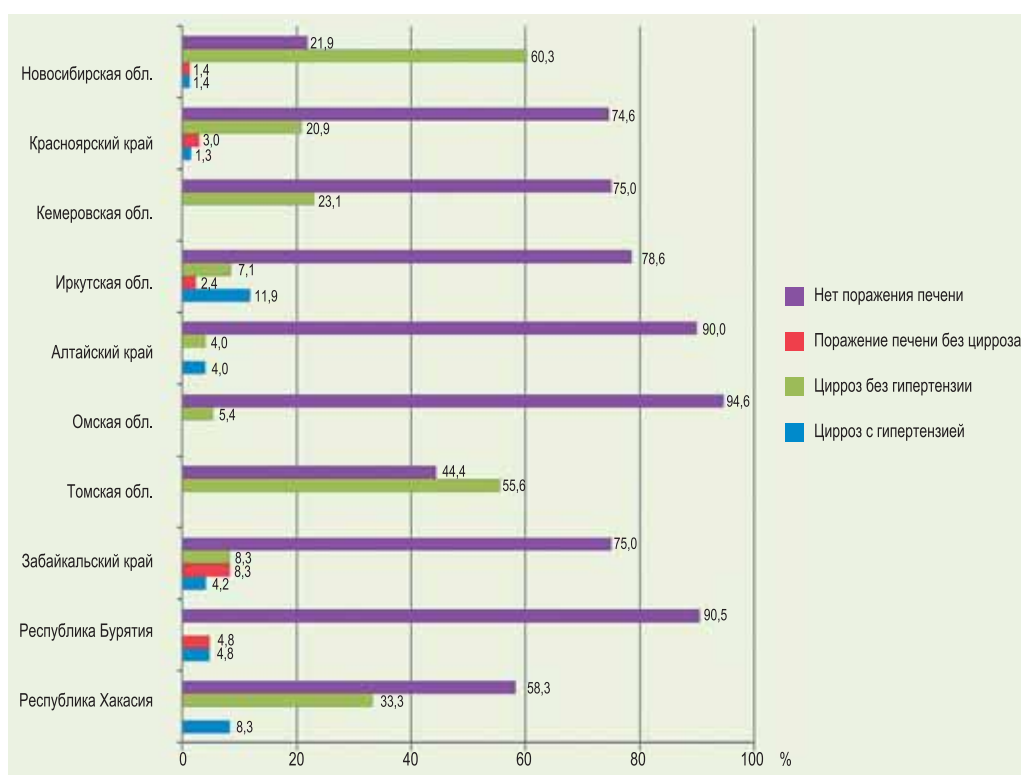


Рис. 4. Частота встречаемости поражения печени с формированием цирроза и без такового у больных муковисцидозом в регионах Сибирского федерального округа

Figure 4. The frequency of liver damage with the formation of cirrhosis and without it in patients in the regions of the Siberian Federal District

Таблица 8
Частота применения различных видов терапии
в разных возрастных группах; %
Table 8
Rate of various drug administration
in different age groups; %

Терапия	РФ*	СФО	Дети	Взрослые
Дорназа альфа	93,4	95,5	98,3	80,3
Гипертонический раствор	63,0	70,8	76,3	43,7
Бронходилататоры	53,4	64,5	61,6	78,9
Антибактериальные препараты:				
• ингаляционные	48,5	52,9	52	57,7
• внутривенные	56,4	65,9	62,9	80,3
• пероральные	70,8	78,8	77,1	85,9
Глюкокортикостероиды:				
• ингаляционные	17,2	21,2	21,2	21,1
• системные	4,7	3,8	3,4	5,6
Азитромицин	30,1	31,2	28,5	21,1
Урсодезоксихолевая кислота	89,6	93,4	95,8	47,9
Панкреатические ферменты	93,5	97,6	98,9	90,1
Жирорастворимые витамины	89,6	91,3	96	66,2
Кинезитерапия	82,8	86,8	92,1	60,56
Кислородотерапия	4,1	3,3	2,2	8,4

Примечание: РФ – Российская Федерация; СФО – Сибирский федеральный округ;
 * – данные Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации (2017) [1].
 Note: * data from the Russian National Register of Cystic Fibrosis patients
 (Russian Federation, 2017) [1].

(Красноярский край и Кемеровская область), бронхолитических препаратов – от 8 (Алтайский край) до 100 % (Омская область), азитромицина – от 4,8 (Республика Бурятия) до 59,6 % (Кемеровская область). Назначение ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) отсутствует в ряде регионов, а в других (Омская область) достигает 53,6 %.

За отчетный год в округе трансплантация легких и печени не проводилась. Последняя трансплантация печени выполнена в 2015 г. больному, проживающему в Красноярском крае, в 2017 г. возраст пациента составил 14 лет. Последняя трансплантация легких проведена в 2016 г. больной, проживающей в Алтайском крае, в 2017 г. возраст пациентки составил 34 года.

Обсуждение

СФО является третьим по числу наблюдаемых больных МВ федеральным округом страны [1]. Анализ представленных в регистре данных о больных МВ (2017) позволяет получить представление о клинико-эпидемиологической ситуации в целом по стране и отдельно в СФО, оценить качество оказания медицинской помощи, выявить проблемы диагностики и терапии.

При анализе регистра не установлено существенных различий по частоте МВ между регионами СФО. Высокая распространенность МВ зафиксирована как на территориях с относительно высокой (Новосибирская и Омская области), так и низкой (Томская область и Красноярский край) плотностью населения. В целом по округу частота встречаемости МВ в СФО соответствовала таковой по РФ.

Средний возраст больных СФО составил 10,7 ± 8,2 года (медиана – 8,6 (10,0) года), что ниже аналогичных данных по РФ. Более того, среди всех федеральных округов демографические показатели СФО являются наименьшими, а по относительному числу взрослых пациентов СФО превосходит только Южный федеральный округ, где доля больных старше 18 лет составляет 14,5 % [1]. Учитывая тренд на снижение рождаемости в СФО, подобные результаты заставляют задуматься о вопросах качества организации медицинской помощи в СФО детям и взрослым, страдающим МВ.

В регионах СФО доступна своевременная диагностика МВ. Лишь у 1,15 % пациентов диагноз не подтвержден согласно диагностическим критериям МВ *European Cystic Fibrosis Society* (2014). У этих больных не выявлены патогенные варианты гена *CFTR*, а также отсутствуют или являются отрицательными результаты ПТ [6]. Обращают на себя внимание случаи запоздалой верификации МВ при положительных результатах неонатального скрининга. Ситуация в целом по округу диктует необходимость строгого соблюдения утвержденных в РФ стандартов диагностики заболевания.

Генетическое исследование проведено у 92,2 % больных, эти данные аналогичны таковым по РФ [1]. Общая суммарная частота идентифицированных аллелей составила 81,2 %, в т. ч. для первых 10 выявленных мутаций – 75,62 %. Выявленные *CFTR*-мутации у больных МВ в СФО характерны для славянской популяции: «мажорной» мутацией является F508del (57 %), *CFTR*dele2,3(21kb) – 2-я по распространенности. Полученные результаты согласуются с данными национального регистра (2017), в то же время на территории СФО установлен ряд особенностей распределения генетических вариантов гена *CFTR*. В частности, среди первой пятерки наиболее частых мутаций в СФО не представлено ни одной «мягкой». Мутации 3849+kbC→T и E92K, являющиеся одними из наиболее распространенных генетических вариантов в России гена *CFTR*, у больных МВ, проживающих в СФО, встречаются значительно реже и замыкают первую десятку идентифицированных аллелей. В целом на территории СФО отмечается преобладание «тяжелых» генотипов, «мягкие» мутации идентифицированы у 15,2 % больных.

Обращает на себя внимание относительно высокая частота встречаемости мутации G542X, которая распространена среди жителей стран средиземноморского бассейна, Украины и Армении (<https://www.ecfs.eu/ecfspr>). Среди мутаций, встречающихся у больных МВ в СФО с частотой > 0,5 %, стоит также отметить относительно распространенные R1066C и R553X (0,76 и 0,51 % соответственно). Аллельная частота R1066C и R553X в РФ значительно ниже, чем в СФО, что вызвано исторической концентрацией носителей данных аллелей в Сибири. Мутация R1066C, типичная для жителей Южной Европы, выявлена у представителей коренных малочисленных народов Сибири³, а распространение G542X и R553X, мутации, характерной для центральной

Европы и Прибалтики, вероятнее всего, вызвано как добровольной, так и принудительной миграцией определенных этнических групп, имевшей место в Российской Империи и Советском Союзе.

В СФО значительная доля невыявленных мутаций тесно связана с этнической принадлежностью обследуемых пациентов. Так, максимальное число больных с неидентифицированными генетическими вариантами гена *CFTR* проживают в Забайкальском крае, существенный удельный вес пациентов с 1 верифицированным аллелем отмечен в ряде территорий округа с высокой численностью коренного населения (буряты, хакасы, тувинцы, алтайцы). Учитывая изложенное, перспективным является дальнейший анализ нуклеотидной последовательности гена *CFTR* для улучшения идентификации мутаций, в т. ч. редких патогенных вариантов гена *CFTR* у больных, относящихся к коренным малочисленным народам Сибири.

Спектр выделенных бактериальных патогенов не имеет существенных различий между регионами округа и совпадает с данными по всей стране [1]. Как и в целом по РФ, обращает на себя внимание большая доля инфицирования *Staphylococcus aureus*, при этом у взрослых пациентов наблюдается существенное увеличение частоты встречаемости MRSA и рост числа больных с хронической инфекцией *Pseudomonas aeruginosa*. Стоит отметить, что в СФО MRSA выделен у только у 0,7 % больных МВ, что в 4 раза ниже все-российских данных. Диагностика MRSA не представляет значительных трудностей — отсутствие чувствительности колоний *S. aureus* к оксацилину позволяет расценивать штамм как MRSA. Вероятно, низкая частота MRSA в первую очередь связана с техническими проблемами — некорректным оформлением заключения микробиологической лаборатории, отсутствием или недостаточной настороженностью клиницистов при анализе бактериологического профиля больного в отношении MRSA. Недостаточный уровень лабораторной диагностики, скорее всего, также обуславливает отсутствие случаев выявленного нетуберкулезного микобактериоза на территории СФО.

Частота встречаемости хронической инфекции *P. aeruginosa* имеет значительный разброс по регионам СФО: минимальная — в Алтайском крае и максимальная — в Республике Бурятия. Это позволяет сделать вывод о неравномерном выполнении рекомендаций Национального консенсуса по ранней эрадикации, контролю хронической инфекции и профилактике перекрестного инфицирования в медицинских учреждениях [2]. Ключевое значение должно отводиться разобщению и строгой изоляции больных, что позволит предотвратить распространение не только *P. aeruginosa*, но и высокопатогенной инфекции *B. ceracia*, частота встречаемости которой за 2016–2017 гг. возросла втрое. Таким образом, в СФО существует острая необходимость совершенствования системы организации профилактики перекрестной инфекции среди больных МВ и модернизации существующей системы санитарно-противоэпидемических мероприятий.

Средние величины ОФВ₁ и ФЖЕЛ у больных МВ, проживающих в СФО, сопоставимы с таковыми данными по РФ, как и распределение пациентов в зависимости от степени тяжести вентиляционных нарушений. У 27,6 % пациентов 5–18 лет и 54,9 % взрослых показатели ОФВ₁ < 70 %, причем в когорте детей наибольшая выраженность обструктивных нарушений наблюдается среди подростков. Это отражает известный тренд ухудшения функционального состояния респираторной системы с взрослением больного, в т. ч. за счет присоединения агрессивной бактериальной микрофлоры [7].

Немаловажным фактором, влияющим на функцию легких, является нутритивный статус [8]. Как и в целом по РФ, у большинства пациентов с МВ старше 6 лет, проживающих в СФО, в показатели массы тела и роста ниже целевых значений, отчетливо наблюдается прогрессивное ухудшение нутритивного статуса с возрастом. Одной из причин этого может быть недостаточная энергетическая ценность пищевого рациона с дисбалансом нутриентов за счет недостаточного поступления белка и избыточного — липидов. Подобные погрешности в питании наблюдаются во всех возрастных группах, за исключением детей раннего возраста, и максимально выражены среди подростков [9].

Помимо диетотерапии, обязательным компонентом поддержания оптимального нутритивного статуса является заместительная терапия панкреатическими ферментами. Во всех регионах СФО установлена высокая частота их назначения, что сопоставимо с распространенностью «тяжелых» генотипов, проявляющихся панкреатической недостаточностью. Отмечены сложности с адекватной терапией жирорастворимыми витаминами у больных старше 18 лет, что является актуальной проблемой МВ взрослых в нашей стране на протяжении последних лет [10].

Анализируя объем проводимой терапии у пациентов СФО и в целом по РФ, обращает на себя внимание возрастающая в связи с прогрессированием дыхательной недостаточности потребность взрослых больных в препаратах, влияющих на такие звенья патогенеза, как обструкция и воспаление. Однако у существенного числа больных старше 18 лет не проводится кинезитерапия и не используется простой и эффективный муколитический препарат — гипертонический раствор хлорида натрия. Не исключено, что подобные особенности лечения обусловлены значительным числом больных с тяжелой обструкцией, которая может усугубляться от побочных эффектов терапии 7%-ным раствором хлорида натрия [11]. Слабое развитие мышц на фоне недостаточности питания, лихорадка, дыхательная недостаточность могут явиться ограничениями к проведению кинезитерапии у взрослых пациентов, однако меньшее значение имеет и низкий комплаенс к регулярному выполнению упражнений [12].

Для больных МВ в Сибири характерно широкое применение антибактериальных препаратов как местного, так и системного действия, частота назначения которых в округе несколько выше, чем

в целом по стране. Известно, что использование ингаляционных антибактериальных препаратов преимущественно зависит от удельного веса пациентов с синегнойной инфекцией [10]. Данная закономерность прослеживается среди педиатрических больных, проживающих в СФО, у взрослых пациентов существенно возрастает объем проводимой внутривенной и пероральной терапии, что связано с прогрессированием легочного синдрома и, возможно, недостаточной доступностью ингаляционных препаратов. Широкое применение системных антибактериальных препаратов отмечено также среди детей. Вероятные причины этого, скорее всего, связаны с сохраняющейся преимущественной ориентацией на стационарную, а не амбулаторную помощь, высокой частотой обострений и низким уровнем контроля над хронической инфекцией дыхательных путей [1, 10].

Помимо этого, в терапии МВ по регионам округа отмечается выраженная вариабельность при назначении гипертонического раствора хлорида натрия, бронхолитических препаратов, азитромицина, иГКС, что косвенно может свидетельствовать об отсутствии единого подхода к ведению пациентов.

Заключение

По данным Регистра СФО (2017), частота МВ существенно не отличается между регионами и соответствует показателю по РФ в целом. Выявленные CFTR-мутации у больных МВ в СФО характерны для славянской популяции, однако встречаются редкие мутации у больных, относящихся к коренным малочисленным народам Сибири. «Мажорная» мутация (57 %) — F508del. В СФО отмечается преобладание «тяжелых» генотипов. Спектр выделенных бактериальных патогенов не имеет существенных различий между регионами округа и совпадает с данными по всей стране. Отмечается значительное увеличение частоты высева *B. ceracia* в сравнении с предыдущим годом, при этом требуются экстренные санитарно-противоэпидемиологические мероприятия. У 27,6 % пациентов 5–18 лет и 54,9 % взрослых показатели ОФВ₁ составляют < 70 %. У большинства пациентов старше 6 лет показатели нутритивного статуса ниже целевых значений, как и в целом по РФ. В терапии МВ по регионам СФО отмечается выраженная вариабельность при назначении гипертонического раствора хлорида натрия, бронхолитических препаратов, азитромицина, иГКС, что косвенно может свидетельствовать об отсутствии единого подхода к ведению пациентов. Высокая частота применения панкреатических ферментов во всех регионах сопоставима с данными по частоте «тяжелых» генотипов.

Литература

1. Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год. М.: Медпрактика-М; 2019.

2. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капанов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боррес; 2019. Доступно на: https://mukoviscidosis.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf
3. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2002; 1 (2): 51–75. DOI: 10.1016/s1569-1993(02)00032-2.
4. Polgar G., Varuni P. Pulmonary Function Testing in Children: Techniques and Standards. Philadelphia: Saunders; 1971.
5. Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (16): 5–40. DOI: 10.1183/09041950.005s1693.
6. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society standards of care: Best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (Suppl. 1): S23–42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
7. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Кондратьева Е.И. и др. Респираторная инфекция нижних дыхательных путей у больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным национального регистра (2014). *Пульмонология.* 2016; 26 (4): 421–435. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-421-435.
8. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Воронкова А.Ю. и др. Функция легких детей и подростков больных муковисцидозом в Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского.* 2016; 95 (4): 136–142. Доступно на: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=353§ion=4678>
9. 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.
10. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Кондратьева Е.И. и др. Медикаментозное лечение муковисцидоза в России: анализ данных национального регистра (2014). *Пульмонология.* 2016; 26 (5): 539–555. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-539-555.
11. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Наблюдательное исследование по использованию комбинированного раствора 7% раствора натрия хлорида и 0,1% гиалуроновой кислоты у взрослых больных муковисцидозом. *Медицинский совет.* 2018; (21): 72–77. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-72-77.
12. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Усачева М.В. и др. Применение высокочастотной осцилляции грудной клетки при обострении хронического гнойно-обструктивного бронхита у взрослых больных муковисцидозом. *Терапевтический архив.* 2014; 86 (12): 33–36. DOI: 10.17116/terarkh2014861233-36.

Поступила 26.03.20

References

1. Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., eds. [Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2017]. Moscow: Medpraktika-M; 2019 (in Russian).
2. Kondrat'eva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. [National consensus "Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy"]. Moscow: Borges; 2019 (in Russian).
3. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2002; 1 (2): 51–75. DOI: 10.1016/s1569-1993(02)00032-2.

4. Polgar G., Varuni P. Pulmonary Function Testing in Children: Techniques and Standards. Philadelphia: Saunders; 1971.
5. Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (16): 5–40. DOI: 10.1183/09041950.005s1693.
6. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society standards of care: Best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (Suppl. 1): S23–42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
7. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Kondrat'eva E.I. et al. [Lower respiratory infection in patients with cystic fibrosis in Russian Federation according to the National Register, 2014]. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (4): 421–435. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-421-435 (in Russian).
8. Kondrat'eva E.I., Krasovskiy S.A., Voronkova A.Yu. et al. [Lung function of children and adolescents with cystic fibrosis in the Russian Federation]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N.Speranskogo.* 2016; 95 (4): 136–142. Available at: <https://pediatricsjournal.ru/archive?show=353§ion=4678> (in Russian).
9. 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).
10. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Kondrat'eva E.I. et al. [Drug treatment of cystic fibrosis patients in Russian Federation according to the National Register, 2014]. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (5): 539–555. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-539-555 (in Russian).
11. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Chernyak A.V. et al. [Observational study of the use of 7% sodium chloride solution combined with 0.1% hyaluronic acid in therapy of adults with cystic fibrosis]. *Meditinskiy sovet.* 2018; (21): 72–77. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-72-77 (in Russian).
12. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Usacheva M.V. et al. [Use of high-frequency chest wall oscillation in an exacerbation of chronic pyo-obstructive bronchitis in adult patients with cystic fibrosis]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2014; 86 (12): 33–36. DOI: 10.17116/terarkh2014861233-36 (in Russian).

Received: March 26, 2020

Информация об авторах / Author information

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 612-86-07; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

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>)

Кондакова Юлия Александровна — врач-педиатр Городского центра муковисцидоза на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»; тел.: (383) 223-16-94; e-mail: yulakondakova@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1768-845X>)

Yuliya A. Kondakova, pediatrician, City center of cystic fibrosis at the base of City Children's Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Novosibirsk Region; tel.: (383) 223-16-94; e-mail: yulakondakova@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1768-845X>)

Назаренко Людмила Павловна — д. м. н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе Научно-исследовательского института медицинской генетики, руководитель лаборатории наследственной патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук; тел.: (3822) 53-56-83; e-mail: Ludmila.nazarenko@medgenetics.ru

Lyudmila P. Nazarenko, Doctor of Medicine, professor, Deputy Director of Scientific and Clinical Work, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; tel.: (3822) 53-56-83; e-mail: Ludmila.nazarenko@medgenetics.ru

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489, Author ID: 688178, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher of Cystic Fibrosis Department, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center, Senior Researcher of 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 (SPIN: 3385-6489, Author ID: 688178, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Сафонова Татьяна Ивановна — заведующая пульмонологическим отделением Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница»; тел.: (3812) 36-16-36; e-mail: oodkb_mail@minzdrav.omskportal.ru (ORCID: oodkb_mail@minzdrav.omskportal.ru)

Tatiana I. Safonova, Head of Pulmonary Department, Regional Children's Clinical Hospital, Omsk region; tel.: (3812) 36-16-36; e-mail: oodkb_mail@minzdrav.omskportal.ru (ORCID: oodkb_mail@minzdrav.omskportal.ru)

Павлинова Елена Борисовна — д. м. н., заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3812) 36-28-35; e-mail: 123elena@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6444-1871>)

Elena V. Pavlinova, Doctor of Medicine, Head of the Hospital Pediatrics Department, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3812) 36-28-35; e-mail: 123elena@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6444-1871>)

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; тел.: (917) 550-06-34; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Aleksandr V. Chernyak, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (917) 550-06-34; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Пинегина Юлия Станиславовна — к. м. н., главный детский пульмонолог Новосибирской области, заведующая детским пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»; тел.: (3832) 315-99-99; e-mail: pineg@ngs.ru

Yuliya S. Pinegina, Candidate of medicine, Chief Pediatric Pulmonologist of the Novosibirsk Region, Head of the Pediatric Pulmonology Department, State Novosibirsk regional clinical hospital, Novosibirsk region; tel.: (3832) 315-99-99; e-mail: pineg@ngs.ru

Киришина Ирина Алексеевна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3812) 36-28-35; e-mail: k140@omgm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3081-4676>)

Irina A. Kirshina, Candidate of medicine, assistant of Hospital Pediatrics Department, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3812) 36-28-35; e-mail: k140@omgm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3081-4676>)

Изменения структур полости носа и околоносовых пазух у взрослых больных муковисцидозом по результатам компьютерной томографии

Г.Л.Шумкова^{1,2}✉, Е.Л.Амелина¹, В.М.Свистушкин², С.А.Красовский¹, Э.В.Синьков²

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

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

Резюме

Хронический риносинусит (ХРС) является характерной патологией верхних отделов дыхательных путей у взрослых больных муковисцидозом (МВ), что определяет актуальность его лечения и диагностики. В мире существуют различные точки зрения на основные признаки ХРС на компьютерных томограммах (КТ) околоносовых пазух (ОНП). Для облегчения диагностики ХРС у больных МВ необходимо определить основные критерии оценки КТ-изображений ОНП и признаки ХРС. **Целью** исследования явилась оценка основных изменений на КТ ОНП, характерных для взрослых больных МВ, а также повышение эффективности КТ-диагностики ХРС у пациентов данной группы. **Материалы и методы.** Изучение КТ-признаков ХРС выполнялось у взрослых (средний возраст — $25,8 \pm 5,4$ года) пациентов с МВ ($n = 97$) из различных регионов России, не получавших ранее хирургического лечения ХРС. Изучены результаты КТ-изображений ОНП, выполненных в 2015–2019 гг. Выявлены анатомические особенности и варианты строения ОНП и структур среднего носового хода, оценена распространенность синуситов с вовлечением различных пазух носа. **Результаты.** По результатам изучения КТ-изображений ОНП у больных МВ ($n = 97$) 18–44 лет определены основные признаки ХРС, характерные для взрослых больных МВ — наличие гипоплазии верхнечелюстных пазух (ВЧП), затемнение ВЧП и решетчатых пазух, изменения остеомастального комплекса — расширение решетчатой воронки, полипозная гипертрофия крючковидного отростка и медиальный пролапс латеральной стенки полости носа. **Заключение.** КТ-характеристика ОНП у взрослых больных МВ имеет определенные особенности, включающие агенезию лобных и клиновидных пазух, ВЧП, затемнение решетчатой воронки и ВЧП, изменения структур среднего носового хода. Правильная оценка перечисленных признаков по результатам КТ ОНП поможет в диагностике ХРС и при постановке диагноза муковисцидоз у взрослых пациентов.

Ключевые слова: муковисцидоз, хронический риносинусит, полипы носа, компьютерная томография, агенезии околоносовых пазух.

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

Для цитирования: Шумкова Г.Л., Амелина Е.Л., Свистушкин В.М., Красовский С.А., Синьков Э.В. Изменения структур полости носа и околоносовых пазух у взрослых больных муковисцидозом по результатам компьютерной томографии. *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 776–781. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-776-781

Sinonasal alterations in computed tomography scans in adult cystic fibrosis patients

Galina L. Shumkova^{1,2}✉, Elena L. Amelina¹, Valeriy M. Svistushkin², Stanislav A. Krasovskiy¹, Eduard V. Sin'kov²

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

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

Abstract

Adult CF patients often have upper airway involvement, and many develop chronic rhinosinusitis (CRS). There is a disagreement on which paranasal sinus CT features of CRS in CF patients should be considered essential. It is important to define the main criteria for evaluation of the paranasal sinus CT scans and signs of CRS associated with CF to improve CRS diagnosis in CF patients. **The aim** of the study was to assess the main of paranasal sinus disorders in adult CF patients and increase the effectiveness of CRS diagnosis by CT. **Methods.** CT features of CRS were assessed in 97 adult CF patients (range: 18 – 44 years, median: 25.8 ± 5.4) with no history of surgical treatment of CRS from different regions of the Russian Federation. The paranasal sinus CT scans performed in 2015 – 2019 were evaluated. Specific features of the paranasal sinus and middle nasal meatus structure and bony variants were found, and the prevalence of sinusitis with different paranasal sinus involvement was assessed. **Results.** The analysis of CT scans of 97 adult CF patients showed that the main CT features of CRS are maxillary sinus hypoplasia, opacified maxillary and sphenoid sinuses, as well as the ostiomeatal complex changes: enlargement of ethmoid infundibulum, polypous hypertrophy of uncinate process, and medial bulging of the lateral nasal wall. **Conclusion.** The characteristic CT features of paranasal sinuses in adult CF patients include agenesis of the frontal, maxillary, and sphenoid sinuses, opacification of the maxillary and ethmoid sinuses, and changes in the middle nasal meatus structures. Correct assessment of the listed paranasal sinus CT features will help to diagnose CRS and CF in adult patients.

Key words: cystic fibrosis, chronic rhinosinusitis, nasal polyps, computer tomography, developmental disorders of paranasal sinuses.

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

For citation: Shumkova G.L., Amelina E.L., Svistushkin V.M., Krasovskiy S.A., Sin'kov E.V. Sinonasal alterations in computed tomography scans in adult cystic fibrosis patients. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 776–781 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-776-781

Муковисцидоз (МВ) представляет собой мультисистемное заболевание и характеризуется, в первую очередь, прогрессирующим поражением дыхательных путей. Многие исследователи отмечают преобладание у взрослых пациентов с МВ полипозно-гнойного хронического риносинусита (ХРС). Важность своевременного выявления и лечения ХРС у взрослых больных МВ объясняется тем, что симптом назальной обструкции вследствие прогрессирования ХРС и формирования полипов полости носа составляет важную часть общеклинической картины МВ [1–3], оказывая негативное влияние как на общесоматический статус пациентов, так и на показатель сатурации гемоглобина крови кислородом, что отмечено в исследовании [4]. Кроме того, околоносовые пазухи (ОНП) могут являться источником вторичного инфицирования бронхиального дерева после проведения эрадикационной терапии и трансплантации легких.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и конусно-лучевая (КЛ) компьютерная томография (КТ) являются «золотым стандартом» инструментального исследования больных МВ с ХРС, что особенно важно при планировании хирургических вмешательств. Рентгенологические изменения у пациентов с МВ зачастую определяются с детского возраста даже в случаях бессимптомного течения [5]. У большинства взрослых пациентов наблюдаются подтверждающие наличие ХРС признаки на КТ-изображениях ОНП [6], такие как агенезии ОНП, утолщение их стенок вследствие остита и неоостеогенеза [7], изменения структур среднего носового хода и сужение носовых ходов в результате полипозного процесса и других проявлений хронического воспаления. Присутствие горизонтальных уровней жидкости в пазухах для МВ нехарактерно вследствие очень высокой вязкости слизи [8]. Удобство КТ-диагностики заключается в наглядности и скорости интерпретации результатов, однако данные об основных КТ-признаках ХРС, характерных для взрослых больных МВ, в современной научной литературе недостаточно согласованы. Триада, описанная G. Nishioka et al. [9], сочетает признаки распространенного синоназального полипоза, аплазии или гипоплазии лобных пазух и медиально-го пролапса латеральной стенки полости носа [9], однако по данным ряда работ отмечается большее число характерных признаков [2, 8, 10–13].

Целью исследования являлась оценка характерных для взрослых больных МВ основных изменений, выявленных по данным КТ-изображений ОНП, для повышения эффективности КТ-диагностики ХРС у пациентов данной группы.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства и отделения пульмонологии № 2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. Д.Д.Плетнева ДЗМ»). В исследование были включены пациенты с МВ в возрасте 18–44 лет ($n = 97$; 48 (48,5 %) мужчин; средний возраст — $25,8 \pm 5,4$ года) без полисинуситомии в анамнезе, у которых в 2015–2019 гг. выполнялась КТ ОНП. Диагноз муковисцидоз у всех пациентов подтвержден результатами положительного потового теста, а также наличием характерных для МВ 2 мутаций в гене *CFTR*.

По данным спирометрии получены следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — $24–114\%$ долж. ($68,53 \pm 23,2\%$ в среднем), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — $17–110\%$ долж. ($49,57 \pm 23,2\%$ в среднем). В составе микробного пейзажа мокроты грамположительная флора, включая метициллинрезистентный золотистый стафилококк (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* — MRSA), определялась у 38 (39,2 %) больных, грамотрицательная неферментирующая микрофлора — у 72 (74,2 %), *Burkholderia cepacia* — у 12 (10,2 %). В 26 (13,4 %) случаях инфекция являлась смешанной.

Исследования ОНП при помощи МСКТ или КЛ КТ осуществлялись в отделении КТ ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. Д.Д.Плетнева ДЗМ» на мультиспиральном томографе *Toshiba Aquilion PRIME* (толщина среза — 0,5 мм). Также принимались результаты МСКТ или КЛ КТ у иногородних пациентов, проведенных по месту жительства. Анализ результатов КТ проводился оториноларингологом и специалистом кабинета КТ независимо друг от друга. Полученные обоими специалистами количественные показатели пересчитывались по следующей формуле:

$$A = (A_1 + A_2) / 2,$$

где A_1 — результат оценки врачом-оториноларингологом, A_2 — результат оценки специалистом по КТ.

Изучены анатомические особенности и варианты строения ОНП и структур среднего носового хода у взрослых пациентов с МВ, а также распространенность синуситов с вовлечением различных пазух носа. При описании КТ оценивались степень затем-

Таблица 1
Интенсивность и частота воспалительных изменений в околоносовых пазухах у взрослых больных муковисцидозом (n = 97); n (%)

Table 1
Intensity and frequency of paranasal sinuses's inflammatory changes in adults with Cystic Fibrosis (n = 97); n (%)

Затемнение на КТ	ВЧП (194 ПН)	Передние решетчатые клетки (194 ПН)	Задние решетчатые клетки (194 ПН)	Клиновидные пазухи (159 ПН)	Лобные пазухи (131 ПН)
Отсутствует	0	2 (1,03)	8 (4,1)	14 (8,97)	11 (8,4)
Пристеночное	66 (34)	61 (31,4)	122 (62,9)	57 (29,4)	36 (27,5)
Тотальное	128 (66)	131 (67,5)	64 (32,98)	88 (45,4)	84 (64,1)

Примечание: КТ – компьютерная томограмма; ВЧП – верхнечелюстные пазухи; ПН – половина носа

нения ОНП по модифицированной шкале *Lund–Mackay* с учетом аплазии ОНП, наличие гипоплазий (агенезий) всех групп ОНП согласно характерным для агенезий признакам (уменьшение размера пазух, ремодуляция (утолщение) стенок пазух, ровные и четкие контуры стенок пазух). Отмечалось наличие фиброзированных полипов и плотного (40–60 ед. НУ) гнойного содержимого, неоднородность содержимого пазух, наличие в толще содержимого пазух уплотнений экссудата и пузырьков воздуха, что указывало на полипозно-гнойный процесс.

Анализ данных проводился при помощи пакета прикладных КТ SPSS-21 (SPSS Inc., США).

Результаты

Распространенность синуситов с вовлечением различных пазух носа у взрослых больных муковисцидозом

На серии изученных КТ-изображений ОНП в верхнечелюстных пазухах (ВЧП) в 100 % случаев выявлен двусторонний воспалительный процесс. В остальных группах пазух в ряде случаев воспаление было односторонним, в некоторых случаях таковое отсутствовало (что наиболее характерно для клиновидных, лобных и задних решетчатых пазух). В передних решетчатых пазухах выявлен односторонний воспалительный процесс ($n = 2$), в остальных случаях затемнение было двусторонним. Результаты анализа частоты вовлечения различных ОНП в воспалительный процесс приведены в табл. 1.

Таким образом, затемнение ВЧП и воспалительные проявления в клетках решетчатого лабиринта

Таблица 2
Частота встречаемости полипов носа у взрослых больных муковисцидозом по результатам оценки компьютерных томограмм околоносовых пазух (n = 97); n (%)

Table 2
Frequency of nasal polyps in adults with Cystic Fibrosis by the results of 97 paranasal sinuses's computed tomography scans; n (%)

Полипы носа	Справа	Слева	Суммарно (194 ПН)
Отсутствуют	43 (44,3)	42 (43,3)	85 (43,8)
I степень	7 (7,2)	8 (8,2)	15 (7,7)
II степень	43 (44,3)	44 (45,4)	87 (44,8)
III степень	4 (4,1)	3 (3,1)	7 (3,7)

Примечание: ПН – половина носа.

отмечены на всех изученных КТ-изображениях ОНП.

Во всех изученных случаях отмечен неоднородный характер затемнения ОНП, его неравномерная плотность (35–60 ед. НУ), оно являлось пристеночным или субтотальным с неровными округлыми контурами, либо тотальным, наблюдались включения пузырьков воздуха и фрагменты повышенной плотности (соответствующие плотности гнойного содержимого). Ни в одном случае в ОНП горизонтальных уровней содержимого не выявлено.

Полипы носа по данным 97 КТ-изображений обнаружены в следующем соотношении (табл. 2).

Искривление перегородки носа определялось на 48 (49,5 %) КТ, гипертрофия нижних носовых раковин – на 86 (88,7 %).

Анатомические особенности строения околоносовых пазух у взрослых больных муковисцидозом

Среди изученных КТ-изображений ОНП ($n = 97$) отмечены различные нарушения развития ОНП (рис. 1, 2).

Из изученных КТ-изображений ($n = 97$; 194 лобные пазухи) выявлены нарушения развития лобных пазух (аплазия – 65 (33,5 %); гипоплазия – 94 (48,5 %) случая). У 67 (69,1 %) пациентов отмечалось нарушение развития обеих лобных пазух (аплазия – у 29 (29,9 %), гипоплазия – у 42 (43,3 %) больных). У 8 (8,3 %) пациентов гипоплазия либо аплазия определялись с одной стороны, у 22 (22,7 %) больных обе лобные пазухи были нормального размера.

Нарушения развития ячеек решетчатого лабиринта не выявлено ни в одном случае.

Гипоплазии ВЧП с обеих сторон установлены у 84 (86,6%) пациентов, с одной стороны – у 2 (2,1 %). Итого гипоплазированными оказались 170 (87,6 %) из 194 ВЧП.

Нарушение развития клиновидных пазух выявлено у 81 (82,5 %) пациентов (обеих пазух – у 75 (75,3 %), одностороннее – у 8 (8,3 %)); у 16 (16,5 %) больных отмечено нормальное развитие обеих пазух. У 3 (3,09 %) больных МВ установлена односторонняя аплазия клиновидной пазухи с гипоплазией 2-й пазухи. У 8 (8,24 %) пациентов выявлена гипоплазия 1 клиновидной пазухи с нормально развитой 2-й пазухой. Односторонней аплазии клиновидной пазухи с нормально развитой 2-й пазухой не обнаружено.

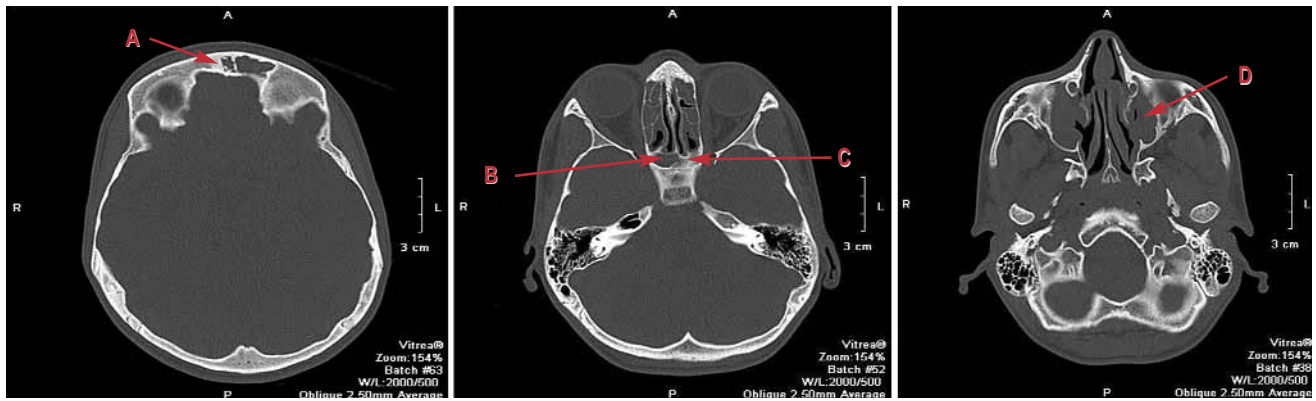


Рис. 1. Компьютерная томограмма больного муковисцидозом 25 лет (пациент 1). Варианты нарушения развития околоносовых пазух: А — гипоплазия лобной пазухи; В — гипоплазия клиновидной пазухи; С — аплазия клиновидной пазухи; D — гипоплазия верхнечелюстной пазухи

Figure 1. Computed tomography scans of Cystic Fibrosis patient 25 years old (Patient 1). Variants of disturbances in paranasal sinuses's development: A, hypoplasia of the frontal sinus; B, hypoplasia of the sphenoid sinus; C, aplasia of the sphenoid sinus; D, hypoplasia of the maxillary sinus



Рис. 2. Компьютерная томограмма больного муковисцидозом 23 лет (пациент 2). Гипоплазия верхнечелюстных пазух: А — аксиальная, В — коронарная проекции; С — гипоплазия верхнечелюстной пазухи

Figure 2. Computed tomography scans of Cystic Fibrosis patient 23 years old (Patient 2). Hypoplasia of maxillary sinuses: A, axial; B, coronal projections; C, hypoplasia of the maxillary sinus

Характерные патологические особенности ОНП у взрослых больных МВ приведены на (рис. 3).

Характерным анатомическим изменением на КТ-изображениях ОНП у взрослых больных МВ является полипозная гипертрофия крючковидного отростка. Данное изменение обнаружено в 78 (80,4 %) случаях с обеих сторон, в 14 (14,4 %) — с одной стороны. В 5 (5,2 %) случаях отмечено нормальное строение крючковидных отростков с обеих сторон. В целом из 194 изученных КТ-изображений 170 (87,6 %) крючковидных отростков являлись патологически измененными. При изучении КТ-изображений ОНП расширение решетчатой воронки отмечено в 9 (9,3 %) случаях с одной и в 85 (87,6 %) — с обеих сторон, что в сумме составило 179 (92,3 %) случаев от общего количества изученных структур. Медиальный пролапс латеральной стенки полости носа отмечен на 69 (71,1 %) КТ-изображениях с обеих сторон и на 18 (18,6 %) — с одной стороны, что составило 156 (79,2 %) изученных ВЧП (табл. 3).

Обсуждение

При изучении КТ-изображений ОНП взрослых больных МВ в большинстве случаев установлены анатомические изменения внутриносовых структур, связанные с хроническим воспалительным процессом в ОНП. Чаще отмечался двусторонний характер процесса.

Результаты данного исследования дополняют триаду КТ-признаков ХРС, описанную *G.J.Nishioka et al.* (1996) [9], выделенную при изучении КТ-изображений, полученных и у детей, и у взрослых больных МВ. Отмечено, что для взрослой когорты пациентов с МВ в большей степени характерны агенезии как лобных и клиновидных пазух (гипопла-



Рис. 3. Анатомические изменения внутриносовых структур у взрослых больных муковисцидозом: А — медиальный пролапс латеральной стенки полости носа; В — полипозная гипертрофия крючковидного отростка; С — расширение решетчатой воронки

Figure 3. Anatomical changes of intranasal structures in adults with Cystic Fibrosis: A, the lateral nasal wall bulging; B, the uncinate processes polyposoid rise; C, expansion of the infundibulum ethmoidale

Таблица 3
Анатомические изменения внутриносовых структур на серии изученных
97 компьютерных томограмм околоносовых пазух; n (%)
Table 3
Anatomical changes of intranasal structures in the 97 Computed tomography scans of paranasal sinuses; n (%)

Локализация	Гипертрофия крючковидного отростка	Расширение решетчатой воронки	Медиальный пролапс медиальной стенки верхнечелюстных пазух	Гипертрофия нижних носовых раковин
Отсутствует	5 (5,2)	3 (3,1)	10 (10,3)	11 (11,3)
Одностороннее	14 (14,4)	9 (9,3)	18 (18,6)	11 (11,3)
Двустороннее	78 (80,4)	85 (87,6)	69 (71,1)	75 (77,3)

зия и аплазия), так и ВЧП (гипоплазия); помимо медиального пролапса латеральной стенки полости носа, отмечено расширение решетчатой воронки и полипозные изменения крючковидного отростка, выявленные по данным большинства изученных КТ-изображений ОНП.

На всех изученных КТ-изображениях ОНП отмечено нормальное строение решетчатого лабиринта, поскольку его полное формирование происходит еще в эмбриональном периоде.

Заключение

В данной работе впервые в Российской Федерации по данным КТ определены основные признаки ХРС, характерные для взрослых больных МВ – гипоплазия ВЧП, затемнение ВЧП и решетчатых пазух, а также изменение остеомеатального комплекса (расширение решетчатой воронки, полипозная гипертрофия крючковидного отростка и медиальный пролапс латеральной стенки полости носа).

Литература

- Thomé, D.C., Tomikowa S.O., Romano F. et al. Manifestações nasossinusais em pacientes com fibrose cística (FC). I Congresso Brasileiro de Fibrose Cística Resumos. *J. Bras. Pneumol.* 2006; 32 (Suppl. 1): 5–6. Available at: https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/Suple_62_18_13-resumos.pdf (in Portuguese).
- Hamilos D.L. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients. In: Bachert C., Bourdin A., Chanez P., eds. *The Nose and Sinuses in Respiratory Disorders (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2017: 48–66.
- Kang, S.H., Meotti C.D., Bombardelli K. et al. Sinonasal characteristics and quality of life by SNOT-22 in adult patients with cystic fibrosis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2016; 274 (4): 1873–1882. DOI: 10.1007/s00405-016-4426-2.
- Шумкова Г.Л., Амелина Е.Л., Свистушкин В.М. и др. Хронический риносинусит у взрослых больных муковисцидозом: клинические проявления и подходы к лечению. *Пульмонология.* 2019; 29 (3): 311–320. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-311-320.
- Rowe-Jones J.M., Mackay I.S. Endoscopic sinus surgery in the treatment of cystic fibrosis with nasal polyposis. *Laryngoscope.* 1996; 106 (12, Pt 1): 1540–1544. DOI: 10.1097/00005537-199612000-00019.
- Tos M., Mogensen C., Thomsen J. Nasal polyps in cystic fibrosis. *J. Laryngol. Otol.* 1977; 91 (10): 827–835. DOI: 10.1017/S0022215100084449.

- Berkhout M.C., van Rooden C.J., Rijntjes E. et al. Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: a correlation between genotype and phenotype? *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (4): 442–448. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.10.011.
- Krzeski A., Kapiszewska-Dzedzej D., Jakubczyk I. Extent of pathological changes in the paranasal sinuses of patients with cystic fibrosis: CT analysis. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2001; 15 (3): 207–210. DOI: 10.2500/105065801779954175.
- Nishioka G.J., Cook P.R. Paranasal sinus disease in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1996; 29 (1): 193–205.
- Eggesbø H.B., Søvik S., Dølvik S., Kolmannskog F. CT characterization of inflammatory paranasal sinus disease in cystic fibrosis. *Acta Radiologica.* 2002; 43 (1): 21–28 (in English, in Portuguese).
- Kang S.H., Dalcin P. de T., Piltcher O.B., Migliavacca R. de O. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. *J. Bras. Pneumol.* 2015; 41 (1): 65–76. DOI: 10.1590/S1806-37132015000 100009.
- Kim H.J., Friedman E.M., Sulek M. et al. Paranasal sinus development in chronic sinusitis, cystic fibrosis, and normal comparison population: a computerized tomography correlation study. *Am. J. Rhinol.* 1997; 11 (4): 275–281. DOI: 10.2500/105065897781446676.
- Kingdom T.T., Lee K.C., Fitz Simmons S.C., Cropp G.J. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis requiring surgery. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1996; 122 (11): 1209–1213. DOI: 10.1001/archotol.1996.01890230055011.

Received: October 03, 2020

References

- Thomé, D.C., Tomikowa S.O., Romano F. et al. Manifestações nasossinusais em pacientes com fibrose cística (FC). I Congresso Brasileiro de Fibrose Cística Resumos. *J. Bras. Pneumol.* 2006; 32 (Suppl. 1): 5–6. Available at: https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/Suple_62_18_13-resumos.pdf (in Portuguese).
- Hamilos D.L. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients. In: Bachert C., Bourdin A., Chanez P., eds. *The Nose and Sinuses in Respiratory Disorders (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2017: 48–66.
- Kang, S.H., Meotti C.D., Bombardelli K. et al. Sinonasal characteristics and quality of life by SNOT-22 in adult patients with cystic fibrosis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2016; 274 (4): 1873–1882. DOI: 10.1007/s00405-016-4426-2.
- Shumkova G.L., Amelina E.L., Svistushkin V.M. et al. [Chronic rhinosinusitis in adult patients with cystic fibrosis: clinical manifestation and therapeutic approaches]. *Pul'monologiya.* 2019; 29 (3): 311–320 DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-311-320 (in Russian).

5. Rowe-Jones J.M., Mackay I.S. Endoscopic sinus surgery in the treatment of cystic fibrosis with nasal polyposis. *Laryngoscope*. 1996; 106 (12, Pt 1): 1540–1544. DOI: 10.1097/00005537-199612000-00019.
6. Tos M., Mogensen C., Thomsen J. Nasal polyps in cystic fibrosis. *J. Laryngol. Otol.* 1977; 91 (10): 827–835. DOI: 10.1017/S0022215100084449.
7. Berkhout M.C., van Rooden C.J., Rijntjes E. et al. Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: a correlation between genotype and phenotype? *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (4): 442–448. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.10.011.
8. Krzeski A., Kapiszewska-Dzedzej D., Jakubczyk I. Extent of pathological changes in the paranasal sinuses of patients with cystic fibrosis: CT analysis. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2001; 15 (3): 207–210. DOI: 10.2500/105065801779954175.
9. Nishioka G.J., Cook P.R. Paranasal sinus disease in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1996; 29 (1): 193–205.
10. Eggesbø H.B., Søvik S., Dølvik S., Kolmannskog F. CT characterization of inflammatory paranasal sinus disease in cystic fibrosis. *Acta Radiologica*. 2002; 43 (1): 21–28 (in English, in Portuguese).
11. Kang S.H., Dalcin P. de T., Piltcher O.B., Migliavacca R. de O. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. *J. Bras. Pneumol.* 2015; 41 (1): 65–76. DOI: 10.1590/S1806-37132015000100009.
12. Kim H.J., Friedman E.M., Sulek M. et al. Paranasal sinus development in chronic sinusitis, cystic fibrosis, and normal comparison population: a computerized tomography correlation study. *Am. J. Rhinol.* 1997; 11 (4): 275–281. DOI: 10.2500/105065897781446676.
13. Kingdom T.T., Lee K.C., Fitz Simmons S.C., Cropp G.J. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis requiring surgery. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1996; 122 (11): 1209–1213. DOI: 10.1001/archotol.1996.01890230055011.

Received: October 03, 2020

Информация об авторах / Author information

Шумкова Галина Леонидовна — к. м. н., консультант-оториноларинголог, научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; аспирант кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (915) 210-52-00; e-mail: galina2212@yandex.ru (SPIN-код: 5053-3013, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9076-2348>)

Galina L. Shumkova, Candidate of Medicine, consultant otorhinolaryngologist, Researcher, cystic fibrosis laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; post-graduate student, Department of Ear, Throat and Nose Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (915) 210-52-00; e-mail: galina2212@yandex.ru (SPIN: 5053-3013, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9076-2348>)

Амелина Елена Львовна — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: eamelina@mail.ru (SPIN-код: 6341-4662, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Head of the cystic fibrosis laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: eamelina@mail.ru (SPIN: 6341-4662, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Свистушкин Валерий Михайлович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-55-11; e-mail: svvm3@yandex.ru (SPIN-код: 9040-5720, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>)

Valeriy M. Svistushkin, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-55-11; e-mail: svvm3@yandex.ru (SPIN: 9040-5720, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>)

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489, Author ID: 688178, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher of 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 (SPIN: 3385-6489, Author ID: 688178, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Синьков Эдуард Викторович — к. м. н., доцент кафедры клиник болезней уха, горла и носа Университетской клинической больницы No.1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-55-38; e-mail: 1178461@mail.ru (SPIN-код: 9486-3599, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4870-5977>)

Eduard V. Sin'kov, Candidate of Medicine, Associate Professor at the Department of Clinic for Ear, Throat and Nose Diseases, University Clinical Hospital No.1, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-55-38; e-mail: 1178461@mail.ru (SPIN: 9486-3599, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4870-5977>)

Сравнительное изучение клинической эффективности биоаналогичного препарата Генолар® по результатам рандомизированного клинического исследования III фазы

Н.М.Ненашева^{1,✉}, А.В.Аверьянов², Н.И.Ильина³, С.Н.Авдеев⁴, Г.Л.Осипова², Т.В.Рубаник⁵, В.Н.Зорин⁶, А.О.Молотков⁷, Н.А.Кузубова⁸, Н.Э.Костина⁹, Л.М.Куделя¹⁰, Д.В.Петров¹¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1

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

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства»: 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24, корп. 2

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

⁵ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской консультативно-диагностический центр № 1»: 194354, Россия, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, 10

⁶ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского»: 295006, Россия, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5 / 7

⁷ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 1»: 214006, Россия, Смоленск, ул. Фрунзе, 40

⁸ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Введенская городская клиническая больница»: 191180, Россия, Санкт-Петербург, Лазаретный переулок, 4

⁹ Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1»: 394066, Россия, Воронеж, Московский проспект, 151

¹⁰ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»: 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

¹¹ Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 1 имени Кабанова А.Н.»: 644112, Россия, Омск, ул. Перелета, 7

Резюме

В статье рассматриваются результаты сравнительного клинического исследования III фазы по изучению эффективности и безопасности биоаналогичного препарата Генолар® (АО «Генериум», Россия) и референтного препарата Ксолар® («Новартис Фарма АГ», Швейцария) с целью установления их сопоставимости для дополнительной терапии пациентов с бронхиальной астмой (БА) средней и тяжелой степени (NCT04607629 *clinicaltrials.gov*). **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты ($n = 191$) в возрасте от 18 до 75 лет с документально подтвержденным в течение ≥ 1 года диагнозом атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролировались при терапии 4-й степени лечения в соответствии с положениями Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma* — GINA, 2017) в течение ≥ 2 мес. перед скринингом. С помощью блоковой рандомизации больные были распределены в 2 группы в соотношении 2 : 1. Пациенты 1-й группы ($n = 127$) получали препарат Генолар® в течение 52 нед. ± 3 дня, 2-й группы ($n = 64$) — препарат Ксолар® в течение 26 нед. ± 3 дня. Доза препаратов исследования и сравнения и периодичность введения определялись на основании исходной концентрации иммуноглобулина Е (МЕ / мл), измеренной до начала лечения, массы тела (кг) пациента на момент включения в исследование. Рекомендуемая доза омализумаба составляла 75–600 мг 1 раз в 2 или 4 недели. Основной конечной точкой эффективности являлась доля пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале Глобальной оценки эффективности лечения (*Global Evaluation of Treatment Effectiveness* — GETE) через 26 нед. сравнительного лечения. **Результаты.** По результатам анализа данных доля пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале GETE через 26 нед. терапии в обеих изучаемых популяциях — PP (*per protocol*) и FAS (*full analyses set*) статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$). По результатам анализа данных в отношении первичной конечной точки эффективности показано, что в PP-популяции доля пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале GETE в 1-й группе составила 57,4 %, во 2-й — 45,2 % ($p = 0,132$). Рассчитанный односторонний 95%-ный доверительный интервал с целью тестирования статистической гипотезы исследования о том, что изучаемый препарат «не хуже» препарата сравнения, в PP-популяции составил $-0,5$ – $25,0$ % ($p = 0,116$) и $-1,1$ – $24,2$ % ($p = 0,134$) — в FAS-популяции. По результатам анализа безопасности продемонстрирована сопоставимость исследуемого и референтного препаратов по частоте развития нежелательных явлений. По результатам анализа частоты выявления общих антилекарственных антител к омализумабу показано отсутствие выработки антител в ответ на введение исследуемых препаратов. **Заключение.** На основании результатов проведенного клинического исследования доказано, что препарат Генолар® (АО «Генериум», Россия) является биологическим аналогом препарата Ксолар® («Новартис Фарма АГ», Швейцария).

Ключевые слова: омализумаб, бронхиальная астма, атопическая, тяжелая, персистирующая, рандомизированное исследование, биоаналог.

Финансирование. Финансирование для этого исследования предоставлено ООО «МБЦ «Генериум». АО «Генериум» отвечало за дизайн исследования, а также за сбор и анализ данных. Решение представить рукопись принято авторами и одобрено АО «Генериум». Все перечисленные авторы соответствуют критериям авторства, установленным Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Е.В.Олейниченко, Д.В.Полканову, Л.Ю.Сосновицкой, Т.В.Супрядкиной, Л.А.Шпагиной, М.В.Смирнову, Е.А.Старовойтовой, Е.М.Реуцкой, Л.С.Козыревой, Н.Л.Осокиной, О.И.Мищенко, Е.А.Антоновой, Н.Д.Пономаревой, С.Е.Михайлову, А.Н.Галустьян, И.В.Сидоренко за обсуждение результатов работы, ценные замечания и предложения.

Для цитирования: Ненасева Н.М., Аверьянов А.В., Ильина Н.И., Авдеев С.Н., Осипова Г.Л., Рубаник Т.В., Зорин В.Н., Молотков А.О., Кузубова Н.А., Костина Н.Э., Куделя Л.М., Петров Д.В. Сравнительное изучение клинической эффективности биоаналогичного препарата Генолар® по результатам рандомизированного клинического исследования III фазы. *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 782–796. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-782-796

Comparative Study of Biosimilar Genolar® Clinical Efficacy on the Randomized Phase III Study Results

Natal'ya M. Nenasheva^{1,✉}, Aleksandr V. Aver'yanov², Natal'ya I. Il'ina³, Sergey N. Avdeev⁴, Galina L. Osipova², Tamara V. Rubanik⁵, Valeriy N. Zorin⁶, Artem O. Molotkov⁷, Natal'ya A. Kuzubova⁸, Natal'ya E. Kostina⁹, Lyubov' M. Kudelya¹⁰, Dmitriy V. Petrov¹¹

¹ Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, build. 1, Moscow, 123995, Russia

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

³ National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115478, Russia

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

⁵ St. Petersburg City Consultative and Diagnostic Center No.1: ul. Siqueirosa 10, St. Petersburg, 194354, Russia

⁶ V.I.Vernadsky Crimean Federal University: Lenina bul'var 5/7, Republic of Crimea, Simferopol', 295006, Russia

⁷ "Clinical Hospital No.1" Healthcare Institution: ul. Frunze 40, Smolensk, 214006, Russia

⁸ "Vvedenskaya City Clinical Hospital" Healthcare Institution: Lazaretnyy per. 4, St. Petersburg, 191180, Russia

⁹ "Voronezh Regional Clinical Hospital No.1", Voronezh region: 394066, Voronezh, Moskovskiy prosp., 151, Russia

¹⁰ "State Novosibirsk regional clinical hospital" Healthcare institution, Novosibirsk region: ul. Nemirovicha-Danchenko 130, Novosibirsk, 630087, Russia

¹¹ "Kabanov A.N. City clinical hospital No.1", Omsk region: ul. Pereleta 7, Omsk, 644112, Russia

Abstract

There are results of a comparative phase III clinical study on the efficiency and safety of the biosimilar drug Genolar® (Generium JSC, Russia) and the reference drug Xolair® (Novartis Pharma AG, Switzerland) (NCT04607629). The study is aimed to establish the clinical equivalence of the compared drugs for additional therapy of patients with moderate and severe bronchial asthma (BA) are considered in the article. **Methods.** The study enrolled 191 patients aged 18 to 75 years with a moderate to severe atopic asthma for ≥ 1 year, the symptoms of which were insufficiently controlled by therapy corresponding to the 4th stage of treatment (GINA, 2017) for ≥ 2 months before the screening. Patients were divided into the two groups in a ratio of 2 : 1 with the block randomization. 127 patients of the Group 1 were administered Genolar® for 52 weeks ± 3 days; 64 patients of the Group 2 were administered Xolair® for 26 weeks ± 3 days. The dose and frequency of the compared drugs administration were determined based both the initial IgE concentration (IU/mL) measured before treatment and the current body weight (kg) of the patient. The recommended omalizumab dose was 75 to 600 mg once every 2 or 4 weeks. The primary efficacy endpoint was the patients' percentage with a physician evaluation of "excellent" or "good" on the Global Evaluation of Treatment Effectiveness (GETE) scale after 26 weeks of comparative treatment. **Results.** According to the data analysis results, the patients' proportion with a GETE score of "excellent" or "good" after 26 weeks of therapy were no statistically significant differences between the groups in both investigated populations (PP-population (per protocol) and FAS-population (full analyses set)) ($p > 0.05$). Primary efficacy endpoint data analysis showed that the patients' proportion of the PP population with a GETE score of "excellent" or "good" was 57.4% of the Group 1 and 45.2% of the Group 2 ($p = 0.132$). The calculated one-sided 95% CI in order to test the study statistical hypothesis showed that the investigated drug Genolar® (Generium JSC, Russia) is "non-inferior" than the reference drug. The PP population one-sided 95% CI was from -0.5 to 25.0% ($p = 0.116$), the FAS population one was from -1.1 to 24.2% ($p = 0.134$). According to the safety analysis results, the comparability of the investigated and reference drugs in terms of the frequency of the adverse events was demonstrated. The analysis results of the anti-drug antibodies to omalizumab detection revealed the antibody production absence in response to the administration of the studied drugs. **Conclusion.** The clinical study results have proved the equivalence of the biological analogue Genolar® (Generium JSC, Russia) and the reference drug Xolair® (Novartis Pharma AG, Switzerland).

Key words: omalizumab, bronchial asthma, atopic, severe, persistent, randomized trial, biosimilar.

Funding. Funding for this study was provided by MBC Generium LLC. JSC Generium was responsible for the study design and data collection and analysis. The decision to submit the manuscript was made by the authors and approved by Generium JSC. All listed authors meet the criteria for authorship set by the International Committee of Medical Journal Editors.

Acknowledgements. The authors are grateful to E.V.Oleinichenko, D.V.Polkanov, L.Yu.Sosnovikova, T.V.Supryadkina, L.A.Shpagina, M.V.Smironov, E.A.Starovoytova, E.M.Reutskaya, L.S.Kozyreva, N.L.Osokina, O.I.Mishchenko, E.A.Antonova, N.D.Ponomareva, S.E.Mikhaylova, A.N.Galustyan, I.V.Sidorenko for discussion results of work, valuable comments and suggestions.

For citation: Nenasheva N.M., Aver'yanov A.V., Il'ina N.I., Avdeev S.N., Osipova G.L., Rubanik T.V., Zorin V.N., Molotkov A.O., Kuzubova N.A., Kostina N.E., Kudelya L.M., Petrov D.V. Comparative Study of Biosimilar Genolar® Clinical Efficacy on the Randomized Phase III Study Results. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 782–796 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-782-796

По результатам анализа эпидемиологических данных в России продемонстрировано увеличение заболеваемости бронхиальной астмой (БА) и относительно высокой смертности, связанной с ее обострением¹ [1–4].

Комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и β_2 -агонистов длительного действия (ДДБА) является предпочтительным выбором врача для ведения пациентов с БА умеренного или тяжелого течения [3]. Однако несмотря на лечение иГКС

¹ VIDAL. Итоги проекта GARD: число пациентов, страдающих ХОБЛ и бронхиальной астмой, в России может в разы превышать официальную статистику. Доступно на: <https://www.vidal.ru/novosti/itogi-proekta-gard-chislo-patsientov-stradayushhih-hobl-i-bronhialnoj-astmoj-v-rossii-mozhet-v-razy-prevyshat-ofitsialnuyu-statistiku-4650>

и ДДБА, у большей части пациентов достичь контроля над БА не удастся, что подчеркивает необходимость эффективных терапевтических подходов для достижения лучшего контроля над БА. Именно на тяжелую неконтролируемую БА приходится 50 % экономических трат, предназначенных на заболевание в целом [5].

В последние годы произошли серьезные изменения в лечении тяжелой БА. Выявлены различные фенотипы и подгруппы БА, стали доступны новые варианты лечения. В общей сложности 5 моноклональных антител в настоящее время одобрены для лечения тяжелой БА, обусловленной Т2-воспалением, — омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб и дупилумаб. При терапии данными препаратами снижается частота обострений и отмечается ГКС-сберегающий эффект при тяжелой БА Т2-эндотипа [6–8].

Омализумаб применяется в клинической практике в течение > 15 лет в качестве дополнительной терапии при БА средней и тяжелой степени и рекомендуется для детей с 6 лет, подростков и взрослых с неконтролируемой БА на фоне терапии иГКС + ДДБА в средней / высокой дозе в соответствии с положениями Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma* — GINA, 2017) [7, 9, 10]. Ранее опубликованы результаты проспективных и ретроспективных исследований, по данным которых продемонстрирована эффективность омализумаба в лечении БА с более значительным улучшением функции легких, снижением частоты обострений и уменьшением пероральной дозы ГКС у лиц разных возрастных групп [11–16].

Современная медицина уже немыслима без биоаналогов. Назначение биоаналогов сегодня зачастую является чуть ли не единственной возможностью обеспечить пациента жизненно необходимыми препаратами по доступной цене. Практика показывает, что в течение нескольких лет после вывода на рынок отечественного биоаналога затраты на закупку этого препарата за счет бюджета РФ существенно снижаются². Разработка и исследования биоаналогов в РФ проводятся в соответствии с международными требованиями с целью доказательства их сопоставимости по показателям качества, безопасности и эффективности оригинальному препарату [17].

В статье представлены результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности отечественного биоаналога Генолар® (АО «Генериум», Россия) и референтного биологического препарата Ксолар® («Новартис Фарма АГ», Швейцария) (NCT04607629 *clinicaltrials.gov*).

Целью многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования III фазы явилось изучение и сравнение эффективности, безопасности и иммуногенности препарата Генолар® (АО «Генериум», Россия) и Ксолар® («Новартис Фарма АГ», Швейцария) в лечении персистирующей атопиче-

ской БА среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются при терапии 4-й степени (GINA, 2017). Документ GINA (2017) использовался на момент разработки протокола клинического исследования.

Материалы и методы

Данное двойное слепое сравнительное в параллельных группах рандомизированное исследование III фазы выполнено в период с июня 2018 г. по декабрь 2019 г. на базе 25 клинических центров на территории Российской Федерации. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, правилами ICH GCP, требованиями ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». Проведение клинического исследования одобрено экспертными советами медицинских учреждений во всех центрах. До выполнения каких-либо процедур исследования каждым пациентом данного исследования подписаны информированное согласие и информационный листок пациента.

В исследование были включены пациенты мужского или женского пола в возрасте от 18 до 75 лет (включительно) с документально подтвержденным в течение ≥ 1 года диагнозом атопическая БА среднетяжелого или тяжелого течения, симптомы которой в течение ≥ 2 мес. перед визитом скрининга недостаточно контролировались при лечении 4-й степени (GINA, 2017).

Исследование проводилось в несколько этапов: скрининг, вводный период, период сравнительного лечения препаратами исследования в течение 26 нед. ± 3 дня, период продолжения лечения пациентов, получавших препарат Генолар® (АО «Генериум»), в течение дополнительных 26 ± 1 нед. с целью долгосрочного изучения переносимости и иммуногенности препарата Генолар® (АО «Генериум»). Вводный период был необходим для стандартизации базисного лечения и включал ингаляции препарата будесонид + формотерол (Симбикорт® Турбухалер® (порошок для ингаляций дозированый, каждая доставленная доза содержит будесонида 320 мкг и формотерола фумарат дигидрат 9 мкг)) по 1 ингаляции 2 раза в день. Базовое число ингаляций в день должно было сохраняться постоянным или через 2 нед. могло быть повышено до 3 или 4 ингаляций в день в случае, если по мнению исследователя начальное число ингаляций в день недостаточно для сдерживания на допустимом уровне симптомов БА, значений пиковой скорости выдоха (ПСВ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). В отсутствие увеличения начального числа ингаляций через 2 нед. длительность вводного периода составляла 4 нед. или, если увеличение произошло, — 6 нед.

В исследование не включались лица, исходная концентрация общего иммуноглобулина (Ig) E и мас-

² VIDAL. Эксперты российских фармкомпаний разработали правила проведения исследований биоаналогов. 17.09.14. Доступно на: <https://pharmvestnik.ru/content/news/eksperty-otechestvennoj-farmindustrii-podgotovili-prilozhenie-k-pravilam.html>

са тела у которых не соответствовали диапазону в таблице дозирования для расчета дозы омализумаба; с обострением БА, повлекшим применение системных ГКС или существенное (по мнению врача-исследователя) изменение схемы лечения БА (изменение в дозе, частоте применения препаратов, смене препаратов), в течение ≤ 4 нед. перед визитом скрининга; с БА, резистентной к ГКС (ингаляционным, оральным или парентеральным); в случае пропуска > 20 % базовых ингаляций препаратом будесонид + формотерол или изменения схемы лечения БА в течение вводного периода до 1-го введения исследуемых препаратов; индекс курения у которых составил > 10 пачко-лет; при наличии в анамнезе аутоиммунного заболевания; в случае применения лекарственных препаратов на основе моноклональных антител в течение 1 года перед введением препарата исследования; с тяжелыми соматическими и / или психическими заболеваниями; при наличии антител к вирусу иммунодефицита человека, а также с активными формами вирусного гепатита В и / или С.

Доза препаратов Генолар® (АО «Генериум») и Ксолар® («Новартис Фарма АГ») и периодичность введения определялись на основании исходной концентрации IgE (МЕ / мл), измеренной до начала лечения, а также массы тела (кг) пациента на момент включения в исследование; рекомендуемая доза омализумаба составляла от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 нед. Период лечения исследуемым препаратом Генолар® или препаратом сравнения Ксолар® для каждого пациента составил 26 нед. ± 3 дня.

Препарат Генолар® – лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения – представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК, которые конкурируют за ту же область молекулы IgE, которая взаимодействует с рецепторами IgE на эффекторных клетках, т. е. домен С ϵ 3. Препарат Генолар® (АО «Генериум», Россия) является биоаналогичным оригинальному препарату Ксолар® («Новартис Фарма АГ», Швейцария).

В качестве первичной конечной точки рассматривалась доля пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале Глобальной оценки эффективности лечения (*Global Evaluation of Treatment Effectiveness* – GETE) через 26 нед. сравнительного лечения. Оценка «хорошо» и «отлично» включала пороговые изменения следующих параметров:

- снижение результатов оценки по опроснику контроля над БА (*Asthma Control Questionnaire* – ACQ-5) $\geq 0,5$ балла;
- увеличение ОФВ₁ ≥ 200 мл;
- число дней без симптомов и ограничения физической активности ≥ 12 за 14 дней;
- уменьшение периода (число суток) с ночными пробуждениями по причине проблем с дыханием на ≥ 2 (но не менее чем на 50 % в сравнении с периодом до рандомизации) в течение 14 суток.

Вторичные конечные точки эффективности включали сравнение групп пациентов, получавших

препарат Генолар®, и лиц, получавших препарат Ксолар®, в отношении числа обострений БА на 1 пациента в течение 26 нед. сравнительного лечения.

Под обострением понималась необходимость применения пациентом оральных или внутривенных ГКС или ≥ 2 -кратного увеличения дозы и ГКС вследствие усугубления симптомов БА и снижения показателей ПСВ или ОФВ₁, резистентных к проводимому лечению ингаляционными препаратами:

- изменения средней ПСВ каждые 4 нед. в сравнении с исходным значением ПСВ у пациентов, получающих Генолар® и Ксолар®, в течение 26 нед. сравнительного лечения;
- изменения ОФВ₁ в сравнении с исходным значением ОФВ₁ на каждом визите в течение 26 нед. сравнительного лечения;
- доля пациентов, результат теста по ACQ-5 у которых составил $\leq 0,75$ балла через 26 нед. лечения;
- число (доля) дней контроля над БА в течение 26 нед. сравнительного лечения.

Один день контроля над БА оценивался как день, отвечающий всем приведенным условиям:

- показатель утренней ПСВ ≥ 90 %_{исх.} (исходное значение ПСВ определяется как среднее значение ПСВ за 14 дней перед рандомизацией);
- степень тяжести БА ≤ 1 дневного балла согласно следующей шкале:
 - 0 – симптомы отсутствуют; неограниченная физическая активность;
 - 1 – симптомы не вызывают неудобство или вызвали небольшое неудобство; неограниченная физическая активность;
 - 2 – симптомы вызывают некоторое неудобство; временами ограниченная интенсивная физическая активность;
 - 3 – симптомы вызывают среднее неудобство и временами ограниченную повседневную физическую активность;
 - 4 – симптомы возникают при отдыхе, вызывают выраженное неудобство и обычно ограниченную повседневную физическую активность;
- пациент не просыпался ночью по причине каких-либо проблем с дыханием.

В анализ безопасности были включены такие параметры, как частота развития, степень тяжести, серьезность, значимость нежелательных явлений (НЯ), причинно-следственная связь возникновения НЯ с применением исследуемого препарата / препарата сравнения за период исследования по данным субъективных жалоб, физикального осмотра, оценки показателей жизненно важных функций, лабораторных и инструментальных исследований, дневников пациентов. Также выполнена оценка параметров иммуногенности – частота образования антилекарственных антител (АЛА), титр АЛА, нейтрализующая активность АЛА через 16, 26 и 52 нед. лечения.

Данное исследование проводилось с целью демонстрации факта, что исследуемый препарат не уступает препарату сравнения по указанному показателю эффективности (*non-inferiority* дизайн). Наиболее кон-

сервативная оценка ожидаемой доли ответивших пациентов составляет 50 %. Граница *non-inferiority* установлена на уровне 20 % как минимальный клинически значимый эффект лечения по мнению медицинских экспертов-консультантов данного исследования и приемлемый со статистической точки зрения [18]. Предполагая разность между долями ответивших на терапию пациентов в группах исследуемого препарата и препарата сравнения, равной нулю, для одностороннего уровня значимости 0,05 при рандомизации 2 : 1 (исследуемый препарат : контроль) для достижения мощности исследования 80 % необходимое число пациентов должно было составить ≥ 174 . С учетом возможного досрочного выбывания 10 % пациентов из исследования было необходимо рандомизировать 192 пациента (128 — в группу исследуемого препарата и 64 — в группу контроля).

С учетом возможного выбывания в ходе скрининга в рамках данного исследования скринированы 218 пациентов, 191 из которых соответствовал критериям включения / исключения. Не соответствовали критериям включения и исключения скринированные, но не рандомизированные пациенты ($n = 26$) по следующим причинам:

- несоответствие исходной концентрации общего IgE и массы тела диапазону в таблице дозирования для расчета дозы омализумаба ($n = 11$);
- отзыв согласия ($n = 5$);
- развитие обострения БА ($n = 1$);
- развитие рожистого воспаления ($n = 1$);
- развитие ОРВИ ($n = 1$);
- применение запрещенной в рамках данного исследования терапии ($n = 1$);
- выявление аутоиммунного заболевания в анамнезе ($n = 1$);
- изменение схемы лечения БА в течение вводного периода ($n = 2$);
- несоблюдение процедуры исследования ($n = 1$);
- развитие тахикардии на фоне базисной терапии ($n = 1$);
- $ОФВ_1 > 90\%$ ($n = 1$).

С помощью блоковой рандомизации с переменным размером блока посредством электронной системы рандомизации *Interactive Web Response System* все пациенты, включенные в исследование, в соотношении 2 : 1 были распределены в 2 группы:

- 1-я ($n = 127$) — лечение препаратом Генолар® в течение 52 нед. ± 3 дня;
- 2-я ($n = 64$) — лечение препаратом Ксолар® в течение 26 нед. ± 3 дня.

Анализ выполнен с использованием программно-обеспечения *Stata* версии 14³.

Популяции для анализа представлены в протоколе исследования, одобренном Министерством здравоохранения Российской Федерации перед началом исследования, и далее не менялись.

Выбор метода статистического анализа полученных данных определялся их типом и видом распре-

деления. В случае нормального распределения для статистического анализа количественных показателей применялись параметрические тесты — t-тест, парный t-тест. При значительном отклонении от нормальности ($p < 0,05$) использовались непараметрические тесты Манна–Уитни и Уилкоксона. Для оценки динамики количественных показателей использовался тест Фридмана. Для анализа категориальных показателей применялись χ^2 -критерий либо точный тест Фишера.

Для сравнительной оценки доли пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале GETE использовался χ^2 -критерий. Поскольку в данном исследовании проводится тестирование статистической гипотезы, что изучаемый препарат «не хуже» препарата сравнения, такое тестирование проводилось с помощью построения одностороннего 95%-го доверительного интервала (ДИ) для разности долей пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале GETE через 26 нед. в сравниваемых группах. Кроме того, для учета влияния различных ковариат (пол, возраст, данные анамнеза и др.) построена регрессионная модель. При этом для каждого включенного параметра дана точечная оценка для соотношения шансов (OR), а также 95%-ный ДИ для OR.

Для сравнения вторичных конечных точек, представляющих число событий в единицу времени, использовалась регрессия Пуассона в качестве основного метода анализа. При построении модели были также включены различные ковариаты (группа, пол, возраст, длительность заболевания, индекс массы тела (ИМТ), базовый уровень $ОФВ_1$ до и после ингаляции, исходный уровень IgE). Для каждого из факторов модели рассчитана точечная оценка для соотношения скоростей наступления событий (*Incidence rate ratio*, IRR), а также 95%-ный ДИ для IRR.

Для показателей, представляющих собой численные данные, при межгрупповом сравнении использовался t-тест. При внутригрупповом сравнении использовался парный t-тест отдельно для каждой группы. Для анализа частотных переменных использовался χ^2 -критерий.

Дополнительно проводился анализ времени до первого обострения БА и первого появления симптомов БА. Для анализа этих данных использовались метод Каплана–Мейера, а также регрессия Кокса с оценкой соотношения рисков (*Hazard Ratio*, HR) и 95%-ный ДИ для HR.

Кодировка НЯ производилась в соответствии со словарем медицинских терминов для нормативно-правовой деятельности MedDRA в действующей редакции. Для каждого НЯ и серьезного НЯ (СНЯ) приведены абсолютное количество, а также доля пациентов с развитием того или иного НЯ. Межгрупповое сравнение категориальных показателей проведено с помощью χ^2 -критерия либо точного теста Фишера. Для оценки динамики количествен-

³ Scientific Research. Stata Statistical Software: Release 14. StataCorp LP, College Station; 2015. Available at: [https://www.scirp.org/\(S\(i43dyn45teexjx455qlt3d2q\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1858523](https://www.scirp.org/(S(i43dyn45teexjx455qlt3d2q))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1858523)

ных показателей между различными визитами при межгрупповом сравнении использовался t-тест. При внутригрупповом сравнении использовался парный t-тест. Для сравнительной оценки частоты образования АЛА использовался χ^2 -критерий или в случае необходимости — точный тест Фишера.

Результаты

В рамках исследования скринированы 218 пациентов, 192 из которых были рандомизированы в соотношении 2 : 1 в 2 группы, один из указанных 192 больных прошел процедуру рандомизации, но не получал исследуемый препарат, т. к. не соответствовал критериям включения. Таким образом, при проведении анализа полученных в исследовании данных изучены 3 популяции:

- FAS-популяция (*full analyses set*) и популяция безопасности ($n = 191$: 127 — основная группа; 64 — группа сравнения);
- PP-популяция (*per protocol*) ($n = 184$: 122 — основная группа; 62 — группа сравнения).

Основной популяцией для оценки эффективности препарата по первичной и вторичным конечным точкам являлась PP-популяция (рис. 1).

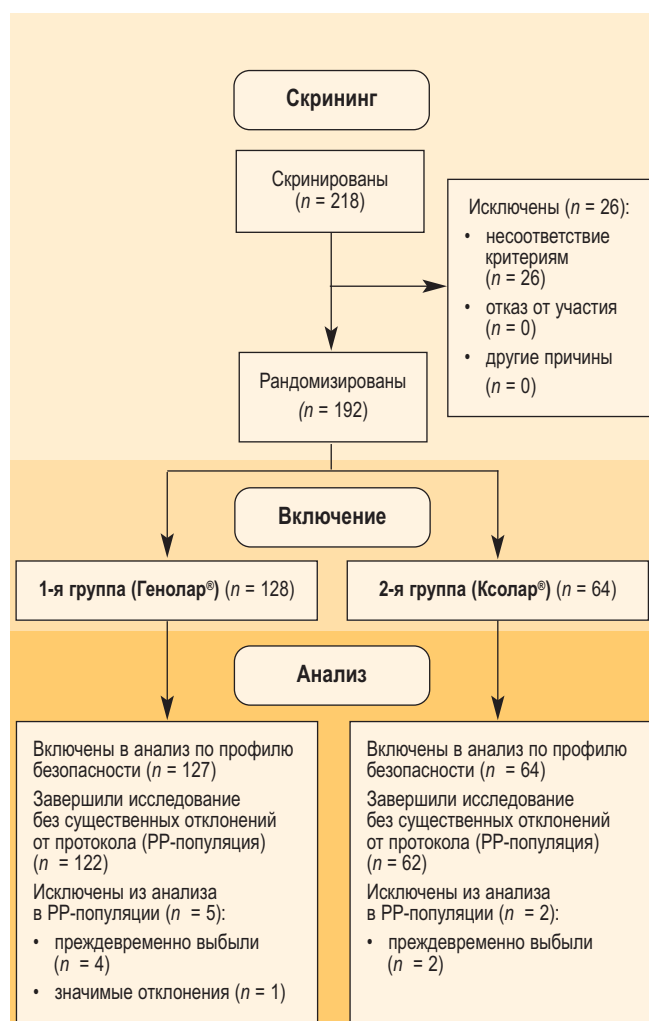


Рис. 1. Распределение пациентов при проведении исследования
Figure 1. Study patients distribution

В исследование включены лица в возрасте от 18 до 73 лет. Средний возраст больных FAS-популяции 1-й группы (Генолар®) составил $48,9 \pm 13,3$ года, 2-й (Ксолар®) — $50,8 \pm 14,2$ года. Полученные в FAS-популяции данные были схожими с таковыми в PP-популяции и составили $48,6 \pm 13,4$ и $50,9 \pm 14,2$ года соответственно. Анализ показателей возраста, массы тела, роста, ИМТ и пола по группам лечения в FAS- и PP-популяции представлен в табл. 1.

Все пациенты, включенные в исследование, были европеоидами, за исключением 1 больной 1-й группы, которая относилась к монголоидной расе.

По результатам анализа показано, что лица, получавшие Генолар® и Ксолар®, были сопоставимы по массе тела, росту, полу. Выявленные статистически значимые различия между группами лечения по ИМТ ($p < 0,05$) в обеих популяциях (FAS и PP) не являются клинически значимыми и могут быть результатом множественности сравнения.

По данным анализа анамнеза БА показано, что на момент включения в исследование у большей части пациентов обеих групп длительность заболевания БА составляла > 10 лет. Для купирования симптомов БА подавляющее большинство больных принимали ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия — 107 (84,3 %) пациентов в 1-й группе и 56 (87,5 %) — 2-й ($p = 0,549$). Для купирования симптомов основного заболевания у 9 (7,1 %) пациентов 1-й группы и 6 (9,4 %) — 2-й ($p = 0,579$) применялись антихолинергические препараты короткого действия, у 12 (9,5 %) пациентов 1-й группы и 7 (10,9 %) — 2-й ($p = 0,746$) — комбинированные препараты — иГКС + β_2 -агонисты в низких дозах.

За предыдущие 12 мес. до включения в исследование у 54 (42,5 %) пациентов 1-й группы и 32 (50,0 %) — 2-й ($p = 0,798$) отмечалось 1 обострение БА, 2 и > 3 раз — у меньшего числа больных. Курение как фактор риска БА отмечено у 7 (5,8 %) пациентов 1-й группы и 1 (1,6 %) — 2-й ($p = 0,272$).

У всех включенных в исследование больных обеих групп отмечены сопутствующие заболевания со стороны иммунной системы в виде поллиноза, аллергического ринита, бытовой сенсibilизации, гиперчувствительности к плесневым грибам. Для подтверждения атопии и спектра сенсibilизации пациентов на скрининге по выбору выполнялись кожная проба на аллергены или определение концентрации специфического IgE к причинным аллергенам. В случае если у пациента имелся документированный и подтвержденный список аллергенов, указанные пробы не выполнялись.

У 71 (55,9 %) пациента 1-й группы и 36 (56,3 %) — 2-й ($p > 0,05$) зарегистрированы нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения по MedDRA в последней редакции (аллергический ринит, риносинусит, риноконъюнктивит (120 нарушений); полипозный риносинусит (16 нарушений); двусторонний хронический гайморит (4 нарушения); эмфизема легких (11 нарушений); хроническая дыхательная недостаточность (5 нарушений)). Также часто наблюдались заболева-

Таблица 1

Демографическая и антропометрическая характеристика пациентов FAS- и PP-популяций
 Table 1
Demographic and anthropometric patients' characteristics (FAS population and PP population)

Параметр		FAS-популяция			PP-популяция		
		1-я группа (Генолар®)	2-я группа (Ксолар®)	p	1-я группа (Генолар®)	2-я группа (Ксолар®)	p
		n = 127	n = 64		n = 122	n = 62	
Возраст, годы	M ± SD	48,9 ± 13,3	50,8 ± 14,2	0,340	48,6 ± 13,4	50,9 ± 14,2	0,282
	Me (IQR)	52 (20)	55 (21)		51 (20)	55 (21)	
Масса тела, кг	M ± SD	79,8 ± 17,39	82,1 ± 17,00	0,379	79,5 ± 17,42	81,9 ± 16,49	0,348
	Me (IQR)	78,0 (23,2)	81,4 (22,6)		77,6 (21,9)	81,4 (21,2)	
Рост, см	M ± SD	168,5 ± 10,4	165,9 ± 9,5	0,097	168,6 ± 10,4	166,1 ± 9,5	0,119
	Me (IQR)	167 (15)	165 (15)		167 (16)	165 (15)	
Индекс массы тела, кг / м ²	M ± SD	28,1 ± 5,72	30,1 ± 7,28	0,0418	27,9 ± 5,57	29,9 ± 7,21	0,0358
	Me (IQR)	27,8 (7,4)	28,3 (7,5)		27,7 (7,1)	28,3 (7,6)	
Мужской пол, n (%)		52 (40,9) из 127	20 (31,3) из 64	0,192	52 (42,6) из 122	20 (32,3) из 62	0,173

ния, относящиеся по классу систем органов к нарушениям со стороны обмена веществ и питания (преимущественно отмечалось ожирение разной степени выраженности), и нарушения со стороны сосудов в виде гипертонической болезни.

Группы лечения различались по уровню IgE и показателям спирометрии по абсолютному значению постбронходилатационного ОФВ₁ (табл. 2).

При межгрупповом сравнении статистически значимых отличий по исходным результатам ACQ-5 ($p > 0,05$) не выявлено, что также свидетельствует о сопоставимости 2 групп лечения. В обеих группах после вводного периода перед лечением у большей части пациентов контроль над БА по данным ACQ-5 составил 1–3 балла в среднем; у 63 (49,6 %) больных 1-й группы и 32 (50,0 %) – 2-й ($p = 0,373$) – 2–3 балла. В PP-популяции исходный средний балл в 1-й группе составил $2,2 \pm 0,59$ (95%-ный ДИ –

2,09; 2,30), во 2-й группе – $2,3 \pm 0,58$ (95%-ный ДИ – 2,15; 2,45) ($p > 0,05$).

По результатам анализа определения необходимого объема базисной терапии в течение вводного периода показано, что всем пациентам обеих групп лечения потребовалось по 2 ингаляции препарата будесонид + формотерол в день для контроля над симптомами БА.

Таким образом, по данным анализа значительных различий между группами лечения по исходным базовым характеристикам не выявлено, за исключением исходного уровня IgE и показателей спирометрии по абсолютному значению постбронходилатационного ОФВ₁.

Эффективность

Оценка эффективности терапии проводилась после подкожного введения исследуемого препарата

Таблица 2

Описательная статистика данных общей концентрации IgE и результатов спирометрии при скрининге; ME / мл
 Table 2
Descriptive statistics of total IgE concentration data and spirometry data at the Screening; IU/mL

Параметр		FAS-популяция			PP-популяция		
		1-я группа (Генолар®)	2-я группа (Ксолар®)	p	1-я группа (Генолар®)	2-я группа (Ксолар®)	p
		n = 127	n = 64		n = 122	n = 62	
IgE, ME / мл	M ± SD	292,4 ± 262,33	201,0 ± 198,11	0,0149	294,8 ± 266,46	204,2 ± 200,14	0,0097
	Me (IQR)	205,0 (368,9)	121,0 (192,8)		200,1 (381,3)	121,0 (194,7)	
ОФВ ₁ предбронходилатационный:							
• л	M ± SD	1,9 ± 0,63	1,8 ± 0,53	0,438	1,9 ± 0,63	1,8 ± 0,53	0,333
	Me (IQR)	1,8 (0,83)	1,68 (0,82)		1,81 (0,83)	1,68 (0,79)	
• %	M ± SD	63,8 ± 10,89	62,6 ± 11,50	0,479	63,9 ± 10,91	62,4 ± 11,61	0,378
	Me (IQR)	64,3 (16,8)	64,2 (20,8)		64,4 (16,5)	63,8 (21,6)	
ОФВ ₁ через 10–15 мин после ингаляции 400 мкг сальбутамола:							
• л	M ± SD	2,5 ± 0,79	2,26 ± 0,69	0,0404	2,5 ± 0,80	2,3 ± 0,69	0,0233
	Me (IQR)	2,3 (1,15)	2,1 (0,91)		2,3 (1,14)	2,1 (0,90)	
• %	M ± SD	82,0 ± 15,10	80,3 ± 15,45	0,456	82,3 ± 15,18	79,7 ± 15,29	0,263
	Me (IQR)	82,9 (19,7)	82,8 (23,6)		83,0 (19,0)	82,5 (22,8)	

Примечание: Ig – иммуноглобулин; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Генолар® и препарата сравнения Ксолар® в дозе 75–600 мг 1 раз в 2 или 4 нед., рассчитанной на основании исходной концентрации IgE и массы тела, в течение 26 нед. по сравнению с исходным уровнем.

Основным критерием эффективности терапии в данном исследовании являлась доля пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале GETE через 26 нед. терапии. В обеих изучаемых популяциях (PP и FAS) статистически значимых различий в оценке по шкале GETE между группами не выявлено ($p > 0,05$). По результатам анализа первичной конечной точки эффективности показано, что в PP-популяции доля пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале GETE в 1-й группе составила 57,4 %, во 2-й – 45,2 % ($p = 0,132$) (табл. 3). Разница между группами составила 12,2 % с лучшим показателем в 1-й группе (Генолар®) в PP-популяции и 11,6 % в FAS-популяции.

Рассчитанный односторонний 95%-ный ДИ с целью тестирования статистической гипотезы исследования, что изучаемый препарат «не хуже» препарата сравнения, в PP-популяции составил (–0,5) – 25,0 % ($p = 0,116$), в FAS-популяции – (–1,1) – 24,2 % ($p = 0,134$).

Таким образом, показано, что нижняя граница рассчитанного 95%-ного ДИ для разности между группами в 2 изучаемых популяциях (PP и FAS) не пересекает границу наименьшей эффективности препарата, заданную на уровне –20 %, что подтверждает наименьшую эффективность исследуемого препарата Генолар® по сравнению с препаратом Ксолар® в отношении показателя первичной конечной точки эффективности – доле пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале глобальной оценки эффективности лечения GETE через 26 нед. сравнительного лечения.

Дополнительно для учета влияния на результат оценки различных ковариат проведено построение модели логистической регрессии. В качестве модели применялись следующие факторы:

- группа (Генолар®, Ксолар®);
- пол (мужской, женский);
- возраст;

- продолжительность заболевания;
- ИМТ;
- базовый уровень ОФВ₁ до и после ингаляции;
- исходный уровень IgE.

При построении модели логистической регрессии для учета влияния различных ковариат показано, что исходный уровень IgE являлся статистически значимым фактором, имеющим ассоциацию с шансами получения оценки «отлично» или «хорошо» по шкале GETE через 26 нед. как в PP- ($p = 0,018$), так и в FAS-популяции ($p = 0,017$). В PP-популяции при увеличении исходного уровня IgE на каждые 10 МЕ / мл шансы получения оценки «отлично» или «хорошо» увеличивались в среднем на 1,8 % (95%-ный ДИ – 0,3; 3,3 %), в FAS-популяции – на 1,7 % (95%-ный ДИ – 0,3; 3,2 %).

По данным анализа числа обострений БА на 1 пациента в течение 26 нед. сравнительного лечения показано, что в PP-популяции у 87,7 % больных 1-й группы и 90,3 % – 2-й не отмечалось обострений заболевания за весь период сравнительного лечения. За период сравнительного лечения в PP-популяции 1 обострение БА наблюдалось у 10,7 % пациентов 1-й группы и 8,1 % – 2-й; 2 обострения отмечено у 2 (1,6 %) пациентов 1-й группы и 1 (1,6 %) – 2-й. По данным межгруппового анализа статистически значимых отличий по числу обострений БА как в PP-популяции ($p = 0,907$), так и в FAS-популяции ($p = 0,826$) не выявлено.

По результатам построения регрессии Пуассона факторов, которые были статистически значимо ассоциированы с числом обострений БА за период сравнительного лечения ($p > 0,05$), как в PP-, так и в FAS-популяции не выявлено.

По данным анализа изменения ПСВ относительно исходного уровня за каждые 4 нед. исследования показано, что с 20-й недели от начала терапии прослеживается тенденция к более выраженному увеличению ПСВ относительно исходного уровня в 1-й группе, разница между группами статистически незначима. В PP-популяции среднее значение изменения ПСВ через 20 нед. в 1-й группе составило $24,1 \pm 51,9$ л / мин (95%-ный ДИ – 14,8; 33,4), во 2-й – $13,1 \pm 50,3$ л / мин (95%-ный ДИ – 0,4; 25,9)

Таблица 3

Результаты оценки врача-исследователя по шкале GETE через 26 нед. сравнительного лечения (PP-популяция и FAS-популяция); n (%)

Table 3

The results of the researcher assessment on the GETE scale after 26 weeks comparative treatment (PP-population and FAS-population); n (%)

Оценка по GETE	PP			FAS		
	1-я группа (Генолар®)	2-я группа (Ксолар®)	p	1-я группа (Генолар®)	2-я группа (Ксолар®)	p
	n = 122	n = 62		n = 125	n = 63	
1 – ухудшение	1 (0,8)	1 (1,6)	0,218	1 (0,8)	1 (1,6)	0,231
2 – плохо	3 (2,5)	3 (4,8)		3 (2,4)	3 (4,8)	
3 – удовлетворительно	48 (39,3)	30 (48,4)		51 (40,8)	31 (49,2)	
4 – хорошо	50 (41,0)	24 (38,7)		50 (40,0)	24 (38,1)	
5 – отлично	20 (16,4)	4/62 (6,5)		20 (16,0)	4 (6,4)	

Примечание: GETE (Global Evaluation of Treatment Effectiveness) – шкала глобальной оценки эффективности лечения.

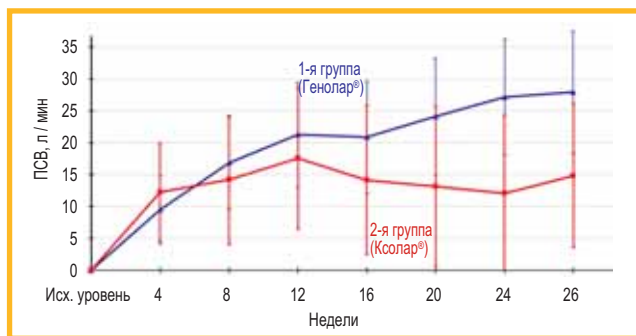


Рис. 2. Динамика изменения пиковой скорости выдоха (л / мин) относительно исходного уровня в течение 26 нед. сравнительного лечения (РР-популяция)

Примечание: ПСВ – пиковая скорость выдоха.

Figure 2. Dynamics of peak expiratory flow changes (L/min) relatively to the initial level within 26 weeks comparative treatment (PP-population)

($p > 0,05$); через 24 нед. в 1-й группе составило $27,2 \pm 50,8$ л / мин (95%-ный ДИ – 18,1; 36,3), во 2-й – $12,1 \pm 49,6$ л / мин (95%-ный ДИ – (-0,5; 24,7)) ($p = 0,056$); через 26 нед. терапии показатели составили $27,9 \pm 53,9$ л / мин (95%-ный ДИ – 18,2; 37,6) и $14,9 \pm 45,0$ л / мин (95%-ный ДИ – 3,3; 26,4) соответственно ($p = 0,105$) (рис. 2).

В FAS- и РР-популяциях отмечена тенденция к росту изменения ПСВ относительно исходного уровня в 1-й группе. По результатам анализа изменения ПСВ в FAS-популяции через 26 нед. терапии показано отсутствие статистически значимых различий между группами лечения; среднее значение изменения ПСВ составило в 1-й группе $27,9 \pm 53,5$ л / мин (95%-ный ДИ – 18,4; 37,5), во 2-й – $14,9 \pm 45,0$ л / мин (95%-ный ДИ – 3,3; 26,4) ($p > 0,05$).

По данным межгруппового анализа показано, что в РР-популяции в 1-й группе наблюдался более существенный прирост по абсолютным значениям ОФВ₁ и их изменению через 8, 16 и 26 нед. терапии относительно исходного уровня ($p < 0,05$).

В РР-популяции через 8 нед. после начала лечения среднее значение ОФВ₁ в 1-й группе составило $2,3 \pm 0,8$ л (95%-ный ДИ – 2,17; 2,45), во 2-й – $2,0 \pm 0,66$ л (95%-ный ДИ – 1,87; 2,21) ($p = 0,023$); среднее значение изменения ОФВ₁ составили $0,3 \pm 0,40$ л (95%-ный ДИ – 0,19; 0,33) и $0,1 \pm 0,25$ л (95%-ный ДИ – 0,04; 0,16) соответственно ($p = 0,005$). Через 16 нед. средние значения ОФВ₁ и его изменений составили в 1-й группе $2,3 \pm 0,85$ л (95%-ный ДИ – 2,17; 2,48) и $0,3 \pm 0,46$ л (95%-ный ДИ – 0,19; 0,36), во 2-й – $2,0 \pm 0,66$ л (95%-ный ДИ – 1,85; 2,19) и $0,1 \pm 0,28$ л (95%-ный ДИ – 0,01; 0,15) соответственно ($p = 0,0028$). Через 26 нед. после начала лечения среднее абсолютное значение ОФВ₁ в 1-й и 2-й группах составило $2,4 \pm 0,86$ л (95%-ный ДИ – 2,25; 2,56) и $2,1 \pm 0,65$ л (95%-ный ДИ – 1,89; 2,22) ($p = 0,0056$) соответственно; средние значения изменения ОФВ₁ – $0,4 \pm 0,48$ л (95%-ный ДИ – 0,27; 0,44) и $0,1 \pm 0,31$ л (95%-ный ДИ – 0,04; 0,19) соответственно ($p = 0,0005$) (рис. 3). Схожие результаты были получены в FAS-популяции: различия между группами были статистически значимыми по средним абсолютных значений ОФВ₁, а также по сред-

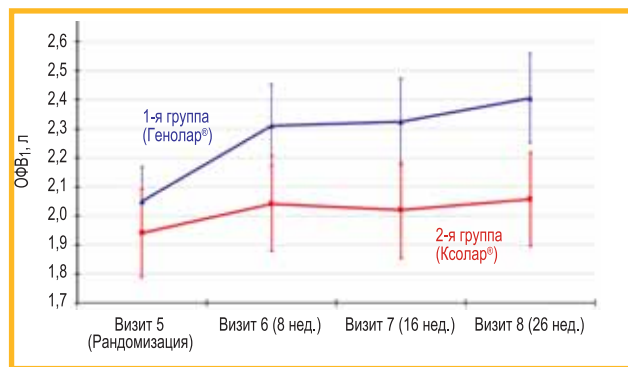


Рис. 3. Динамика объема форсированного выдоха за 1-ю секунду за 26 нед. сравнительного лечения (РР-популяция)

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Figure 3. Forced expiratory volume in 1 sek dynamics over 26 weeks comparative treatment (PP-population)

ним значениям изменения ОФВ₁ через 8, 16 и 26 нед. терапии ($p < 0,05$).

По результатам анализа изменения ОФВ₁ (%) в сравнении с исходным значением в РР- и FAS-популяциях также показаны статистически значимые различия между группами через 8, 16 и 26 нед. сравнительного лечения. В РР-популяции через 8 нед. после начала лечения средние значения изменения ОФВ₁ (%) в 1-й группе составили $8,4 \pm 13,0$ % (95%-ный ДИ – 68,18; 74,97), во 2-й – $3,4 \pm 9,20$ % (95%-ный ДИ – 1,10; 5,77) соответственно ($p = 0,0041$). Через 16 нед. изменения в сравниваемых группах составили $8,5 \pm 14,26$ % (95%-ный ДИ – 5,93; 11,04) и $3,1 \pm 10,72$ % (95%-ный ДИ – 0,33; 5,78) ($p = 0,0090$) соответственно. Через 26 нед. показатели составили $11,1 \pm 14,75$ % (95%-ный ДИ – 8,45; 13,74) и $4,4 \pm 11,91$ % (95%-ный ДИ – 1,37; 7,42) ($p = 0,0023$) соответственно. Схожие результаты получены в FAS-популяции.

Доля пациентов, у которых результат тестирования по ACQ-5 после 26 нед. сравнительного лечения составил $\leq 0,75$ балла, в РР- и FAS-популяциях была сопоставимой – в РР-популяции в 1-й группе – 45 (36,9 %), во 2-й – 18 (29,0 %). При межгрупповом сравнении статистически значимых различий в РР- ($p = 0,289$) и FAS- ($p = 0,308$) популяциях не выявлено.

Через 26 нед. от начала терапии в 1-й группе изменение среднего балла по ACQ-5 составило $(-1,0) \pm 0,73$ (95%-ный ДИ – (-1,13); (-0,87)), средний балл – $1,20 \pm 0,87$ (95%-ный ДИ – 1,04; 1,36). Во 2-й группе изменение среднего балла составило $(-0,8) \pm 0,84$ (95%-ный ДИ – (-1,04); (-0,61)), средний балл – $1,5 \pm 0,98$ (95%-ный ДИ – 1,23; 1,72). При межгрупповом сравнении через 26 нед. сравнительного лечения в РР-популяции статистически значимых отличий по среднему баллу ACQ-5 не выявлено. Схожие результаты получены в FAS-популяции.

В РР-популяции число дней без симптомов БА у пациентов 1-й группы составило 5 391 из 25 671 (21,0 %) и было статистически значимо больше ($p < 0,001$), чем во 2-й группе (1 906 из 12 517 (14,6 %)). При межгрупповом сравнении по указанному показателю, проведенном в FAS-популяции,

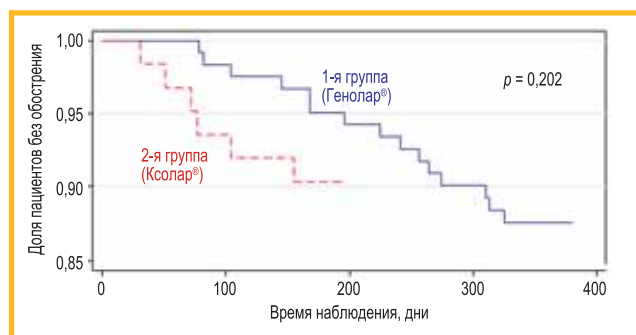


Рис. 4. Кривые Каплана–Мейера для сравнения времени до 1-го обострения бронхиальной астмы (PP-популяция)
Figure 4. Kaplan – Meier curves for comparing time to the first exacerbation of bronchial asthma (PP-population)

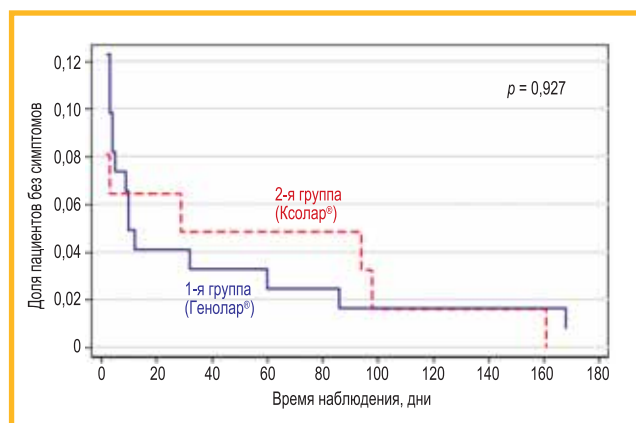


Рис. 5. Кривые Каплана–Мейера для сравнения времени до 1-го появления симптомов бронхиальной астмы с визита Скрининга (PP-популяция)
Figure 5. Kaplan – Meier curves for comparing time to first onset of bronchial asthma symptoms since Screening (PP population)

получены значения 21,6 и 15,1 %, также показаны статистически значимые различия ($p < 0,001$).

По результатам анализа данных по времени от рандомизации пациента до 1-го обострения БА не выявлено статистически значимых отличий в кривых Каплана–Мейера для 2 групп лечения ни в PP- ($p = 0,202$), ни в FAS- ($p = 0,287$) популяциях (рис. 4).

Также по результатам анализа данных по числу дней с контролируемой БА статистически значимых отличий в кривых Каплана–Мейера для 2 групп лечения ни в PP- ($p = 0,927$), ни в FAS- ($p = 0,689$) популяциях не выявлено (рис. 5).

Среди факторов модели Кокса в PP- и FAS-популяциях статистически значимых ассоциаций со временем до наступления обострения БА и до первого появления симптомов БА не выявлено. При построении модели оценены различные факторы (группа, пол, возраст, длительность заболевания, ИМТ, базовый уровень ОФВ₁ до и после ингаляции, исходный уровень IgE).

Безопасность

По результатам исследования III фазы показано, что препарат Генолар® является безопасным и хорошо переносится пациентами с БА.

Данные пациентов двух групп исследования ($n = 191$) были учтены для анализа безопасности. В исследовании зарегистрированы 557 НЯ, 439 (78,8 %) из которых наблюдались у 94 (74,0 %) пациентов 1-й группы и 118 (21,2 %) НЯ – у 44 (68,8 %) больных 2-й группы. НЯ, зарегистрированные в ходе проведения исследования, в большинстве случаев относились к инфекционным и паразитарным заболеваниям, нарушениям со стороны дыхательной, нервной систем и желудочно-кишечного тракта,

Таблица 4
Нежелательные явления, связанные, по мнению исследователя, с введением исследуемого препарата (категории связи – определенная, вероятная, возможная, не подлежащая классификации), по классам систем органов, предпочтительным терминам и группам лечения; n (%)

Table 4
Adverse events, according to the investigator, associated with the study drug (certain, probable, possible categories of association, and also not subject to classification), by classes of organ systems, preferred terms and treatment groups; n (%)

Описание	1-я группа (Генолар®)	2-я группа (Ксолар®)	Всего	p
	n = 127	n = 64	n = 191	
Любой РТ	8 (6,3)	3 (4,7)	11 (5,8)	0,755
Общие расстройства и реакции в месте инъекции				
Реакция в месте инъекции	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Отечность в месте инъекции	0	1 (1,6)	1 (0,5)	0,335
Астения	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Эритема в месте инъекции	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Гематома в месте инъекции	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Гипертермия	0	1 (1,6)	1 (0,5)	0,335
Всего в системе органов	3 (2,4)	2 (3,1)	5 (2,6)	1,000
Кожные изменения				
Крапивница	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Зуд	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Сыпь	0	1 (1,6)	1 (0,5)	0,335
Всего в системе органов	2 (1,6)	1 (1,6)	3 (1,6)	1,000

Продолжение табл. 4 см. на стр. 792

Окончание табл. 4. Начало см. на стр. 791

Изменения со стороны органов зрения				
Конъюнктивит аллергический	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Зуд в глазах	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Всего в системе органов	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Изменения со стороны нервной системы				
Головокружение	2 (1,6)	0	2 (1,1)	0,552
Изменения со стороны органов грудной клетки				
Ларингеальный дискомфорт	1 (0,8)	1 (1,6)	2 (1,1)	1,000
Изменения со стороны сердца				
Тахикардия	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Желудочно-кишечные расстройства				
Тошнота	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Изменения обмена веществ				
Увеличение массы тела	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000

Примечание: результаты представлены следующим образом: число субъектов, у которых зарегистрированы нежелательные явления, процент от популяции безопасности в данной группе. Субъект включался в анализ с наиболее сильной из наблюдавшихся у него категорией связи нежелательных явлений с исследуемым препаратом.

Note: The results are presented as follows: number of subjects with reported adverse events, percentage of the safety population in this group. Subject was included in the analysis with the strongest study drug-related adverse event category observed.

изменениям в лабораторных и инструментальных данных и по большей части не были связаны с исследуемыми препаратами.

Относительно частые НЯ в обеих группах лечения относились к нарушениям со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани, сосудов, общим расстройствам и изменениям в месте введения препаратов, кожи и подкожных тканей, сердца, травмам, интоксикациям и осложнениям манипуляций и психики. Доли пациентов с данными НЯ были схожими в группах лечения.

По данным анализа степени тяжести НЯ показано, что в подавляющем большинстве всех эпизодов от-

мечены НЯ 1-й (317 эпизодов НЯ) и 2-й степени тяжести (215 эпизодов НЯ) по NCI CTCAE, версия 5.0.

После применения исследуемого препарата или препарата сравнения, которые имели как минимум возможную категорию связи с исследуемым препаратом, зарегистрированы 45 нежелательных реакций (НР), при этом 40 (88,9 %) НР отмечены у 8 (6,3 %) пациентов 1-й группы и 5 (11,1 %) НР – у 3 (4,7 %) больных 2-й группы (табл. 4).

У 12 пациентов зарегистрировано 14 СНЯ (12 – у 10 больных 1-й группы, 2 – у 2 больных 2-й группы). Все СНЯ, по мнению исследователя, не имели связи с исследуемым препаратом (табл. 5).

Таблица 5
Серьезные нежелательные явления, зарегистрированные в анализируемый период по критериям серьезности и группам лечения; n (%)
Table 5

Serious adverse events recorded during the analyzed period by severity criteria and treatment groups; n (%)

Описание	Критерий серьезности	1-я группа (Генолар®)	2-я группа (Ксолар®)	Всего	p
		n = 127	n = 64	n = 191	
Всего	Представляет собой угрозу для жизни	0	1 (1,6)	1 (0,5)	0,335
	Требуется госпитализация или ее продление	8 (6,3)	2 (3,2)	10 (5,2)	0,500
	Привело к стойкой или значительной нетрудоспособности или инвалидности	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
	Другое значимое медицинское событие	3 (2,4)	0	3 (1,6)	0,552
БА	Требуется госпитализация или ее продление	3 (2,4)	1 (1,6)	4 (2,1) из 182	1,000
Аппендицит*	Представляет собой угрозу для жизни	0	1 (1,6)	1 (0,5)	0,335
	Требуется госпитализация или ее продление	0	1 (1,6)	1 (0,5)	0,335
Боль в спине	Требуется госпитализация или ее продление	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Эссенциальная гипертензия	Требуется госпитализация или ее продление	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Фурункул	Другое значимое медицинское событие	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Желудочно-кишечное кровотечение	Требуется госпитализация или ее продление	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Паховая грыжа	Требуется госпитализация или ее продление	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Растяжение связок	Привело к стойкой или значительной нетрудоспособности или инвалидности	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Остеонекроз	Другое значимое медицинское событие	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Синусит	Требуется госпитализация или ее продление	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Лейомиома матки	Другое значимое медицинское событие	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000

Примечание: * – данное серьезное нежелательное явление зарегистрировано у 1 пациента (№ 1 811) и имело 2 критерия серьезности.

Note: *, this serious adverse event was registered in 1 patient (No.1 811) and had 2 criteria of severity.

При сравнении 2 групп лечения существенных различий между группами по результатам лабораторных показателей, параметрам физикального обследования, жизненно важных функций организма и электрокардиографии не выявлено.

По результатам иммунологического исследования образцов сыворотки крови у пациентов, включенных в исследование, до начала лечения показано, что общие АЛА к омализумабу определялись у 16 (12,7 %) пациентов 1-й группы и 9 (14,1 %) – 2-й ($p = 0,793$). Нейтрализующая активность АЛА не выявлена ни у одного из пациентов 2 групп лечения. Наличие АЛА у части больных до начала терапии объясняется высокой чувствительностью метода в интактной сыворотке, что позволяет детектировать предсуществующие антитела со специфичностью к эпитопам омализумаба.

По результатам анализа частоты выявления общих АЛА к омализумабу через 16 и 26 нед. сравнительного лечения исследуемыми препаратами подтверждено отсутствие выработки АЛА в ответ на введение исследуемых препаратов – через 16 нед. общие АЛА наблюдались у 8 (6,5 %) пациентов 1-й группы и 6 (9,7 %) – 2-й ($p = 0,432$), через 26 нед. – у 4 (3,2 %) и 4 (6,3 %) соответственно ($p = 0,448$). В период несравнительного лечения препаратом Генолар® через 52 нед. общие АЛА выявлены у 26 (21,7 %) больных. Выявленные АЛА не обладали нейтрализующей активностью.

Обсуждение

Омализумаб стал первым в мире лекарственным средством в классе биологических препаратов для лечения неконтролируемой тяжелой БА. Данный препарат относится к группе моноклональных антител, направленных на регуляцию IgE, имеющих важную патогенетическую роль в реализации аллергических реакций [7, 10].

В статье представлены результаты сравнительного анализа первого отечественного биоаналога рекомбинантного (генно-инженерного) гуманизированного моноклонального антитела против IgE омализумаба для лечения персистирующей атопической БА средней и тяжелой степени. В исследовании показана эффективность отечественного биоаналога с благоприятным профилем безопасности у пациентов с аллергической БА средней и тяжелой степени. Препарат Генолар® (АО «Генериум», Россия) оказал положительное влияние на функцию легких, при этом продемонстрировано улучшение показателей ОФВ₁ и ПСВ с одновременным улучшением состояния, оцененным врачом по шкале GETE.

Эффективность омализумаба сопоставима у пациентов 1-й (Генолар®) и 2-й групп (Ксолар®) в обеих изучаемых популяциях (PP и FAS). Клиническая эффективность Генолар® (АО «Генериум», Россия) схожа с данными, полученными в основных исследованиях референтного препарата омализумаба [19–21]. Продemonстрирована сопоставимость исследуемых препаратов по показателю первичной

конечной точки эффективности – доле пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале GETE через 26 нед. сравнительного лечения. При сравнении групп лечения в PP- и FAS-популяциях по вторичным конечным точкам эффективности, включающим число обострений БА на 1 пациента, долю пациентов, результат оценки у которых составил $\leq 0,75$ балла по ACQ-5 в течение 26 нед. сравнительного лечения, статистически значимых различий не выявлено. Отмечена тенденция к увеличению изменения ПСВ относительно исходного уровня с 20-й недели от начала терапии среди больных 1-й группы (Генолар®) по сравнению с пациентами 2-й группы (Ксолар®) в обеих изучаемых популяциях (PP и FAS). Разница между группами статистически незначима и могла быть обусловлена случайностью. Также наблюдался более существенный прирост абсолютных значений ОФВ₁, а также их изменений относительно исходного уровня через 8, 16 и 26 нед. терапии препаратом Генолар® в PP- и FAS- популяциях ($p < 0,05$). Возможно, это обусловлено индивидуальными возможностями пациентов и исходно большим значением ОФВ₁ в 1-й группе в сравнении с показателем 2-й группы: Показатель предбронходилатационного ОФВ₁ составил $1,9 \pm 0,63$ и $1,8 \pm 0,53$ л соответственно; ОФВ₁ через 10–15 мин после ингаляции 400 мкг салбутамола составил $2,5 \pm 0,79$ и $2,26 \pm 0,69$ л соответственно, хотя статистически группы были сопоставимы по данному показателю. Число дней без симптомов БА при применении препарата Генолар® было статистически значимо больше по сравнению с таковым показателем препарата Ксолар® ($p < 0,001$). Однако при анализе данных по времени от рандомизации пациента до первого обострения БА не выявлено статистически значимых отличий в кривых Каплана–Мейера для двух групп лечения ни в PP- ($p = 0,202$), ни в FAS- ($p = 0,287$) популяциях; среди факторов модели Кокса в PP- и FAS-популяциях и статистически значимых ассоциаций со временем до наступления обострения БА до 1-го появления симптомов БА в зависимости от группы не выявлено.

Исследуемый препарат Генолар® и препарат сравнения Ксолар® были сопоставимы по изучаемым параметрам безопасности. Общая частота НЯ была сопоставима между двумя группами лечения у пациентов с аналогичными данными, полученными в основных исследованиях референтного препарата омализумаба [19–21]. В ходе исследования не получено убедительных указаний на более высокую заболеваемость в соответствии с системно-органным классом или предпочтительным термином у пациентов, получавших терапию препаратом Генолар® по сравнению с референтным препаратом Ксолар®.

Как и в исследованиях референтного препарата [19, 22–27], при изучении иммуногенности подтверждено отсутствие выработки АЛА в ответ на введение исследуемых препаратов. Обнаружение общих АЛА у пациентов через 52 нед. лечения препаратом Генолар® не сопровождалось развитием их нейтрализующей активности.

На основании результатов проведенного клинического исследования сделан вывод о клинической сопоставимости препаратов Генолар® (АО «Генериум», Россия) и Ксолар® («Новартис Фарма АГ», Швейцария) у пациентов с atopической БА среднетяжелого или тяжелого течения.

Заключение

Таким образом, в ходе лечения персистирующей atopической БА среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются при терапии 4-й ступени (GINA, 2017), показаны сопоставимые эффективность и безопасность исследуемого препарата Генолар® (АО «Генериум», Россия) и препарата сравнения Ксолар® («Новартис Фарма АГ», Швейцария).

По результатам исследования III фазы подтверждена позиция препарата Генолар® (АО «Генериум», Россия) как безопасного и эффективного средства лечения пятой ступени при тяжелой аллергической БА. Для определения эффективности инновационного метода лечения с учетом реальной перспективы необходимы дальнейшие проспективные обсервационные исследования.

Литература

- Кузубова Н.А., Киселева Е.А., Титова О.Н., Егорова Н.В. Анализ респираторной симптоматики и факторов риска развития хронической обструктивной болезни легких у мужчин трудоспособного возраста Санкт-Петербурга. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2013; (4): 15–20.
- Сыров В.В. Представления об эпидемиологии и возможностях профилактики бронхиальной астмы на современном этапе. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2016; 46 (3): 20–33. DOI: 10.24411/2500-1175-2016-00017.
- Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. МОО Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; 2018. Доступно на: <http://spulmo.ru/download/asthma2018.pdf>
- Чучалин А.Г., Калтаев Н.С., Антонов Н.С. и др. Исследование хронических респираторных заболеваний и факторов риска в 12 регионах Российской Федерации. *MEDI.RU*. Доступно на: <https://medi.ru/info/5294/> [Дата обращения: 22.08.20].
- Ненашева Н.М. Возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы: реальности и перспективы. *Медицинский совет*. 2013; (6): 16–26.
- Kroes J.A., Zielhuis S.W., van Roon E.N., ten Brinke A. Prediction of response to biological treatment with monoclonal antibodies in severe asthma. *Biochem. Pharmacol.* 2020; 179: 113978. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.113978.
- MacDonald K.M., Kavati A., Ortiz B. et al. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008–2018. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15 (5): 553–569. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1574571.
- Agache I., Beltran J., Akdis C. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020; 75 (5): 1023–1042. DOI: 10.1111/all.14221.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_wms.pdf
- Alvares L., Kumar P., Muthukumar M. et al. Population health impact of omalizumab over 15 years of experience in moderate to severe allergic asthma. *Value Health*. 2017; 20 (9): A652–653. DOI: 10.1016/j.jval.2017.08.1530.
- Chippes B.E., Lanier B., Milgrom H. et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (5): 1431–1444. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.002.
- Corren J., Kavati A., Ortiz B. et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. *Allergy Asthma Proc.* 2017; 38 (4): 250–263. DOI: 10.2500/aap.2017.38.4067.
- Lai T., Wang S., Xu Z. et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2015; 5: 8191. DOI: 10.1038/srep08191.
- Tortajada-Girbés M., Bousquet R., Bosque M. et al. Efficacy and effectiveness of omalizumab in the treatment of childhood asthma. *Expert Rev. Respir. Med.* 2018; 12 (9): 745–754. DOI: 10.1080/17476348.2018.1507740.
- Frix A.N., Schleich F., Paulus V. et al. Effectiveness of omalizumab on patient reported outcomes, lung function, and inflammatory markers in severe allergic asthma. *Biochem. Pharmacol.* 2020; 179: 113944. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.113944.
- Li J., Yang J., Kong L. et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with moderate-to-severe asthma: An analytic comparison of data from randomized controlled trials between Chinese and Caucasians. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* [Preprint. Posted: 2020, Mar. 29]. DOI: 10.12932/AP-260819-0630.
- Иванов Р., Секарева Г., Кравцова О. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2014; (1): 21–36.
- ClinicalTrials.gov. Omalizumab in adult and adolescent patients with severe persistent allergic asthma. NCT00264849. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00264849> [Accessed: November 14, 2020].
- Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (2): 184–190. DOI: 10.1067/mai.2001.117880.
- Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L. et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (9): 573–582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002.
- Humbert M., Beasley R., Ayres J. et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005; 60 (3): 309–316. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x.
- Milgrom H., Fick R.B., Su J.Q. et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *N. Engl. J. Med.*

- 1999; 341 (26): 1966–1973. DOI: 10.1056/NEJM199912233412603.
23. Fahy J.V., Fleming H.E., Wong H.H. et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (6): 1828–1834. DOI: 10.1164/ajrccm.155.6.9196082.
 24. Solèr M., Matz J., Townley R. et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (2): 254–261. DOI: 10.1183/09031936.01.00092101.
 25. Buhl R., Solèr M., Matz J. et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (1): 73–78. DOI: 10.1183/09031936.02.00278102.
 26. Lanier B.Q., Corren J., Lumry W. et al. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91 (2): 154–159. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62170-9.
 27. Chervinsky P., Casale T., Townley R. et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91 (2): 160–167. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62171-0.
- Поступила 18.10.20
- ## References
1. Kuzubova N.A., Kiseleva E.A., Titova O.N., Egorova N.V. [The analysis of respiratory symptomatic and risk factors of development of chronic obstructive disease of lungs in male patients of able-bodied age of St. Petersburg]. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2013; (4): 15–20 (in Russian).
 2. Syrov V.V. [The concepts of epidemiology and prevention capabilities of asthma at the present stage]. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2016; 46 (3): 20–33. DOI: 10.24411/2500-1175-2016-00017 (in Russian).
 3. Russian Respiratory Society. Clinical guidelines. [Bronchial asthma]. MOO Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo, Rossiyskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov; 2018. Available at: <http://spulmo.ru/download/asthma2018.pdf> (in Russian).
 4. Chuchalin A.G., Kaltaev N.S., Antonov N.S. et al. [Research on chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation]. *MEDI.RU*. Доступно на: <https://medi.ru/info/5294/> [Accessed: April 22, 2020] (in Russian).
 5. Nenasheva N.M. [Treatment options for severe bronchial asthma: reality and prospects]. *Meditsinskiy sovet*. 2013; (6): 16–26 (in Russian).
 6. Kroes J.A., Zielhuis S.W., van Roon E.N., ten Brinke A. Prediction of response to biological treatment with monoclonal antibodies in severe asthma. *Biochem. Pharmacol.* 2020; 179: 113978. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.113978.
 7. MacDonald K.M., Kavati A., Ortiz B. et al. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008–2018. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15 (5): 553–569. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1574571.
 8. Agache I., Beltran J., Akdis C. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020; 75 (5): 1023–1042. DOI: 10.1111/all.14221.
 9. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_wms.pdf
 10. Alvares L., Kumar P., Muthukumar M. et al. Population health impact of omalizumab over 15 years of experience in moderate to severe allergic asthma. *Value Health*. 2017; 20 (9): A652–653. DOI: 10.1016/j.jval.2017.08.1530.
 11. Chipps B.E., Lanier B., Milgrom H. et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (5): 1431–1444. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.002.
 12. Corren J., Kavati A., Ortiz B. et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. *Allergy Asthma Proc.* 2017; 38 (4): 250–263. DOI: 10.2500/aap.2017.38.4067.
 13. Lai T., Wang S., Xu Z. et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2015; 5: 8191. DOI: 10.1038/srep08191.
 14. Tortajada-Girbés M., Bousquet R., Bosque M. et al. Efficacy and effectiveness of omalizumab in the treatment of childhood asthma. *Expert Rev. Respir. Med.* 2018; 12 (9): 745–754. DOI: 10.1080/17476348.2018.1507740.
 15. Frix A.N., Schleich F., Paulus V. et al. Effectiveness of omalizumab on patient reported outcomes, lung function, and inflammatory markers in severe allergic asthma. *Biochem. Pharmacol.* 2020; 179: 113944. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.113944.
 16. Li J., Yang J., Kong L. et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with moderate-to-severe asthma: An analytic comparison of data from randomized controlled trials between Chinese and Caucasians. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* [Preprint. Posted: 2020, Mar. 29]. DOI: 10.12932/AP-260819-0630.
 17. Ivanov R., Sekareva G., Kravtsova O. et al. [Rules for conducting research on biosimilar medications (biosimilars)]. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2014; (1): 21–36 (in Russian).
 18. ClinicalTrials.gov. Omalizumab in adult and adolescent patients with severe persistent allergic asthma. NCT00264849. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00264849> [Accessed: November 14, 2020].
 19. Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (2): 184–190. DOI: 10.1067/mai.2001.117880.
 20. Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L. et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (9): 573–582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-20110530-00002.
 21. Humbert M., Beasley R., Ayres J. et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005; 60 (3): 309–316. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x.
 22. Milgrom H., Fick R.B., Su J.Q. et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341 (26): 1966–1973. DOI: 10.1056/NEJM199912233412603.

23. Fahy J.V., Fleming H.E., Wong H.H. et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (6): 1828–1834. DOI: 10.1164/ajrccm.155.6.9196082.
24. Soler M., Matz J., Townley R. et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (2): 254–261. DOI: 10.1183/09031936.01.00092101.
25. Buhl R., Soler M., Matz J. et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (1): 73–78. DOI: 10.1183/09031936.02.00278102.
26. Lanier B.Q., Corren J., Lumry W. et al. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91 (2): 154–159. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62170-9.
27. Chervinsky P., Casale T., Townley R. et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91 (2): 160–167. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62171-0.

Received: October 18, 2020

Информация об авторах / Authors information

Ненашева Наталья Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 723-69-27; e-mail: 1444031@gmail.com
Natal'ya M. Nenashева, Doctor of Medicine, Professor, Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 723-69-27; e-mail: 1444031@gmail.com

Аверьянов Александр Вячеславович — д. м. н., руководитель пульмонологического центра, заведующий отделением пульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (905) 749-73-45; e-mail: info@fnkc-fmba.ru
Aleksandr V. Aver'yanov, Doctor of Medicine, Director of Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (905) 749-73-45; e-mail: pulmo_fmiba@mail.ru

Ильина Наталья Ивановна — д. м. н., профессор, заместитель директора по клинической работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 617-08-00; e-mail: instimmun@yandex.ru

Natal'ya I. Il'ina, Doctor of Medicine, Professor, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; tel.: (985) 763-68-65; e-mail: instimmun@yandex.ru

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 (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)
Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Осипова Галина Леонидовна — д. м. н., заведующая отделом клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (916) 632-41-66; e-mail: osipovagl@mail.ru

Galina L. Osipova, Doctor of Medicine, Head of Division of Clinical Trials, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (916) 632-41-66; e-mail: osipovagl@mail.ru

Рубаник Тамара Всеволодовна — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного

учреждения здравоохранения «Городской консультативно-диагностический центр № 1»; тел.: (911) 290-41-23; e-mail: rubanik_tv@mail.ru

Tamara V. Rubanik, Candidate of Medicine, Head of pulmonology department, St. Petersburg City Consultative and Diagnostic Center No.1; tel.: (911) 290-41-23; e-mail: rubanik_tv@mail.ru

Зорин Валерий Николаевич — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренней медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского»; тел.: (978) 749-90-04; e-mail: olga67@yandex.ru

Valeriy N. Zorin, Doctor of Medicine, Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine, V.I.Vernadsky Crimean Federal University; tel.: (978) 749-90-04; e-mail: olga67@yandex.ru

Молотков Артем Олегович — к. м. н., заведующий Центра респираторной медицины Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница № 1»; тел.: (910) 714-40-74; e-mail: artem-new@mail.ru

Artem O. Molotkov, Candidate of Medicine, Head of Center of Respiratory Medicine, «Clinical Hospital No.1» Healthcare Institution; tel.: (910) 714-40-74; e-mail: artem-new@mail.ru

Кузубова Наталья Анатольевна — д. м. н., руководитель Городского пульмонологического центра Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Введенская городская клиническая больница»; тел.: (921) 933-51-83; e-mail: kuzubova@mail.ru

Natal'ya A. Kuzubova, Doctor of Medicine, Head of City Pulmonology Center, «Vvedenskaya City Clinical Hospital» Healthcare Institution; (921) 933-51-83; e-mail: kuzubova@mail.ru

Костина Наталья Эдуардовна — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1»; тел.: (960) 102-42-40; e-mail: nata166k@yahoo.com

Natal'ya E. Kostina, Candidate of Medicine, Head of Pulmonology department, «Voronezh Regional Clinical Hospital No.1», Voronezh region; tel.: (960) 102-42-40; e-mail: nata166k@yahoo.com

Куделя Любовь Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая пульмонологическим центром Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»; тел.: (913) 939-92-57; e-mail: oxy80@mail.ru

Lyubov' M. Kudelya, Doctor of Medicine, Professor, Head of Pulmonology Center, «State Novosibirsk regional clinical hospital» Healthcare institution; tel.: (913) 939-92-57; e-mail: oxy80@mail.ru

Петров Дмитрий Владимирович — врач-пульмонолог Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 1 имени Кабанова А.Н.»; тел.: (960) 983-63-34; e-mail: dmitriy-petrov@bk.ru

Dmitriy V. Petrov, pulmonologist, «Kabanov A.N. City clinical hospital No.1», Omsk region; tel.: (960) 983-6334; e-mail: dmitriy-petrov@bk.ru

ЖИЗНЬ БЕЗ ВЛАСТИ АСТМЫ



Генолар®
ОМАЛИЗУМАБ



ЛП-006487

- Единственный класс биологической терапии, рекомендованный для лечения атопической бронхиальной астмы¹⁻³
- Снижает количество и частоту обострений⁴
- Способствует отмене или снижению приема ГКС⁴

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from www.ginasthma.com (Глобальная инициатива по астме. Глобальная стратегия контроля и предотвращения астмы, 2020. Доступно на www.ginasthma.com).

2. Федеральные клинические рекомендации по бронхиальной астме. 2019. URL: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf (дата обращения 19.10.2020).

3. Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов Генолар® ЛП-006487 от 30.09.2020; Ксолар® ЛСР-00082 от 07.09.2020; Нукала® ЛП-004794 от 05.02.2020; Синкейро® ЛП-004265 от 14.01.2020; Дупиксент® ЛП-005440 от 30.05.2019; Фазенра ЛП-005492 от 15.10.2019.

4. Karen M. MacDonald, Abhishek Kavati, Benjamin Ortiz, Abdulaziz Alhossan, Christopher S. Lee & Ivo Abraham (2019). Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018, Expert Review of Clinical Immunology, 15:5, 553-569. (Карен М. Макдональд, Абхишек Кавати, Бенжамин Ортиз, Абдулазиз Алхоссан, Кристофер С. Ли & Иво Абрахам (2019). Краткосрочная и долгосрочная эффективность омализумаба при тяжелой аллергической астме: систематический обзор 42 исследований, опубликованных в 2008 - 2019 годах. Экспертный обзор в клинической иммунологии. 15:5, 553 - 569.

ГКС — глюкокортикостероиды

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

ООО "Генериум-Некст", 601125, Владимирская обл., пос. Вольгинский,
ул. Заводская, стр. 273. Тел. +7(495)988-47-94.

www.generium.ru

Generium
Pharmaceutical

Лечебно-диагностическая тактика при плевральных выпотах различной этиологии в зависимости от коморбидного фона

С.А.Плаксин , Л.И.Фаршатова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 614000, Россия, Пермь, ул. Петровпавловская, 26

Резюме

Частота коморбидной патологии увеличивается, ее характер с возрастом меняется, а степень тяжести оценивается при помощи различных шкал. **Целью** исследования явились особенности хирургической тактики при плевральных выпотах различной этиологии в зависимости от коморбидного фона. **Материалы и методы.** Изучена коморбидная патология у пациентов ($n = 425$) с плевральным выпотом различной природы с оценкой по индексам Чарлсона, Карновского, Восточной совместной онкологической группы (*Eastern Cooperative Oncology Group* — ECOG). Для диагностики и лечения использовались плевральные пункции, дренирование плевральной полости и видеоторакоскопия (ВТС) с биопсией плевры. **Результаты.** В возрастной группе до 49 лет среди сопутствующей патологии преобладали вирус иммунодефицита человека, хронические гепатиты и заболевания желудочно-кишечного тракта, после 50 лет — патология сердечно-сосудистой системы и сахарный диабет. Индекс Чарлсона в группе больных в возрасте до 39 лет составил $2,6 \pm 2,5$; 60–69 лет — $7,9 \pm 2,7$; старше 70 лет — $9,5 \pm 2,5$. Плевральные пункции использовались у ослабленных больных с малыми и средними выпотами при индексе Карновского $< 40\%$ и ECOG 3–4 балла ($n = 34$), дренирование плевральной полости — у тяжелых реанимационных больных с большими выпотами без фрагментации ($n = 33$). Выполнялась ВТС с биопсией плевры ($n = 355$) с интраоперационным плевродезом инсuffляцией порошка талька ($n = 135$) и марочным нанесением на плевру трихлоруксусной кислоты ($n = 19$). Умерли 17 (4 %) пациентов от прогрессирования и декомпенсации основного заболевания, один из них — от инфаркта миокарда. Индекс Чарлсона у пациентов с летальным исходом составил $9,4 \pm 3,9$, у выживших — $6,9 \pm 3,1$. **Заключение.** Декомпенсированная основная и коморбидная патология, возраст старше 60 лет, индекс коморбидности Чарлсона > 8 и неблагоприятный прогноз при плевральных выпотах различной этиологии служат показанием к проведению максимально консервативных лечебно-диагностических мероприятий.

Ключевые слова: плеврит, плевральный выпот, видеоторакоскопия, коморбидность, индекс Чарлсона, плевродез.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Этические аспекты. Исследование одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Участники исследования подписывали информированное согласие.

Для цитирования: Плаксин С.А., Фаршатова Л.И. Лечебно-диагностическая тактика при плевральных выпотах различной этиологии в зависимости от коморбидного фона. *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 798–804. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-798-804

The impact of comorbidities on diagnosis and treatment of pleural effusions of various origins

Sergey A. Plaksin , Liliya I. Farshatova

Academician E.A.Vagner Perm' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Petropavlovskaya 26, Perm', 614990, Russia

Abstract

Relevance. The incidence comorbidities increases and and types of comorbidities change with the patient's age. The severity can be assessed using multiple scales. **The aim** of this study was to identify the specifics of surgical intervention tactics to be used for treatment of pleural effusions of various etiologies, depending on comorbidities. **Methods.** Comorbid pathology was assessed in 424 patients with pleural effusions of various origins using three indices developed by Charlson, Karnovsky, and the European Joint Oncological Group (ECOG). Thoracentesis, drainage of the pleural cavity, and videothoracoscopy with pleural biopsy were used for diagnosis and treatment. **Results.** HIV, chronic hepatitis, and diseases of the gastrointestinal tract represented the most common comorbid pathologies in patients below the age of 49; cardiovascular diseases and diabetes mellitus were the most common comorbidities in patients after the age of 50. The Charlson's index was 2.6 ± 2.5 for patients younger than 39, 7.9 ± 2.7 for patients in the age range between 60 and 69, and 9.5 ± 2.5 for patients who were older than 70. 34 patients underwent pleural punctures as treatment of small and medium effusions with the Karnowski index less than 40 % and ECOG of 3 – 4 points; 33 resuscitated patients with more severe pathology underwent pleural cavity drainage due to large effusions without fragmentation. 355 patients underwent video thoracoscopy with pleural biopsy; 135 patients received intraoperative pleurodesis by insufflation of talcum powder, and 19 patients had trichloroacetic acid applied to the pleura. 17 (4%) patients died from worsening of the underlying disease and decompensation, including one case of myocardial infarction. Patients with fatal outcome had the Charlson's index of 9.4 ± 3.9 , and survivors — 6.9 ± 3.1 . **Conclusion.** Worsening of main pathology and comorbidities, age over 60, Charlson's comorbidity index higher than 8, and an unfavorable prognosis for pleural effusions of various origins serve as an indication for the most conservative diagnostic and treatment approach.

Key words: pleurisy, pleural effusion, thoracoscopy, comorbidity, Charlson comorbidity index, pleurodesis.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Ethical aspects. The study was approved by the Ethics Committee of the Academician E.A.Vagner Perm' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia. Study participants signed informed consent.

For citation: Plaksin S.A., Farshatova L.I. The impact of comorbidities on diagnosis and treatment of pleural effusions of various origins. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 798–804 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-798-804

Возрастание роли коморбидной патологии связано с увеличением продолжительности жизни, возрастными заболеваниями, наследственной предрасположенностью [1]. Согласно литературным источникам, частота коморбидных заболеваний отмечается в 21–98 % случаев в зависимости от возраста и различных факторов оценки [2, 3].

Тяжесть коморбидной патологии, как правило, оценивается в баллах с помощью различных шкал — индекса Чарлсона (*Charlson Index*), кумулятивной шкалы рейтинга заболеваний (*Cumulative Illness Rating Scale*), индекса сочтанной болезни (*Index of Coexisting Disease*), шкалы хронических заболеваний (*Chronis Disease SCORE*), гериатрического индекса коморбидности (*Geriatric Index of Comorbidity*) [4, 5]. Соответственно, ни один из индексов не универсален. Риск оперативного вмешательства и анестезии у больных с плевральным выпотом нередко связан не только с тяжестью основного заболевания, но и сопутствующей кардиальной, респираторной, нефрологической патологией. С возрастом тесно связаны гипертоническая болезнь, цереброваскулярные нарушения, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [1, 6]. Плевральный выпот осложняет течение от 20 до 40 % случаев пневмонии [7, 8]. При развитии пневмонии на фоне ХОБЛ и сахарного диабета значительно повышается риск возникновения плеврита. Особенностью всех онкологических пациентов является большая частота коморбидности, высокий риск развития респираторных расстройств, что значительно ухудшает общий прогноз [9]. Особый случай — больные, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Согласно данным *B. Afessa* [10], плевральный выпот диагностируется у 7–27 % госпитализированных пациентов с ВИЧ-инфекцией [10]. У пациентов с туберкулезным плевритом, инфицированных ВИЧ, в патологический процесс вовлекаются все органы и системы организма, в т. ч. желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [11]. При отягощенном коморбидном фоне требуется назначение большего количества медикаментов, при этом, в свою очередь, повышается риск осложнений, связанных с полипрагмазией [2, 12]. Плевральные выпоты, как правило, служат признаком осложненного течения заболевания, поэтому учет коморбидной патологии важен для профилактики осложнений, связанных с хирургическими манипуляциями диагностического и лечебного плана.

Целью исследования явилось выявление особенностей хирургической тактики при плевральных выпотах различной этиологии в зависимости от коморбидного фона.

Материалы и методы

В 2 торакальных хирургических отделениях медицинских учреждений. Перми на лечении находились пациенты ($n = 425$: 229 (53,9 %) мужчин, 196 (46,1 %) женщин; средний возраст — $53,6 \pm 15,9$ года) с плевральным выпотом различной этиологии.

В 187 (44,1 %) случаях отмечен канцероматоз плевры, в 81 (19,1 %) случае — парапневмонический плевральный выпот. Туберкулезная природа процесса послужила причиной выпота у 63 (14,6 %) больных, в 35 (8,3 %) случаях выявлен экссудат посттравматического и послеоперационного характера. Транссудаты (гепатогенные, нефротические, кардиогенные) обнаружены у 25 (5,9 %) пациентов, панкреатогенные плевриты — у 31 (7,3 %). Выпот вследствие системных заболеваний (ревматоидный артрит, тромбоэмболия легочной артерии, гранулематоз Вегенера) отмечен в 3 (0,7 %) случаях. Для купирования экссудативного процесса и выявления причины плеврального выпота использованы плевральная пункция (34 (8,0 %) больных), дренирование плевральной полости без осмотра (33 (7,8 %)) и видеоторакоскопия (ВТС) с полибиопсией плевры (354 (83,5 %)), торакотомия с декортикацией легкого (3 (0,7 %)). Для облитерации плевральной полости и подавления экссудации 154 пациентам во время торакоскопии выполнена индукция плевродеза распылением в плевральной полости порошка талька или марочным нанесением на плевру 33%-ной трихлоруксусной кислоты. Степень коморбидности высчитывалась при помощи индекса Чарлсона, тяжесть онкологической патологии — индекса Карновского и шкалы Восточной совместной онкологической группы (*Eastern Cooperative Oncology Group* — ECOG) [13, 14].

Материалы исследования подвергнуты математической обработке с помощью электронного пакета *Statistica 9.0*. Для определения формы распределения использовался тест Колмогорова—Смирнова. Результаты в таблицах представлены в виде среднего арифметического (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD). При соответствии выборки нормальному распределению использован t -критерий Стьюдента для парных сравнений или тесты Бонферрони, Ньюмена—Кейлса — при множественных сравнениях. Данные, не соответствующие нормальному распределению, анализировались методом непараметрической статистики (U -критерий Манна—Уитни). Значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты с плевральным выпотом ($n = 425$) распределены в 5 групп: 1-я группа ($n = 98$) — больные в возрасте до 40 лет; 2-я ($n = 54$) — 40–49 лет; 3-я ($n = 105$) — 50–59 лет; 4-я ($n = 107$) — 60–69 лет; 5-я ($n = 61$) — 70 лет и старше (табл. 1).

В 1-й группе > 50 % экссудативных плевритов были вызваны инфекционными агентами — возбудителями внебольничной пневмонии и микобактерией туберкулеза. Основной причиной появления плеврального выпота в остальных 4 группах послужили канцероматоз плевры (19 (35,2 %) — во 2-й группе; 56 (53,3 %) — в 3-й; 61 (57 %) — в 4-й; 40 (65,6 %) — в 5-й).

У обследованных пациентов плевральный выпот чаще всего сочетался со следующими заболеваниями (табл. 2): в 1-й группе — с ВИЧ-инфекцией, вирус-

Таблица 1
Распределение больных с плевральными выпотами различной этиологии по возрастным группам
Table 1
Distribution of patients with pleural effusions of various origins by age groups

Этиология	n	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа
		не старше 39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет	не моложе 70 лет
Опухолевая	187	11	19	56	61	40
Парапневмоническая	81	24	16	21	14	6
Посттравматическая	35	13	1	7	10	4
Туберкулезная	63	32	13	12	5	1
Кардиогенная	11	1	1	2	1	6
Нефрогенная	4	–	–	2	2	–
Гепатогенная	10	–	1	1	6	2
Системная (ревматоидный артрит, ТЭЛА)	3	–	–	–	3	–
Панкреатогенная	31	17	3	4	5	2
Всего, n (%)	425	98 (23,1)	54 (12,7)	105 (24,6)	107 (25,2)	61 (14,4)

Примечание: ТЭЛА – тромбоз легочной артерии.

ными гепатитами и заболеваниями ЖКТ; во 2-й группе – с ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами и болезнями сердечно-сосудистой системы; в 3-й группе – с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, в 4-й группе – с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, осложненными хронической сердечной недостаточностью, и нарушениями ритма сердца, а также с сахарным диабетом. В 5-й группе преобладали болезни сердечно-сосудистой системы. Средний индекс коморбидности Чарлсона составил в 1-й группе $2,6 \pm 2,5$, во 2-й – $5,0 \pm 2,8$, в 3-й – $6,1 \pm 2,6$, в 4-й – $7,9 \pm 2,7$, в 5-й – $9,5 \pm 2,5$.

Плевральная пункция в качестве основного метода лечения использовалась у тяжелых и ослабленных онкологических больных с индексом Карновского $< 40\%$ и оценкой по ECOG 3–4 балла ($n = 10$), паци-

ентов с трансудатами ($n = 7$), малыми и средними пара- и метапневмоническими плевритами ($n = 6$), посттравматическими, в т. ч. послеоперационными выпотами ($n = 5$), панкреатогенным ($n = 4$) и туберкулезным ($n = 1$) плевритом.

Торакоцентез и дренирование плевральной полости проводились под местной анестезией ослабленным, в т. ч. реанимационным больным со свободным плевральным выпотом, не осложненным фрагментацией у больных с злокачественным плевральным выпотом ($n = 17$), панкреатогенным ($n = 6$), трансудативным ($n = 5$), парапневмоническим плевральным ($n = 3$) выпотом, по 1 пациенту – с посттравматическим, туберкулезным плевритом и выпотом при гранулематозе Вегенера. Тяжесть состояния подтверждается тем фактом, что практически каждый 3-й дренированный без осмотра плевральной полости пациент умер (летальность – $29,5\%$).

Таблица 2
Сопутствующая патология у пациентов различных возрастных групп с плевральным выпотом; n
Table 2
Comorbidities in patients with pleural effusions by age groups; n

Сопутствующая патология	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа
	не старше 39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет	не моложе 70 лет
Болезни желудочно-кишечного тракта	10	3	12	11	7
Пороки развития	3	1	1	1	–
Гипертоническая болезнь	1	3	28	39	40
Ишемическая болезнь сердца	1	1	21	27	45
Хроническая сердечная недостаточность	3	4	23	26	34
Хроническое нарушение мозгового кровообращения	–	2	1	5	7
Вирусные гепатиты	24	7	1	4	2
Эндокринные нарушения:					
• сахарный диабет	–	1	7	15	3
• аденома надпочечника	–	–	2	1	–
Болезни мочеполовой системы	1	–	6	3	1
Хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма	–	1	6	11	4
Вирус иммунодефицита человека	18	6	1	–	–
Эпилепсия	3	–	1	–	–

Таблица 3
Оперативное пособие, применявшееся для лечения пациентов
с плевральным выпотом различных возрастных групп

Table 3
Surgical procedures used to treat patients with pleural effusions of various age groups

Оперативное пособие	n	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа
		не старше 39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет	не моложе 70 лет
Видеоторакоскопия	355	87	47	89	95	37
Дренирование плевральной полости	33	5	2	6	6	14
Плевральная пункция	34	4	4	10	6	10
Торакотомия	3	2	1	–	–	–
Всего, n (%)	425	98 (23,1)	54 (12,7)	105 (24,6)	107 (25,2)	61 (14,4)

Сопутствующая патология у пациентов различных возрастных групп с плевральным выпотом представлена в табл. 2.

ВТС для визуальной оценки плевральной полости, химического плевродеза и биопсии плевры выполнена у 355 больных, у 318 (87 %) пациентов в 1–4-й группах, тогда как в 5-й группе с учетом высокого риска осложнений — в 60,7 % случаев (табл. 3). Для купирования экссудации выполнен интраоперационный плевродез инфузией порошка талька ($n = 135$) с марочным нанесением на плевру трихлоруксусной кислоты ($n = 19$).

Однако при сравнении индекса коморбидности Чарлсона у пациентов, перенесших ВТС ($6,0 \pm 3,5$), пункцию и дренирование плевральной полости ($6,7 \pm 3,3$), статистически значимой разницы не выявлено. Продолжительность госпитализации у больных без сопутствующей патологии составила $15,8 \pm 7,8$ дня, при наличии коморбидного фона — $18,6 \pm 12,7$ дня ($p < 0,05$). У пациентов с более высоким индексом Чарлсона отмечено статистически достоверное увеличение продолжительности госпитализации.

Летальность среди пациентов с плевральным выпотом составила 17 (4,0 %). Больше количество смертей отмечено среди лиц старше 70 лет с более высокими показателями индекса коморбидности Чарлсона ($n = 8$). В 58,7 % случаев причиной смерти послужила раковая кахексия, усугубившаяся полиорганной, в т. ч. легочно-сердечной недостаточностью; 2 (11,8 %) больных погибли вследствие полисегментарной пневмонии на фоне ХОБЛ с развитием сепсиса, острой дыхательной недостаточности. У 1 (5,9 %) пациента, страдавшего раком легкого (РЛ) и канцероматозом плевры с тяжелым коморбидным фоном, смерть наступила в результате острого инфаркта миокарда (ИМ). У 1 (5,9 %) больного с лимфомой, канцероматозом плевры, фатальным осложнением стало внутриплевральное кровотечение. В 1 (5,9 %) случае летальный исход у пациентки с кардиогенным экссудативным плевритом обусловлен декомпенсацией легочно-сердечной недостаточности. Еще у 2 (11,8 %) пациентов с панкреатогенным плевритом смерть наступила в результате прогрессирования основного заболевания — инфицированного панкреонекроза, осложненного сепсисом и полиор-

ганной недостаточностью. В целом именно прогрессирование и декомпенсация основного заболевания, приведшего к экссудации в плевральную полость, явилось причиной смерти в 15 (88,2 %) случаях; 1 пациент умер от осложнения сопутствующего заболевания сердца и еще 1 — от послеоперационного осложнения.

Обсуждение

Коморбидная патология играет существенную роль при заболеваниях, сопровождающихся плевральным выпотом, свидетельствующим о декомпенсированном или осложненном течении процесса, усугубляя тяжесть состояния пациента [15, 16]. С возрастом частота и структура коморбидного фона изменяются. E. Bergeron et al. [17] выявлено по крайней мере 1 коморбидное состояние у 32 % пострадавших с травмами, причем число сопутствующих заболеваний увеличилось с 8,7 % в возрастной группе до 55 лет и до 92 % — в возрасте 85 лет и старше [17]. В 1-й и 2-й группах (моложе 50 лет) преобладали парапневмонические, туберкулезные и панкреатогенные плевриты — у 105 (69 %) пациентов, а среди коморбидных заболеваний в 73 % случаев встретились вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция и заболевания ЖКТ, что соответствует данным литературы. В исследовании C.E. Kendall et al. [18] по крайней мере у 34,3 % лиц с ВИЧ-инфекцией отмечена еще 1 сопутствующая патология [18]. Почти 1 % канадцев инфицированы гепатитом С, среди них 4 % одновременно страдают ВИЧ-инфекцией, 26 % — циррозом печени [19].

В пожилом возрасте именно коморбидный фон служит причиной тяжелых осложнений — тромбоэмболии легочной артерии, ИМ, нарушений мозгового кровообращения. Риск летального исхода существенно повышается при низком систолическом артериальном давлении, хронической сердечной недостаточности, гипокинезе правого желудочка по данным эхокардиографии, ХОБЛ, онкологических заболеваний в возрасте старше 70 лет [20–22].

В 3–5-й группах (старше 50 лет) преобладали злокачественные плевральные выпоты, диагностированные у 157 (57 %) пациентов. Коморбидные заболевания в 71 % случаев были представлены патологией сердечно-сосудистой системы. В работе

G.R.Williams et al. [23] у 92 % из 539 больных со злокачественными опухолями различной локализации отмечено > 1 коморбидного состояния (в среднем — 2,7) [23].

По данным N.A.Negewo et al. [24], у 97,7 % больных ХОБЛ отмечены сопутствующие заболевания, такие как сердечно-сосудистая патология, метаболические нарушения, остеопороз, дисфункция скелетных мышц, депрессия, когнитивные нарушения, заболевания ЖКТ, бронхиальная астма, бронхоэктазы, легочный фиброз и РЛ [24], причем у 54 % из них отмечено по крайней мере 4 патологических состояния.

Наиболее широко для количественной оценки степени коморбидности используется индекс Чарлсона [25]. Средний индекс Чарлсона при летальном исходе составил $9,4 \pm 3,9$, тогда как среди выписанных из стационара — $6,9 \pm 3,1$. Причиной высоких значений индекса Чарлсона у пациентов с плевральным выпотом служит превалирование больных со злокачественными новообразованиями старше 50 лет. Канцероматоз плевры как метастатическая злокачественная опухоль сам по себе оценивается в 6 баллов по шкале Чарлсона. Кроме того, каждое десятилетие после наступления возраста старше 40 лет дает еще 1 дополнительный балл. Соответственно 2 указанных фактора снижают значимость этого показателя для оценки коморбидного фона. В то же время индекс Чарлсона является удобным и простым в применении методом оценки коморбидного фона и прогноза выживаемости пациента с плевральным выпотом и достоверно выше — при летальном исходе.

С возрастом значение коморбидного фона нарастает, ограничивая возможность активной хирургической диагностики и ухудшая прогноз течения заболевания. Рутинное исследование плеврального экссудата не позволяет определить причину выпота примерно у 20 % больных [26]. В этом случае торакоскопия с биопсией плевры является методом выбора. Данная методика применена у 354 (83,5 %) пациентов. При злокачественных, рецидивирующих гепато-генных, нефрогенных кардиогенных выпотах для облитерации плевральной полости используется плевродез тальком, блеомицином, бетадином, тетрациклином во время операции или путем введения во внутривнутриплевральный катетер [27–29]. Интраоперационный плевродез во время торакоскопии в успехе применен у 154 пациентов. Однако торакоскопия выполняется под эндобронхиальный наркозом, во время операции необходима однологочная вентиляция, поэтому при коморбидной патологии существенно повышается риск осложнений и требуется уточнение показаний и противопоказаний к различным лечебно-диагностическим манипуляциям.

В 67 (15 %) случаях у ослабленных онкологических больных с индексом Карновского < 40 % и ECOG 3–4 балла, пациентов с доброкачественными плевритами пожилого возраста с тяжелой коморбидной патологией ограничились плевральной пункцией или дренированием плевральной полости под

местной анестезией. Дифференцированная хирургическая тактика позволила свести к минимуму послеоперационные осложнения, связанные с коморбидностью. Лишь 1 пациент умер от ИМ на фоне запущенного РЛ и злокачественного плеврального выпота.

Заключение

В средней возрастной группе преобладают воспалительные, посттравматические, туберкулезные и панкреатогенные плевральные выпоты на фоне коморбидности в виде ВИЧ-инфекции, гепатитов и заболеваний ЖКТ. В пожилом возрасте чаще встречаются опухолевые, кардиогенные и гепатогенные плевриты на фоне патологии сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета, ХОБЛ. Декомпенсированная фоновая и коморбидная патология, возраст старше 60 лет, индекс коморбидности Чарлсона > 8 и неблагоприятный прогноз заставляют ограничиться максимально консервативными лечебно-диагностическими мероприятиями при плевральных выпотах различной этиологии. При злокачественном плевральном выпоте и наличии коморбидного фона с показателями ECOG 3–4 балла и индексом Карновского < 30–40 % удаление экссудата должно проводиться только с помощью плевральных пункций или дренирования плевральной полости. При более высоких значениях индексов возможно проведение ВТС с плевродезом.

Литература

- Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике: Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017; 16 (6): 5–56. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
- Стяжкина С. Н., Журавлев К.В., Леднева А.В. и др. Роль коморбидной патологии в хирургии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2011; (8): 27–29.
- van den Akker M., Buntinx F., Metsmakers J. et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases *J. Clin. Epidemiol.* 1998; 51 (5): 367–375. DOI: 10.1016/S0895-4356(97)00306-5.
- Zekry D., Valle B.H.L., Graf C. et al. Prospective comparison of 6 comorbidity indices as predictors of 1-year post-hospital discharge institutionalization, readmission, and mortality in elderly individuals. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2012; 13 (3): 272–278. DOI: 10.1016/j.jamda.2010.11.011.
- Yurkovich M., Avina-Zubieta J.A., Thomas J. et al. A systematic review identifies valid comorbidity indices derived from administrative health data. *J. Clin. Epidemiol.* 2015; 68 (1): 3–14. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2014.09.010.
- Putcha N., Drummond M.B., Wise R.A., Hansel N.N. Comorbidities and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, influence on outcomes, and management. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 36 (4): 575–591. DOI: 10.1055/s-0035-1556063.
- Grijalva C.G., Zhu Y., Nuorti J.P., Griffin M.R. Emergence of parapneumonic empyema in the USA. *Thorax*. 2011; 66 (8): 663–668. DOI: 10.1136/thx.2010.156406.

8. Shebl E., Paul M. Parapneumonic pleural effusions and empyema thoracis. *StatPearls* [Internet]. [Publishing: May 5, 2019]. Available at: <https://www.statpearls.com/>
9. Гендлин Г.Е., Рязанцева Е.Е. Хроническая сердечная недостаточность и риск онкологических заболеваний: существует ли взаимосвязь? *Атмосфера. Новости Кардиологии*. 2013; (4): 21–24.
10. Afessa B. Pleural effusions and pneumothoraces in AIDS. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2001; 7 (4): 202–209. DOI: 10.1097/00063198-200107000-00007.
11. Скворцова Е.С., Бородулина Е.А., Осадчук А.М. Инфильтративный туберкулез легких, язвенная болезнь желудка и ВИЧ-инфекция (коморбидность и мультиморбидность заболеваний). *Туберкулез и болезни легких*. 2016; 94 (12): 62–66.
12. de Groot V., Beckerman H., Lankhorst G.J., Bouter L.M. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J. Clin. Epidemiol.* 2003; 56 (3): 221–229. DOI: 10.1016/s0895-4356(02)00585-1.
13. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.* 1987; 40 (5): 373–383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
14. Wakelee H.A., Dahlberg S.E., Brahmer J.R. et al. Differential effect of age on survival in advanced NSCLC in women versus men: Analysis of recent Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) studies, with and without bevacizumab. *Lung Cancer*. 2012; 76 (3): 410–415. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.12.006.
15. Hung T.H., Tseng C.W., Tsai C.C. et al. The long-term outcomes of cirrhotic patients with pleural effusion. *Saudi J. Gastroenterol.* 2018; 24 (1): 46–51. DOI: 10.4103/sjg.SJG_336_17.
16. van der Wal H.H., van Deursen V.M., van der Meer P., Voors A.A. Comorbidities in heart failure. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017; 243: 35–66. DOI: 10.1007/164_2017_27.
17. Bergeron E., Lavoie A., Moore L. et al. Comorbidity and age are both independent predictors of length of hospitalization in trauma patients. *Can. J. Surg.* 2005; 48 (5): 361–366.
18. Kendall C.E., Wong J., Taljaard M. et al. A cross-sectional, population-based study measuring comorbidity among people living with HIV in Ontario. *BMC Public Health*. 2014; 14: 161. DOI: 10.1186/1471-2458-14-161.
19. Cooper C.L., Galanakis C., Donelle J. et al. HCV-infected individuals have higher prevalence of comorbidity and multimorbidity: a retrospective cohort study. *BMC Infect. Dis.* 2019; 19: 712. DOI: 10.1186/s12879-019-4315-6.
20. Valderas J.M., Starfield B., Sibbald B. et al. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann. Fam. Med.* 2009; 7 (4): 357–363. DOI: 10.1370/afm.983.
21. Markussen H., Lehmann S., Nilsen R.M., Natvig G.K. et al. Health-related quality of life as predictor for mortality in patients treated with long-term mechanical ventilation. *BMC Pulm. Med.* 2019; 19: 13. DOI: 10.1186/s12890-018-0768-4.
22. Finocchiaro G., Kobayashi Y., Magavern E. et al. Prevalence and prognostic role of right ventricular involvement in stress-induced cardiomyopathy. *J. Card. Fail.* 2015; 21 (5): 419–425. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.02.001.
23. Williams G.R., Deal A.M., Lund J.L. et al. Patient-reported comorbidity and survival in older adults with cancer. *Oncologist*. 2018; 23 (4): 433–439. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0404.
24. Negewo N.A., Gibson P.G., McDonald V.M. COPD and its comorbidities: Impact, measurements and mechanisms. *Respirology*. 2015; 20 (8): 1160–1171. DOI: 10.1111/resp.12642.
25. Bannay A., Chaignot C., Blotiere P. et al. The best use of the Charlson comorbidity index with electronic health care database to predict mortality. *Med. Care*. 2016; 54 (2): 188–194. DOI: 10.1097/MLR.0000000000000471.
26. Чучалин А.Г., ред. Пульмонология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
27. Feller-Kopman D.J., Reddy C.B., DeCamp M.M. et al. Management of malignant pleural effusions: An official ATS/STS/STR clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (7): 839–849. DOI: 10.1164/rccm.201807-1415ST.
28. Bramley K., DeBiasi E., Puchalski J. Indwelling pleural catheter placement for nonmalignant pleural effusions. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 39 (6): 713–719. DOI: 10.1055/s-0038-1676648.
29. Majid A., Kheir F., Fashjian M. et al. Tunneled pleural catheter placement with and without talc poudrage for treatment of pleural effusions due to congestive heart failure. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (2): 212–216. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-471BC.

Поступила 10.10.19

References

1. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkova V.I. et al. [Comorbidities in practice: Clinical guidelines]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2017; 16 (6): 5–56. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56 (in Russian).
2. Styazhkina S. N., Zhuravlev K.V., Ledneva A.V. et al. [The role of comorbid pathology in surgery]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2011; (8): 27–29 (in Russian).
3. van den Akker M., Buntinx F., Metsmakers J. et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J. Clin. Epidemiol.* 1998; 51 (5): 367–375. DOI: 10.1016/S0895-4356(97)00306-5.
4. Zekry D., Valle B.H.L., Graf C. et al. Prospective comparison of 6 comorbidity indices as predictors of 1-year post-hospital discharge institutionalization, readmission, and mortality in elderly individuals. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2012; 13 (3): 272–278. DOI: 10.1016/j.jamda.2010.11.011.
5. Yurkovich M., Avina-Zubieta J.A., Thomas J. et al. A systematic review identifies valid comorbidity indices derived from administrative health data. *J. Clin. Epidemiol.* 2015; 68 (1): 3–14. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2014.09.010.
6. Putcha N., Drummond M.B., Wise R.A., Hansel N.N. Comorbidities and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, influence on outcomes, and management. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 36 (4): 575–591. DOI: 10.1055/s-0035-1556063.
7. Grijalva C.G., Zhu Y., Nuorti J.P., Griffin M.R. Emergence of parapneumonic empyema in the USA. *Thorax*. 2011; 66 (8): 663–668. DOI: 10.1136/thx.2010.156406.
8. Shebl E., Paul M. Parapneumonic pleural effusions and empyema thoracis. *StatPearls* [Internet]. [Publishing: May 5, 2019]. Available at: <https://www.statpearls.com/>
9. Gendlin G.E., Ryazantseva E.E. [Chronic heart failure and cancer risk: is there a relationship?]. *Атмосфера. Новости Кардиологии*. 2013; (4): 21–24 (in Russian).
10. Afessa B. Pleural effusions and pneumothoraces in AIDS. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2001; 7 (4): 202–209. DOI: 10.1097/00063198-200107000-00007.

11. Skvortsova E.S., Borodulina E.A., Osadchuk A.M. [Infiltrative pulmonary tuberculosis, gastric ulcer and HIV infection (comorbidity and multi-morbidity of diseases)]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2016; 94 (12): 62–66 (in Russian).
12. de Groot V., Beckerman H., Lankhorst G.J., Bouter L.M. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J. Clin. Epidemiol.* 2003; 56 (3): 221–229. DOI: 10.1016/s0895-4356(02)00585-1.
13. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.* 1987; 40 (5): 373–383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
14. Wakelee H.A., Dahlberg S.E., Brahmer J.R. et al. Differential effect of age on survival in advanced NSCLC in women versus men: Analysis of recent Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) studies, with and without bevacizumab. *Lung Cancer*. 2012; 76 (3): 410–415. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.12.006.
15. Hung T.H., Tseng C.W., Tsai C.C. et al. The long-term outcomes of cirrhotic patients with pleural effusion. *Saudi J. Gastroenterol.* 2018; 24 (1): 46–51. DOI: 10.4103/sjg.SJG_336_17.
16. van der Wal H.H., van Deursen V.M., van der Meer P., Voors A.A. Comorbidities in heart failure. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017; 243: 35–66. DOI: 10.1007/164_2017_27.
17. Bergeron E., Lavoie A., Moore L. et al. Comorbidity and age are both independent predictors of length of hospitalization in trauma patients. *Can. J. Surg.* 2005; 48 (5): 361–366.
18. Kendall C.E., Wong J., Taljaard M. et al. A cross-sectional, population-based study measuring comorbidity among people living with HIV in Ontario. *BMC Public Health*. 2014; 14: 161. DOI: 10.1186/1471-2458-14-161.
19. Cooper C.L., Galanakis C., Donelle J. et al. HCV-infected individuals have higher prevalence of comorbidity and multimorbidity: a retrospective cohort study. *BMC Infect. Dis.* 2019; 19: 712. DOI: 10.1186/s12879-019-4315-6.
20. Valderas J.M., Starfield B., Sibbald B. et al. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann. Fam. Med.* 2009; 7 (4): 357–363. DOI: 10.1370/afm.983.
21. Markussen H., Lehmann S., Nilsen R.M., Natvig G.K. et al. Health-related quality of life as predictor for mortality in patients treated with long-term mechanical ventilation. *BMC Pulm. Med.* 2019; 19: 13. DOI: 10.1186/s12890-018-0768-4.
22. Finocchiaro G., Kobayashi Y., Magavern E. et al. Prevalence and prognostic role of right ventricular involvement in stress-induced cardiomyopathy. *J. Card. Fail.* 2015; 21 (5): 419–425. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.02.001.
23. Williams G.R., Deal A.M., Lund J.L. et al. Patient-reported comorbidity and survival in older adults with cancer. *Oncologist*. 2018; 23 (4): 433–439. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0404.
24. Negewo N.A., Gibson P.G., McDonald V.M. COPD and its comorbidities: Impact, measurements and mechanisms. *Respirology*. 2015; 20 (8): 1160–1171. DOI: 10.1111/resp.12642.
25. Bannay A., Chaignot C., Blotiere P. et al. The best use of the Charlson comorbidity index with electronic health care database to predict mortality. *Med Care*. 2016; 54 (2): 188–194. DOI: 10.1097/MLR.0000000000000471.
26. Чучалин А.Г., ред. Пульмонология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
27. Feller-Kopman D.J., Reddy C.B., DeCamp M.M. et al. Management of malignant pleural effusions: An official ATS/STS/STR clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (7): 839–849. DOI: 10.1164/rccm.201807-1415ST.
28. Bramley K., DeBiasi E., Puchalski J. Indwelling pleural catheter placement for nonmalignant pleural effusions. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 39 (6): 713–719. DOI: 10.1055/s-0038-1676648.
29. Majid A., Kheir F., Fashjian M. et al. Tunneled pleural catheter placement with and without talc poudrage for treatment of pleural effusions due to congestive heart failure. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (2): 212–216. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-471BC.

Received: October 10, 2019

Информация об авторах / Authors Information

Плаксин Сергей Александрович — д. м. н., профессор кафедры хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и интервенционной кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вagnera» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (342) 276-10-98; e-mail: splaksin@mail.ru (ORCID: 0000-0001-8108-1655)

Sergey A. Plaksin, Doctor of Medicine, Professor, Department of Surgery with a course of cardiovascular surgery and interventional cardiology Academician E.A.Vagner Perm' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (342) 276-10-98; e-mail: splaksin@mail.ru (ORCID: 0000-0001-8108-1655)

Фаршатова Лилия Ильдусовна — к. м. н., ассистент кафедры хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и интервенционной кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вagnera» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (342) 276-10-98; e-mail: farshatovaliliya@mail.ru (ORCID: 0000-0002-4021-8595)

Liliya I. Farshatova, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Surgery with a course of cardiovascular surgery and interventional cardiology Academician E.A.Vagner Perm' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (342) 276-10-98; e-mail: farshatovaliliya@mail.ru (ORCID: 0000-0002-4021-8595)

Ограничения инспираторного потока у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: важность оценки в клинической практике. Заключение Совета экспертов

З.Р.Айсанов^{1, ✉}, В.В.Архипов², С.Н.Авдеев^{3, 4}, В.Н.Антонов⁵, И.В.Демко⁶, А.В.Жестков⁷, К.А.Зыков^{4, 8}, И.В.Лещенко⁹, Л.Б.Постникова¹⁰, А.И.Синопальников², О.Н.Титова¹¹, Е.И.Шмелев¹², Е.А.Шабанов¹³

- ¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1
- ³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Россия, Челябинск, Воровского, 64;
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
- ⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89
- ⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1
- ⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- ¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1
- ¹¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
- ¹² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2
- ¹³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 305041, Россия, Курск, ул. К.Маркса, 3

Резюме

Фармакотерапия больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) проводится с использованием ингаляционных устройств, различающихся между собой конструкцией, принципами работы и способами активации, количеством шагов, необходимых для подготовки устройства к использованию, сопротивлением, которое пациент должен преодолеть при ингаляции, и другими характеристиками. Неоптимальный выбор ингаляционного устройства может оказать влияние на клинический исход заболевания, поэтому в руководствах замена ингалятора рассматривается как альтернатива эскалации терапии при неэффективности лечения. При выборе ингаляционного устройства необходимо учитывать ряд клинических особенностей пациента, в т. ч. его способность вызывать усилие вдоха. Поскольку устройства, способные оценивать силу вдоха при различном сопротивлении, в рутинной клинической практике в Российской Федерации отсутствуют, на основании имеющихся данных членами экспертной группы описаны некоторые клинические особенности, которые могут наблюдаться у лиц с субоптимальным потоком вдоха. Окончательный выбор обеспечивался голосованием по методике панели *Delphi* с учетом мнения каждого эксперта.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, пиковый инспираторный поток, ингаляционные устройства, порошковые ингаляторы, жидкостный ингалятор, техника ингаляции.

Благодарности. Публикация осуществлена при финансовой поддержке ООО «Берингер Ингельхайм». ООО «Берингер Ингельхайм» не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО «Берингер Ингельхайм» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Для цитирования: Айсанов З.Р., Архипов В.В., Авдеев С.Н., Антонов В.Н., Демко И.В., Жестков А.В., Зыков К.А., Лещенко И.В., Постникова Л.Б., Синопальников А.И., Титова О.Н., Шмелев Е.И., Шабанов Е.А. Ограничения инспираторного потока у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: важность оценки в клинической практике. Заключение Совета экспертов. *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 805–811. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-805-811

Suboptimal peak inspiratory flow rate in COPD patients: the importance of assessment in clinical practice. Expert Council Consensus

Zaurbek R. Aisanov^{1,✉}, Vladimir V. Arkhipov², Sergey N. Aydeev^{3,4}, Vladimir N. Antonov⁵, Irina V. Demko⁶, Aleksandr V. Zhestkov⁷, Kirill A. Zykov^{4,8}, Igor V. Leshchenko⁹, Larisa B. Postnikova¹⁰, Aleksandr I. Sinopal'nikov¹⁰, Olga N. Titova¹¹, Evgeniy I. Shmelev¹², Evgeniy A. Shabanov¹³

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

² Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

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

⁴ Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

⁵ South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

⁶ V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

⁷ Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Chapayevskaya 89, Samara, 443099, Russia

⁸ A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia, Moscow: ul. Delegatskaya 20, build. 1, Moscow, 127473, Russia

⁹ Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

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

¹¹ Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. L'va Tolstogo 6–8, St. Petersburg, 197089, Russia

¹² Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

¹³ Kursk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. K.Marksa 3, Kursk, 305041, Russia

Abstract

Pharmacotherapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease is administered through various inhalation devices. The inhalers have different designs, principles of operation and activation methods, the number of steps necessary to prepare the device for use, the resistance that the patient has to overcome with inhalation, and many other characteristics. The suboptimal choice of an inhalation device may affect the clinical outcomes of the disease. Therefore, the guidelines consider replacement of the inhaler to be an alternative to escalation of therapy with treatment failure. When choosing an inhalation device, a number of the patient's clinical features should be considered, including the patient's ability to induce an inspiration effort. Since devices that estimate the force of inspiratory effort at different resistances are not available in Russian Federation for routine clinical practice, the expert group described some clinical features that may be observed in patients with suboptimal inspiratory flow based on the existing data. Their final choice was made by voting according to the Delphi panel method that accounts for the opinion of each expert.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, peak inspiratory flow rate, drug delivery systems, dry-powder inhaler, soft mist inhaler, inhalation technique.

Acknowledgements. The publication has been prepared with the financial support by “Boehringer Ingelheim” LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the position of the “Boehringer Ingelheim” LLC company.

For citation: Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Aydeev S.N., Antonov V.N., Demko I.V., Zhestkov A.V., Zykov K.A., Leshchenko I.V., Postnikova L.B., Sinopal'nikov A.I., Titova O.N., Shmelev E.I., Shabanov E.A. Suboptimal peak inspiratory flow rate in COPD patients: the importance of assessment in clinical practice. Expert Council Consensus. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 805–811 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-805-811

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из самых распространенных бронхо-легочных заболеваний во всем мире. Согласно рекомендациям Глобальной инициативы по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*), фармакотерапия ХОБЛ должна быть индивидуализирована с учетом тяжести симптомов и риска обострений.

Поддерживающая терапия при ХОБЛ осуществляется при помощи ингаляционных устройств, различающихся не только дизайном, принципом работы и способами активации, количеством шагов, необходимых для подготовки устройства к использованию, но и уровнем сопротивления потоку воздуха на вдохе. Назначая ингалятор, врач должен не только оценить способность пациента создавать инспираторное усилие на вдохе, соразмерное сопротивлению конкретного ингалятора, но и рассмотреть

предпочтения и способность пациента использовать различные ингаляционные устройства, а при неэффективности терапии рекомендуется рассмотреть возможность смены ингалятора [1].

По данным ряда исследований показано, что среди больных ХОБЛ довольно часто встречаются лица, у которых поток воздуха при ингаляции существенно ниже уровня, необходимого для того, чтобы правильно выполнить вдох через порошковый ингалятор. Как следствие, эти больные получают недостаточную дозу препаратов, у них отмечаются более частые обострения и госпитализации по сравнению с больными, способными создать поток на вдохе, адекватный сопротивлению ингалятора. Приборы для измерения инспираторного потока во время ингаляции пока еще не зарегистрированы в Российской Федерации, но имеется возможность выявить клинические особенности больных, которым

не подходят ингаляторы, при использовании которых требуется создать высокий инспираторный поток.

В рамках Совета экспертов и последующего голосования по Дельфийской панели поставлена цель — выбрать ряд клинических характеристик больных ХОБЛ, которые могут помочь врачам выявить пациентов с высокой вероятностью недостаточного инспираторного усилия. На основании имеющихся литературных данных отобраны 8 клинических и демографических характеристик, которые в различных исследованиях были статистически значимо связаны с субоптимальным потоком во время ингаляции у больных ХОБЛ. Эти характеристики включены в анкету для Дельфийского опроса членов Совета экспертов.

Эксперты пришли к консенсусному мнению, что наиболее важными демографическими и клиническими характеристиками больных ХОБЛ, указывающих на недостаточную скорость потока на вдохе, являются гиперинфляция легких, тяжесть заболевания, возраст пациента, нейромышечные нарушения, инсульт, неспособность сделать интенсивный вдох, состояние после недавно перенесенного обострения, эмфизематозный фенотип.

Существует несколько типов ингаляционных устройств — жидкостный ингалятор, дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ), дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), небулайзеры [2]. Выбор ингалятора может оказать существенное влияние на доставку лекарственного вещества в дыхательные пути, приверженность и результаты лечения [3, 4]. Одной из важных характеристик при применении ингаляционных устройств является способность пациента создавать оптимальный инспираторный поток для активации ингалятора [2].

Пиковый инспираторный поток (ПИП) — это максимальный поток, создаваемый пациентом во время инспираторного маневра. Он регулярно измеряется без сопротивления во время стандартного исследования функции легких и в литературе обычно обозначается как пиковая скорость выдоха. Однако при вдыхании через ДПИ внутреннее сопротивление влияет на генерируемый инспираторный поток, необходимый для деагломерации лекарственного препарата. В связи с этим для оптимального применения ингаляторов с разным сопротивлением рекомендуются различные уровни ПИП [2, 5, 6]. Если пациент не достигает значений оптимального инспираторного усилия, такое значение считается субоптимальным [2, 6]. Для порошковых ингаляторов с низким и средневысоким сопротивлением оптимальным считается показатель ПИП, равный 50–60 л / мин, для порошковых ингаляторов с высоким сопротивлением — 30 л / мин [6].

Для измерения ПИП и оценки в ходе исследования используется прибор *In-Check DIAL™* (*Clement Clarke International Ltd.*, Великобритания), однако в Российской Федерации он не зарегистрирован. Это устройство с регулируемым циферблатом для имитации сопротивления различных ингаляторов

с возможностью измерять потоки в диапазоне от 15 до 120 л / мин [7].

Субоптимальные величины инспираторного потока имеют клиническое значение для пациентов с ХОБЛ. По данным исследования *C.H.Loh et al.* показано, что субоптимальный ПИП оказывал значительное влияние на клинические исходы у пациентов с ХОБЛ, являясь предиктором повторных госпитализаций. У лиц, способных создать субоптимальный инспираторный поток, также отмечено меньшее количество дней до следующей госпитализации (65,5 дня vs 101 дня; $p = 0,009$) и повторного обращения за медицинской помощью (63,5 дня vs 144 дней; $p = 0,002$) по сравнению с группой пациентов, у которых инспираторный поток был оптимальным [8].

Поскольку возможность инструментального измерения пикового инспираторного потока в Российской Федерации недоступна, экспертами оценены существующие данные о распространенности этого показателя в популяции больных и его связи с рядом клинических характеристик пациентов. Распространенность субоптимального ПИП при ХОБЛ колеблется от 19 до 100 % среди амбулаторных больных и от 32 до 52 % — среди госпитализированных вследствие обострения [2]. Широкий разброс значений распространенности отражает данные, полученные для конкретных ДПИ (включая внутреннее сопротивление — от низкого до высокого), а также могут объясняться различиями между пациентами, включенными в исследование.

В исследовании *H.S.Harb et al.* сопротивление ингаляторов было учтено, при этом распределение пациентов ($n = 80$) с субоптимальным пиковым инспираторным потоком выглядело следующим образом: в 43,75 % случаев — R1, в 67,5 % — R2, в 100 % — R3, в 13,75 % — R4 и в 21,25 % — R5. Уровни R1–R4 включают ПИП с низким и средневысоким сопротивлением, а R5 — с высоким сопротивлением в соответствии со шкалой устройства *In-Check DIAL™*. По другим данным, распространенность несоответствия ПИП сопротивлению назначенного ингалятора среди пациентов с ХОБЛ колеблется в диапазоне 32–77 % [4].

Более низкие показатели ПИП могут наблюдаться у лиц старшего возраста. По данным исследования *G.Sharma et al.* отмечено, что возраст пациентов с субоптимальными значениями ПИП в среднем составлял $66,2 \pm 10,04$ года, а в группе оптимального инспираторного потока этот показатель составил $62,1 \pm 9,41$ года ($p = 0,006$) [9]. В исследовании *L.P.Malmberg et al.* отмечено, что у пациентов низкого роста более высока вероятность сниженного значения ПИП; похожие результаты получены в другом исследовании *D.A.Mahler et al.*, где также выявлена корреляция этого параметра с субоптимальными значениями ПИП [10, 11].

W.Janssens et al. продемонстрировано, что инспираторный поток, измеренный с помощью *In-Check DIAL™*, положительно коррелирует с таковыми значениями, полученными во время спирометрии —

показателями форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и максимального давления на вдохе у пациентов с ХОБЛ в стабильном состоянии [12]. J.N.Seheult *et al.* также обнаружена корреляция значений ПИП, полученных с помощью *In-Check DIAL*TM и спирометрии [13]. При этом показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), по разным данным, слабо или вообще не коррелировал с ПИП [4]. В исследовании C.H.Loh *et al.* также не отмечено значительной линейной корреляции инспираторного потока с показателями ОФВ₁ и ФЖЕЛ. Таким образом, сделан вывод о том, что показатель ОФВ₁ не является надежным спирометрическим суррогатным маркером для субоптимального инспираторного потока у пациентов с ХОБЛ в период обострения, что объясняется различными фазами дыхания и техникой при совершении дыхательных маневров [8]. Однако в исследовании A.G.Duarte *et al.* выявлена значимая корреляция между этими параметрами [14].

В исследование C.H.Loh *et al.* были включены пациенты, госпитализированные по причине обострения ХОБЛ ($n = 123$), число больных с субоптимальным инспираторным потоком при этом составило 52 % [8]. Известно, что функция легких начинает снижаться до появления первых признаков обострения и восстанавливается до значений периода, предшествующего обострению, через 8 нед. после события [15]. Вероятно, это также может служить одной из возможных причин снижения инспираторного потока у пациентов с ХОБЛ при обострении или недавно его перенесших.

L.P.Malmberg *et al.* отмечено, что возраст и пол являлись более важными детерминантами субоптимального инспираторного потока, чем степень обструкции дыхательных путей у больных ХОБЛ [10]. Таким образом, степень нарушения функции легких не может быть использована в качестве единственного параметра при выборе ингаляционного устройства. D.A.Mahler *et al.* обнаружено, что субоптимальный ПИП связан с такими характеристиками, как возраст, женский пол, более низкий рост и сниженная емкость вдоха (ЕВ) у стабильных амбулаторных больных ХОБЛ. Такие характеристики, как пожилой возраст и женский пол были ожидаемыми, т. к. являются предикторами снижения функции легких в целом [11]. Снижение ЕВ, в свою очередь, является маркером гиперинфляции легких, которая отрицательно влияет на силу дыхательных мышц и, следовательно, способность генерировать достаточный инспираторный поток [16].

В исследование W.Janssens *et al.* включены пациенты ($n = 40$) старше 70 лет с ХОБЛ ($n = 26$) и без таковой ($n = 14$). Показано, что у пожилых пациентов способность генерировать достаточный инспираторный поток через ДПИ была снижена независимо от наличия ХОБЛ. У пожилых людей, как известно, сила дыхательных мышц и инспираторного потока снижена из-за самого процесса старения, что может поставить под угрозу адекватное использование ДПИ [12, 17]. В этом же исследовании приведены

доказательства того, что наличие нейромышечных заболеваний способно ослабить силу дыхательной мускулатуры и влияет на показатели ДПИ [12]. Способность пожилых людей генерировать оптимальный инспираторный поток ослаблена также при артрите или кифосколиозе [18].

Важно отметить, что несоответствие инспираторного потока применяемому ингалятору наблюдалось также у 40 % пациентов с ХОБЛ, не обладающих характеристиками, которые обычно связывают с субоптимальным ПИП, такими как недостаточное усилие, пожилой возраст, низкий рост, недостаточное питание и эмфизема [19]. Таким образом, эта проблема может встречаться у разных пациентов с ХОБЛ.

В ходе обсуждения изложенных данных членами Совета экспертов ($n = 13$) выделены 8 клинических характеристик пациентов с ХОБЛ, которые могут быть ассоциированы с субоптимальными пиковым инспираторным потоком. Затем принято решение о проведении голосования для выбора наиболее значимых из них по методу Дельфийской панели с созданием соответствующего опросника. Экспертами оценивалась каждая клиническая характеристика и выбирался один из трех вариантов ответа: «За», «Против» или «Воздержался». Результаты были собраны и проанализированы. В зависимости от процента согласованности (табл. 1) все критерии были разделены на следующие подгруппы: «Высокозначимые» — набрано свыше 65 % голосов «За»; «Значимые» — 55–65 %; «Менее значимые» — < 55 % (табл. 2). Данные параметры оценки были выбраны по аналогии с работой M.Miravittles *et al.*, в которой подобный подход к голосованию и анализу результатов применялся в группе пульмонологов относительно диагностических критериев синдрома перекреста бронхиальной астмы и ХОБЛ [20].

Таблица 1
Клинические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированные с субоптимальными значениями пикового инспираторного потока. Результаты голосования экспертов по методу Дельфийской панели; %

Table 1
Clinical characteristics of patients with COPD associated with suboptimal peak inspiratory flow rate. Experts' voting results using the Delphi method; %

Клиническая характеристика	Согласованность
Сниженные антропометрические данные (рост, конституция)	61,5
Тяжесть заболевания	69,2
Возраст пациента	53,8
Нейромышечные заболевания, инсульт	76,9
Неспособность сделать интенсивный вдох (кахексия, спонтанный пневмоторакс в анамнезе, тяжелая сердечно-сосудистая патология)	84,6
Состояние после недавно перенесенного обострения	61,5
Эмфизематозный фенотип	76,9
Гиперинфляция легких	92,3

Таблица 2

Классификация клинических характеристик пациентов с хронической обструктивной болезнью легких по степени их значимости (оценка в зависимости от процента согласованности)

Table 2

Classification of clinical characteristics of patients with COPD according to the degree of their significance (assessment depending on the percentage of agreement)

«Высокозначимые» (> 65 %)	«Значимые» (55–65 %)	«Менее значимые» (< 55 %)
Гиперинфляция легких	Сниженные антропометрические данные (рост, конституция)	Возраст пациента
Неспособность сделать интенсивный вдох (кахексия, спонтанный пневмоторакс в анамнезе, тяжелая сердечно-сосудистая патология)	Состояние после недавно перенесенного обострения	
Нейромышечные заболевания, инсульт		
Эмфизематозный фенотип		
Тяжесть заболевания		

Заключительные положения по результатам Совета экспертов «Ограничения инспираторного потока у пациентов с ХОБЛ»:

1. Оценка способности пациентов выполнить вдох с усилием, соответствующим сопротивлению ингалятора, является важным условием для правильного выбора ингалятора и эффективной терапии больных ХОБЛ.
2. Согласно доступным на сегодняшний день данным, значимой корреляции между ПИП и ОФВ₁ не отмечено, однако есть корреляция с инспираторным потоком, измеренным при помощи спирометра, и значением ЕВ. Эти параметры можно использовать в качестве оценки потенциального снижения ПИП у пациентов с ХОБЛ.
3. При отсутствии данных объективной оценки инспираторного потока следует опираться на следующие клинические характеристики пациентов с ХОБЛ для определения возможных причин ограничения ПИП:
 - гиперинфляция легких;
 - неспособность сделать интенсивный вдох;
 - нейромышечные нарушения или инсульт в анамнезе;
 - эмфизематозный фенотип;
 - сниженные антропометрические данные (рост, конституция);
 - тяжесть заболевания;
 - состояние после недавно перенесенного обострения;
 - возраст пациента.
4. При подборе терапии ХОБЛ важно учитывать, что при использовании порошковых ингаляторов требуется преодолеть сопротивление устройства и в зависимости от его уровня на вдохе от пациента требуются определенные усилия. При использовании жидкостного ингалятора и небулайзера инспираторного усилия не требуется, т. к. аэрозоль подается автоматически, в связи с этим их можно применять у пациентов с ограничением ПИП.

Закключение

Оценка инспираторного потока у пациентов с ХОБЛ и сопоставление его с уровнем сопротивления инга-

ляторов при подборе терапии важны для достижения высокой легочной депозиции лекарственного препарата. В Российской Федерации отсутствуют данные по распространенности субоптимального инспираторного потока среди больных ХОБЛ, при этом требуется дополнительное изучение. Данные существующих на сегодняшний день исследований свидетельствуют о том, что у пациентов, не способных генерировать инспираторный поток, достаточный для преодоления сопротивления ДПИ, максимальная терапевтическая польза может быть достигнута при применении ингаляторов других типов (жидкостных, небулайзера), при этом они выполняют «медленную и спокойную» ингаляцию, поток на вдохе при которой составляет 15–30 л / мин.

Литература / References

1. 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_WMVP.pdf [Accessed: July 03, 2020].
2. Mahler D.A. The role of inspiratory flow in selection and use of inhaled therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2020; 161: 105857. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.105857.
3. Iwanaga T., Kozuka T., Nakanishi J. et al. Aerosol deposition of inhaled corticosteroids/long-acting β_2 -agonists in the peripheral airways of patients with asthma using functional respiratory imaging, a novel imaging technology. *Pulm. Ther.* 2017; 3: 219–231. DOI: 10.1007/s41030-017-0036-4.
4. Harb H.S., Laz N.I., Rabea H., Abdelrahim M.E.A. Prevalence and predictors of suboptimal peak inspiratory flow rate in COPD patients. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2020; 147: 105298. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105298.
5. Azouz W., Chrystyn H. Clarifying the dilemmas about inhalation techniques for dry powder inhalers: integrating science with clinical practice. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21 (2): 208–213. DOI: 10.4104/pcrj.2012.00010.
6. Ghosh S., Ohar J.A., Drummond M.B. Peak Inspiratory flow rate in chronic obstructive pulmonary disease: Implications for dry powder inhalers. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2017; 30 (6): 381–387. DOI: 10.1089/jamp.2017.1416.
7. Sanders M.J. Guiding inspiratory flow: Development of the in-check DIAL G16, a tool for improving inhaler technique.

- Pulm. Med.* 2017; 2017: 1495867. DOI: 10.1155/2017/1495867.
8. Loh C.H., Peters S.P., Lovings T.M., Ohar J.A. Suboptimal inspiratory flow rates are associated with chronic obstructive pulmonary disease and all-cause readmissions. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (8): 1305–1311. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201611-903OC.
 9. Sharma G., Mahler D.A., Mayorga V.M. et al. Prevalence of Low Peak Inspiratory Flow Rate at Discharge in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation. *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2017; 4 (3): 217–224. DOI: 10.15326/jcopdf.4.3.2017.0183.
 10. Malmberg L.P., Ryttilä P., Happonen P., Haahtela T. Inspiratory flows through dry powder inhaler in chronic obstructive pulmonary disease: age and gender rather than severity matters. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2010; 5: 257–262. DOI: 10.2147/copd.s11474.
 11. Mahler D.A., Waterman L.A., Gifford A.H. Prevalence and COPD phenotype for a suboptimal peak inspiratory flow rate against the simulated resistance of the Diskus® dry powder inhaler. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2013; 26 (3): 174–179. DOI: 10.1089/jamp.2012.0987.
 12. Janssens W., VandenBranden P., Hardeman E. et al. Inspiratory flow rates at different levels of resistance in elderly COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (1): 78–83. DOI: 10.1183/09031936.00024807.
 13. Seheult J.N., Costello S., Tee K.C. et al. Investigating the relationship between peak inspiratory flow rate and volume of inhalation from a Diskus™ Inhaler and baseline spirometric parameters: a cross-sectional study. *SpringerPlus.* 2014; 3: 496. DOI: 10.1186/2193-1801-3-496.
 14. Duarte A.G., Tung L., Zhang W. et al. Spirometry measurement of peak inspiratory flow identifies suboptimal use of dry powder inhalers in ambulatory patients with COPD. *Chronic. Obstr. Pulm. Dis.* 2019; 6 (3): 246–255. DOI: 10.15326/jcopdf.6.3.2018.0163.
 15. Watz H., Tetzlaff K., Magnussen H. et al. Spirometric changes during exacerbations of COPD: a post hoc analysis of the WISDOM trial. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 251. DOI: 10.1186/s12931-018-0944-3.
 16. O'Donnell D.E., Elbehairy A.F., Webb K.A., Neder J.A. The link between reduced inspiratory capacity and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (Suppl. 1): S30–39. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201610-834FR.
 17. Samarghandi A., Ioachimescu O.C., Qayyum R. Association between peak inspiratory flow rate and hand grip muscle strength in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2020; 15 (1): e0227737. DOI: 10.1371/journal.pone.0227737.
 18. Jarvis S., Ind P.W., Shiner R.J. Inhaled therapy in elderly COPD patients; time for re-evaluation? *Age Ageing.* 2007; 36 (2): 213–218. DOI: 10.1093/ageing/af1174.
 19. Ghosh S., Pleasants R.A., Ohar J.A. et al. Prevalence and factors associated with suboptimal peak inspiratory flow rates in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 585–595. DOI: 10.2147/COPD.S195438.
 20. Miravittles M., Alcázar B., Alvarez F. et al. What pulmonologists think about the asthma-COPD overlap syndrome. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 1321–1330. DOI: 10.2147/COPD.S88667.

Поступила 15.10.20
Received: October 15, 2020

Информация об авторах / Author information

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 (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

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 (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

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: arhipov@gmx.us (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>)

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: arhipov@gmx.us (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Антонов Владимир Николаевич — д. м. н., профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru

Vladimir N. Antonov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru

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

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

Жестков Александр Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 260-33-61; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Aleksandr V. Zhestkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 260-33-61; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Зыков Кирилл Алексеевич — д. м. н., профессор Российской академии наук, заместитель директора по научной и инновационной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, заведующий кафедрой факультетской терапии и профес-

сиональной патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 413-61-50; e-mail: kirillaz@inbox.ru

Kirill A. Zykov, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Academic Affairs and Innovation, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Head of Laboratory of Pulmonology, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 413-61-50; e-mail: kirillaz@inbox.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

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

Постникова Лариса Борисовна — д. м. н., профессор кафедры терапии и кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 439-09-43; e-mail: plbreath@mail.ru

Larisa B. Postnikova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Therapy and Cardiology, Privolzhsky Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (831) 439-09-43; e-mail: plbreath@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» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 728-83-69; e-mail: aisyn@list.ru

Aleksandr I. Sinopal'nikov, Doctor of Medicine, Professor, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 728-83-69; e-mail: aisyn@list.ru

Титова Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-40; e-mail: titova-on@mail.ru (ORCID: 0000-0003-4678-3904)

Ol'ga N. Titova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Pulmonology Research Institute, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-40; e-mail: titova-on@mail.ru (ORCID: 0000-0003-4678-3904)

Шмелев Евгений Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1908-5601>)

Evgeny I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Methods of Treatment Department, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1908-5601>)

Шабанов Евгений Александрович — к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней факультета последилового образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (910) 210-76-38; e-mail: dr.evgeniy85@mail.ru

Evgeniy A. Shabanov, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Internal Diseases, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kursk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (910) 210-76-38; e-mail: dr.evgeniy85@mail.ru

Спиолто® Респимат® показан пациентам с ХОБЛ для:

- уменьшения одышки
- улучшения качества жизни
- улучшения переносимости физических нагрузок⁵

Большому количеству
пациентов, чем вы думаете,
требуется

Вдох, который дается легко^{1,2}



СПИОЛТО®
РЕСПИМАТ®
ТИОТРОПИЙ & ОЛОДАТЕРОЛ

Респимат® создает облачко, которое просто вдохнуть³⁻⁵

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

1. Loh CH et al. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(8):1305-1311. 2. Sharma. Chronic Obstr Pulm Dis. 2017;14(3):217-224. 3. Ciciliani AM et al // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 May 26;12:1565-1577. 4. Kimberl vis et al // Health Qual Life Outcomes. 2017;15: 201. 5. Адаптировано из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Спиолто® Респимат®.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Спиолто® Респимат®. Регистрационный номер: ЛП-003164. Торговое название: Спиолто® Респимат®. Международное непатентованное или группировочное наименование: олодатерол + тиотропия бромид. Лекарственная форма: раствор для ингаляций дозированных. Состав: Одна ингаляционная доза содержит: активное вещество: олодатерол – 0,0025 мг (соответственно олодатерола гидрохлорид 0,002736 мг) и тиотропия бромид моногидрат 0,003124 мг). Фармакотерапевтическая группа: Бронхолитическое средство комбинированное (β2-адреномиметик длительного действия + м-холиноблокатор). Показания: Препарат Спиолто® Респимат®, принимаемый один раз в сутки, показан для длительной поддерживающей терапии пациентам с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), хроническим бронхитом, эмфиземой легких, для уменьшения обструкции дыхательных путей и сопутствующей одышки; уменьшения частоты обострений; улучшения переносимости физических нагрузок и качества жизни. Противопоказания: Препарат Спиолто® Респимат® противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к олодатеролу, тиотропию бромиду или к любому компоненту препарата. Препарат Спиолто® Респимат® противопоказан пациентам у которых ранее отмечалась гиперчувствительность к атропину или его производным, например ипратропию и окситропию. Препарат Спиолто® Респимат® не рекомендуется к применению у детей до 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности). С осторожностью: Застойная сердечная недостаточность, гиперплазия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря. Беременность и кормление грудью: Препарат Спиолто® Респимат® не должен применяться у беременных и у кормящих грудью женщин, если только потенциальная польза для матери не превышает потенциальный риск для плода или ребенка. На период применения препарата необходимо прекратить кормление грудью ребенка. Способ применения и дозы: Рекомендуемая терапевтическая доза составляет две ингаляции спрея из ингалятора Респимат® (5 мкг/терапевтическая доза тиотропия бромид и 5 мкг/терапевтическая доза олодатерола) один раз в день, в одно и то же время суток (см. «Инструкции по применению»). Побочное действие: Следует принимать во внимание возможность возникновения нежелательных эффектов, характерных для всего класса β2-адреномиметиков, таких как: аритмия, ишемия миокарда, стенокардия, гипотензия, тремор, головная боль, нервозность, тошнота, мышечные спазмы, усталость, недомогание, гипокалиемия, гипергликемия и метаболический ацидоз. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Условия хранения: При температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Использовать в течение 3 месяцев после первой ингаляции.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
На правах рекламы.

ООО «Берингер Ингельхайм» 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3.
Тел. +7 (495) 544 50 44, факс +7 (495) 544 56 20. www.boehringer-ingenheim.ru

Boehringer
Ingelheim

Первая тройная фиксированная комбинация для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: место в терапии (обзор научных данных)

С.Н.Авдеев^{1,2}, З.Р.Айсанов^{3,✉}, А.В.Емельянов⁴

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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, 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, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин нетрудоспособности и смерти. В работе обсуждаются возможности использования фиксированных тройных комбинаций для базисной терапии ХОБЛ на примере первой зарегистрированной в Российской Федерации тройной комбинации Треледжи Эллипта — классы препаратов и их механизмы действия, клиническая эффективность, а также их влияние не только на риск обострений, функциональные пациент-ориентированные исходы, показатели безопасности, но и снижение риска летального исхода. Рассматриваются подходы к назначению тройных комбинаций для базисной терапии ХОБЛ, рекомендуемые различными национальными и глобальными руководствами и соглашениями.

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

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*).

Для цитирования: Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Емельянов А.В. Первая тройная фиксированная комбинация для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: место в терапии (обзор научных данных). *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 813–821. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-813-821

First triple therapy in one inhaler for COPD patients: treatment approach (scientific data overview)

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Zaurbek R. Aisanov^{3,✉}, Aleksandr V. Emel'yanov⁴

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

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the leading causes of disability and mortality. The paper discusses the role of single inhaler triple therapy in COPD maintenance treatment. Trelegy Ellipta — the first fixed triple combination registered in Russia — is taken as an example. Below we deliberate on classes of components and their mechanism of action, clinical effectiveness, influence on exacerbations' risk, functional and patient-reported outcomes, safety, and mortality reduction. We also discuss the approaches for triple therapy administration to COPD patients recommended by a row of national and global guidelines.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD maintenance treatment, triple therapy, inhaled corticosteroid, triple combinations, COPD exacerbations, Trelegy Ellipta.

Acknowledgements. This publication is supported by GlaxoSmithKline Trading Joint Stock Company, according to the current legislation of Russian Federation and Good Publication Practice standards.

For citation: Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Emel'yanov A.V. First triple therapy in one inhaler for COPD patients: treatment approach (scientific data overview) *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 813–821 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-813-821

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является ведущей причиной смерти среди нозологий респираторной системы и 3-й среди всех причин смерти в мире [1]. При этом обострения ХОБЛ являются ключевыми факторами, которые приводят

к усилению выраженности симптомов болезни, ухудшению функции легких, снижению переносимости физической нагрузки и в конечном итоге способствуют росту летальности [2]. В связи с этим одной из важнейших задач лечения пациентов с ХОБЛ

является снижение риска обострений заболевания. По данным современных отечественных и зарубежных рекомендаций предлагаются различные стратегии ведения пациентов с риском обострений. Одной из опций для поддерживающей терапии, доступных на сегодняшний день, являются тройные фиксированные комбинации.

На сегодняшний день в Российской Федерации доступен первый зарегистрированный в мире трехкомпонентный препарат в форме единого ингалятора, предназначенный для поддерживающей терапии пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, не отвечающих в достаточной степени на терапию комбинациями ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) или ДДБА и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП)¹.

Треледжи Эллипта представляет собой комбинацию 3 компонентов — вилантерола (ВИ) + умеклидиния бромид (УМЕК) + флутиказона фуората (ФФ) — ДДБА, ДДАХП и иГКС в одном ингаляторе (кратность применения — 1 раз в сутки). Зарегистрированная доза ВИ / УМЕК / ФФ составляет 22 + 55 + 92 мкг¹.

В статье рассматриваются подходы к ведению пациентов с выраженными симптомами и риском обострений согласно отечественным и зарубежным рекомендациям по использованию тройной терапии в едином ингаляторе у больных данной категории на примере комбинации ВИ / УМЕК / ФФ; кроме того, обсуждаются результаты клинических исследований тройной фиксированной комбинации Треледжи Эллипта.

Роль тройной ингаляционной терапии хронической обструктивной болезнью легких. Обзор клинических рекомендаций

В современных российских и международных клинических рекомендациях определяются следующие цели лечения пациентов с ХОБЛ² [1, 3, 4]:

- устранение симптомов и улучшение качества жизни (КЖ);
- уменьшение будущих рисков (профилактика обострений);
- замедление прогрессирования заболевания;
- снижение летальности.

Однако в связи с публикацией результатов новых рандомизированных контролируемых исследований подходы к достижению указанных целей продолжают регулярно обсуждаться и подвергаться пересмотру. В настоящем разделе приводятся данные по использованию тройной терапии согласно международным рекомендациям Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*),

Американского торакального общества (*American Thoracic Society — ATS*), Национального института совершенствования здравоохранения (Великобритания) (*UK National Institute for Health and Care Excellence — NICE*), а также алгоритму Российского респираторного общества (РРО).

Рекомендации Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких

Согласно GOLD, тройная ингаляционная терапия иГКС / ДДБА / ДДАХП предназначена прежде всего для базисной терапии ХОБЛ у пациентов с обострениями на фоне применения комбинаций иГКС / ДДБА или ДДБА / ДДАХП, а также у пациентов с выраженными симптомами, сохраняющимися несмотря на назначение иГКС / ДДБА. Таким образом, тройные комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС не применяются в качестве стартовой поддерживающей терапии ХОБЛ.

У пациентов, получающих лечение по поводу ХОБЛ в зависимости от выраженности симптомов / риска обострений (группы А–D), в случае необходимости эскалации терапии, GOLD рекомендуется учитывать ведущий синдром (*treatable traits*), на который следует направить лечение, — симптомы (прежде всего одышку) или обострения. Если в клинической картине преобладают симптомы, следует максимизировать бронходилатацию, а также рассмотреть возможность использования более оптимального устройства доставки ингаляционного препарата. В случае начальной терапии иГКС / ДДБА возможны 2 опции — переход на ДДБА / ДДАХП (при отсутствии эффекта от иГКС и появлении нежелательных явлений — НЯ) или тройную комбинацию ДДБА / ДДАХП / иГКС [1].

В случаях, когда основным синдромом ХОБЛ являются обострения, согласно рекомендациям GOLD возможны несколько направлений эскалации терапии. Это максимизация бронходилатации (переход на двойной бронходилататор у пациентов, получавших ранее монокомпонентный бронхолитический препарат), а также добавление иГКС-содержащего компонента к базисной терапии лицам, у которых содержание эозинофилов периферической крови превышает 100 кл. / мкл. Кроме того, у некурящих в настоящее время больных следует рассмотреть дополнительное назначение азитромицина в иммуномодулирующих дозах, а у лиц с хроническим бронхитом, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) у которых составляет < 50 % — дополнительное применение рофлумиласта (фенотип-специфическая терапия) [1]. Таким образом, в случае выявления синдрома обострений у пациентов с ХОБЛ рекомендуется применение тройной

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Треледжи Эллипта: инструкция по медицинскому применению. РУ ЛП-005809 от 23.09.2019. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5b16a779-e965-4383-bcd8-146536f0b53e&t= [Accessed: May 11, 2020]

² NICE COPD 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]

Таблица 1

Факторы, оказывающие влияние на решение о назначении ингаляционных глюкокортикостероидов (в сочетании с 1 или 2 бронходилататорами длительного действия) больным хронической обструктивной болезнью легких [1]

Table 1

Factors influencing the decision to prescribe inhaled glucocorticosteroids (in combination with one or two long-acting bronchodilators) in patients with COPD [1]

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 обострений ХОБЛ в течение 1 года*	Уровень эозинофилов крови 100–300 кл. / мкл	Содержание эозинофилов крови < 100 кл. / мкл
Содержание 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.

терапии ДДБА / ДДАХП / иГКС при эозинофилии периферической крови > 100 кл. / мкл.

Отдельно в рекомендациях GOLD выделен ряд факторов, определяющих целесообразность назначения иГКС (табл. 1).

Таким образом, согласно рекомендациям GOLD, использование тройной комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС наиболее целесообразно у больных ХОБЛ с обострениями, эозинофилией крови (> 100 кл. / мкл), бронхиальной астмой (БА) в анамнезе или в настоящее время.

Рекомендации Российского респираторного общества

Рекомендации РРО имеют ряд отличий от аналогичных международных документов. Так, алгоритм РРО в качестве инициальной терапии при выраженных симптомах (≥ 10 баллов по оценочному тесту по ХОБЛ – COPD Assessment Test (CAT), ≥ 2 баллов – по модифицированной шкале одышки – Modified Medical Research Council (mMRC)) предполагает назначение двойного бронхолитического препарата. При повторных обострениях на монокомпонентном препарате длительного действия возможно назначение комбинации иГКС / ДДБА, а при сохранении симптомов ХОБЛ – тройной терапии иГКС / ДДБА / ДДАХП. В случаях, когда у пациента сохраняются повторные обострения при терапии двойными бронхолитическими препаратами ДДБА / ДДАХП, следующим шагом рекомендуется использовать тройную ингаляционную терапию, т. е. добавить иГКС к базисной терапии пациентов с эозинофильным типом воспаления, а также при сопутствующем или отмеченном в анамнезе диагнозе БА. Кроме того, рекомендуется уточнить фенотип заболевания и начать фенотип-специфическую терапию [3].

Рекомендации Американского торакального общества

Рекомендации рабочей группы экспертов ATS сформулированы в виде ответов на вопросы, касающихся фармакотерапии ХОБЛ. Так, комментируя вопрос: «Можно ли считать, что у больных ХОБЛ с жалобами на одышку или непереносимость физической нагрузки на фоне двойной терапии ДДБА / ДДАХП трой-

ная терапия с использованием комбинации иГКС / ДДБА / ДДАХП более эффективна и так же безопасна, как двойная терапия ДДБА / ДДАХП?», экспертами предложено использовать тройную терапию иГКС / ДДБА / ДДАХП, а не терапию ДДБА / ДДАХП, при наличии в анамнезе за последний год ≥ 1 обострения, при котором потребовались лечение антибактериальными препаратами или пероральными ГКС, либо госпитализация. Данная рекомендация является условной т. е. подобная тактика лечения применима у > 50 % пациентов, и принимать решение следует совместно с пациентом [4]. При этом на вопрос: «Должна ли терапия больных ХОБЛ с эозинофилией крови включать иГКС в дополнение к бронходилататору длительного действия?» специалисты рабочей группы не высказались «за» или «против» применения иГКС в качестве дополнения к бронходилатации у больных в зависимости от эозинофилии крови, но еще раз выделили группу, которым рекомендованы иГКС, – это пациенты с наличием в анамнезе за последний год ≥ 1 обострения, при котором потребовались лечение антибактериальными препаратами или пероральными ГКС, либо госпитализация [4].

Важный вопрос, на который ответили эксперты ATS: «Можно ли отменять иГКС у больных ХОБЛ, получающих тройную терапию (ДДБА / ДДАХП / иГКС)?». По мнению авторов, возможность отмены иГКС следует рассмотреть через 1 год использования тройной терапии, но только в случае отсутствия обострений заболевания. Отмечено, что данная рекомендация также относится к категории условных [4].

Рекомендации Национального института совершенствования здравоохранения (Великобритания)

В руководстве NICE предложен следующий алгоритм подбора фармакологической терапии больным с ХОБЛ:

- начать лечение стоит с комбинации ДДБА / ДДАХП или ДДБА/иГКС. Двойная бронходилатационная терапия должна назначаться пациентам без признаков БА, при сохраняющихся симп-

томах или обострениях на терапии короткодействующими бронхолитическими препаратами. Начальная терапия иГКС / ДДБА целесообразна при наличии следующих факторов: анамнез БА и / или атопии, высокий уровень эозинофилии крови, выраженная обратимость бронхиальной обструкции²;

- в случае неэффективности двойных комбинаций следует рассмотреть переход на тройную терапию иГКС / ДДАХП / ДДБА, при этом переход возможен как с двойных бронхолитических препаратов, так и комбинации ДДБА с иГКС. Добавление иГКС к двойному бронходилататору целесообразно у пациентов с сохраняющимися обострениями (≥ 2 среднетяжелых или ≥ 1 тяжелое обострение за предшествующий год), либо больным, у которых на фоне терапии сохраняются выраженные симптомы, оказывающие влияние на КЖ вне зависимости от анамнеза обострений. Экспертами NICE рекомендуется проводить пробную терапию иГКС / ДДБА / ДДАХП в течение 3 мес. При улучшении симптомов целесообразно ее дальнейшее продолжение. При этом рекомендуется ежегодно пересматривать необходимость продолжения терапии иГКС². Для пациентов, которые уже получают иГКС в составе терапии иГКС / ДДБА, стоит рассмотреть переход на тройную терапию в случае сохранения симптомов, влияющих на КЖ, или при сохраняющихся обострениях (≥ 2 среднетяжелых или ≥ 1 тяжелое обострение за предшествующий год)².

Таким образом, при назначении тройной терапии руководство NICE предлагает учитывать не только количество и тяжесть обострений, но и влияние симптомов на КЖ².

Использование тройных комбинаций: классы препаратов и механизмы действия

Ингаляционные лекарственные средства, зарегистрированные для поддерживающего лечения ХОБЛ, включают препараты 3 классов — ДДАХП, ДДБА и иГКС. При этом повсеместно используются комбинированные ингаляционные препараты — двойные бронходилататоры ДДАХП / ДДБА, а также иГКС / ДДБА. В настоящее время разработаны тройные комбинированные препараты, содержащие иГКС / ДДБА / ДДАХП, в т. ч. зарегистрированный в России ВИ / УМЕК / ФФ (Треледжи), доступный в ингаляторе Эллипта (табл. 2).

Первая и единственная в настоящее время зарегистрированная в РФ фиксированная комбинация для тройной терапии Треледжи Эллипта содержит ДДБА (ВИ), ДДАХП (УМЕК) и иГКС (ФФ)¹. Молекулы, входящие в состав комбинированного препарата Треледжи Эллипта, обладают 24-часовой эффективностью, поэтому он применяется 1 раз в сутки [5]. Отмечено, что препараты с возможностью однократного использования в течение 1 суток делают лечение более удобным для пациента и дополнительно улучшают его приверженность терапии [6].

Таблица 2
Комбинированные препараты для лечения ХОБЛ
Table 2
Drug combinations for COPD treatment

иГКС / ДДБА
Флутиказона фуруат / вилантерол
Флутиказона пропионат / салметерол
Беклометазона дипропионат / формотерол
Будесонид / формотерол
ДДАХП / ДДБА
Умеклидиния бромид / вилантерол
Аклидиния бромид / формотерол
Гликопирроний / индакатерол
Тиотропия бромид / олодатерол
иГКС / ДДБА / ДДАХП
Флутиказона фуруат / вилантерол / умеклидиния бромид
Беклометазона дипропионат / формотерол / гликопирроний*

Примечание: иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП — длительно действующие антихолинергические препараты * — в Российской Федерации не зарегистрирован.
Note: *, Not registered in the Russian Federation.

УМЕК — высокоаффинный антихолинергический препарат длительного действия, продемонстрировавший свою эффективность в моделях на животных *in vitro* и *in vivo* [7, 8], а также в клинических исследованиях [7, 9, 10]. По данным доклинических исследований *in vitro*, УМЕК продемонстрирована высокая аффинность в отношении М-холинорецепторов дыхательных путей и значимый бронходилатирующий эффект в течение > 24 ч [7, 8].

По результатам 12-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования у пациентов с ХОБЛ от умеренной до крайне тяжелой степени, при терапии УМЕК в дозах 62,5 и 125 мкг значительно увеличивался показатель конечного (или предбронходилатационного) ОФВ₁ (измеренного в конце 24-часового периода дозирования перед приемом очередной ингаляции препарата) на 84-й день терапии по сравнению с плацебо. На фоне применения УМЕК также наблюдалось уменьшение одышки и улучшение КЖ по шкале опросника госпиталя Святого Георгия (*The Saint George Respiratory Questionnaire* — SGRQ) без увеличения частоты развития НЯ [9]. Особый интерес представляют прямые сравнительные исследования лекарственных препаратов. Так, проведено рандомизированное двойное слепое сравнение УМЕК и тиотропия бромида ($n = 1\ 017$). Оказалось, что на 85-й день лечения конечный ОФВ₁ был достоверно выше у пациентов, получавших терапию УМЕК по сравнению с тиотропием как в группе лечения *per protocol* (разница — 59 мл; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 29–88; $p < 0,001$), так и в группе *intention-to-treat* (ИТТ) (53 мл; 95%-ный ДИ — 25–81; $p < 0,001$) [11].

ДДБА с 24-часовой активностью (ВИ) разработан для применения в комбинации с ФФ или УМЕК для лечения пациентов с БА и ХОБЛ. В доклинических исследованиях ВИ характеризовался достоверно более быстрым началом действия, чем салметерол,

а также более длительным действием, чем салметерол и формотерол [12, 13], что указывает на возможность его применения 1 раз в сутки¹ [13].

Обоснование применения иГКС у пациентов с ХОБЛ связано с их противовоспалительным действием. Необходимо отметить, что нейтрофильное воспаление может быть более резистентно к действию ГКС [14]. Напротив, у пациентов с более высокой эозинофилией периферической крови при приеме иГКС в виде комбинации с бронхолитическим препаратом могут эффективно улучшаться клинические исходы, особенно с точки зрения снижения риска среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ [15, 16].

Отмечены наиболее высокое сродство ФФ к ГКС-рецепторам и максимальная липофильность по сравнению с другими зарегистрированными молекулами того же класса, что обеспечивает большую тканевую аффинность, выраженную противовоспалительную активность и длительность действия. Время нахождения в ядре клетки до 30 ч позволяет назначать препарат 1 раз в сутки [17, 18].

Отмечено, что у больных ХОБЛ низкая приверженность терапии встречается часто и считается одной из важнейших причин плохого ответа на лечение [1], что оказывает влияние на клинические исходы заболевания (частоту госпитализаций, летальность, КЖ) [19]. В ретроспективном исследовании, включавшем > 55 тыс. больных ХОБЛ, приверженность терапии отчетливо коррелировала с количеством необходимых ингаляций в сутки и была наиболее высокой при однократном применении лекарственных средств [6]. Таким образом, можно предполагать, что комбинированный ингаляционный препарат Треледжи Эллипта позволит добиться большей приверженности терапии у больных ХОБЛ.

Исследования эффективности тройной фиксированной комбинации флутиказона фураат / вилантерол / умеклидиний у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Эффективность тройной терапии ВИ / УМЕК / ФФ в форме 2 отдельных дозированных порошковых ингаляторов оценивалась в двух 12-недельных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследованиях (727 и 730 участников соответственно) [20]. Пациенты с ХОБЛ были рандомизированы в соотношении 1 : 1 : 1 для получения 1 раз в сутки УМЕК в дозе 62,5 мкг, УМЕК в дозе 125 мкг или плацебо в дополнение к открытому применению ВИ / ФФ во всех 3 группах (100 / 25 мкг). В обоих исследованиях при применении ВИ / ФФ / УМЕК (62,5 и 125 мкг) по сравнению только с ВИ / ФФ наблюдалось значимое улучшение конечного ОФВ₁ в диапазоне 0,111–0,128 л ($p < 0,001$) на 85-й день терапии. Средневзвешенный ОФВ₁, оцениваемый на протяжении 0–6 ч после ингаляции препаратов, также был достоверно выше при применении тройной терапии (0,135–0,153 л; $p < 0,001$). В обоих исследованиях профили безопасности в группах лечения были схожими, НЯ со стороны сердечно-

сосудистой системы составили от 1 до 3 %, частота пневмоний – 0–1 % [20].

Ключевыми исследованиями, в которых подтверждены преимущества использования ВИ / УМЕК / ФФ перед комбинациями ДДАХП / ДДБА и иГКС / ДДБА у пациентов с риском обострений, являются FULFIL и IMPACT.

FULFIL (*Lung Function and quality of Life assessment in COPD with closed trIpLe therapy* – Оценка функции легких и КЖ при хронической обструктивной болезни легких с использованием фиксированной тройной комбинации) явилось первым исследованием, в котором сравнивалась тройная фиксированная комбинация в едином ингаляторе для ежедневного однократного применения (иГКС / ДДБА / ДДАХП) с терапией иГКС / ДДБА двукратного применения в сутки у пациентов с симптомами ХОБЛ и риском обострений. Препаратом для сравнения выбрана комбинация будесонид (БУД) / формотерол (ФОРМ) как одна из наиболее часто назначаемых комбинаций при ХОБЛ. Таким образом, в исследовании представлена сравнительная информация о различиях не только между классами терапии, но и между различными молекулами с разными режимами дозирования. Трехкомпонентная фармакологическая терапия, назначаемая ежедневно 1 раз в день, сравнивалась со стандартной терапией иГКС / ДДБА, при этом 2-недельный вводный период позволял пациентам продолжить ранее назначенную поддерживающую терапию до момента рандомизации, чтобы имитировать реальные сценарии переключения в клинической практике. Основным лечебный период при проведении исследования FULFIL продолжался 24 нед., на протяжении которых 911 пациентов получали терапию ВИ / УМЕК / ФФ 1 раз в сутки через ингалятор Эллипта, а 899 – БУД / ФОРМ 2 раза в сутки через ингалятор Турбухалер. Кроме того, первые пациенты ($n = 430$), включенные в исследование и давшие согласие на более длительное участие в нем, продолжали получать терапию в течение 52 нед. (популяция продленного лечения) [21].

Первичная конечная точка исследования FULFIL была комбинированной и определялась динамикой показателя конечного ОФВ₁ от исходного уровня, а также изменением КЖ по шкале SGRQ от начального значения [21]. По результатам исследования показано, что при терапии ВИ / УМЕК / ФФ клинически значимо улучшался конечный ОФВ₁ по сравнению с базальным уровнем во всех временных точках 24-недельного периода лечения. На 24-й неделе среднее увеличение конечного ОФВ₁ по сравнению с исходным уровнем составило 142 мл (95%-ный ДИ – 126–158 мл) для ВИ / УМЕК / ФФ и –29 мл (95%-ный ДИ – (–46) – (–13 мл)) – для БУД / ФОРМ, разница между 2 ветвями терапии была статистически значимой и достигла 171 мл (95%-ный ДИ – 148–194; $p < 0,001$) [22]. При оценке КЖ по шкале SGRQ продемонстрирован положительный эффект от использования обоих вариантов терапии, однако выявлено статистически достовер-

ное преимущество ВИ / УМЕК / ФФ перед БУД / ФОРМ (–2,2 единицы; 95%-ный ДИ – (–3,5) – (–1,0); $p < 0,001$) [21].

Важно отметить, что среднегодовая частота среднетяжелых и тяжелых обострений в популяции основного исследования была на 35 % ниже в группе тройной терапии и составила 0,22 vs 0,34 в группах ВИ / УМЕК / ФФ и БУД / ФОРМ соответственно, при этом снижение числа обострений при приеме ВИ / УМЕК / ФФ было статистически значимым (95%-ный ДИ – 14–51 %; $p = 0,002$) [22]. В группе продленной терапии эта тенденция сохранилась и разница между группами достигла 44 %, составив 0,20 обострения в год для ВИ / УМЕК / ФФ и 0,36 – для БУД / ФОРМ (95%-ный ДИ – 15–63 %; $p = 0,006$) [21].

Оба режима терапии были сопоставимы по профилю безопасности. Так, частота серьезных НЯ (СНЯ) в популяции ИТТ составила 5,4 и 5,7 % для ВИ / УМЕК / ФФ и БУД / ФОРМ соответственно, а наиболее частыми СНЯ во время лечения были обострения ХОБЛ (1,3 и 2,3 %) и пневмонии (1,0 и 0,3 %) [22]. У пациентов популяции продленного лечения среднегодовая частота пневмонии как НЯ особого интереса составила 1,9 и 1,8 % в группах ВИ / УМЕК / ФФ и БУД / ФОРМ соответственно [21].

Таким образом, по результатам исследования FULFIL продемонстрированы клинические преимущества тройной терапии ВИ / УМЕК / ФФ по влиянию на функцию легких и связанное со здоровьем КЖ, а также на риск развития обострений у пациентов с ХОБЛ с симптомами и риском обострений. При тройной терапии в едином ингаляторе, применяемой 1 раз в день, обеспечивается простой вариант дозирования, при этом может снизиться вероятность ошибок в случае длительного поддерживающего лечения.

Следующей задачей явилось более подробное изучение влияния тройной терапии на риск обострений у больных ХОБЛ с симптомами и анамнезом обострений. Для ее решения спланировано и проведено международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое 52-недельное исследование IMPACT (*InforMing the PAtHway of COPD Treatment* – Информирование о путях лечения ХОБЛ). В этом масштабном проекте принимали участие больные из клинических центров 37 стран мира, в т. ч. российские пациенты ($n = 325$). Основной целью исследования являлась оценка влияния ВИ / УМЕК / ФФ на частоту среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ в сравнении с режимами двойной поддерживающей терапии ХОБЛ (ВИ / УМЕК и ВИ / ФФ).

В исследование включены пациенты с симптомами ХОБЛ и анамнезом обострений (при показателях ОФВ_1 50–80 %_{долж.} – ≥ 2 среднетяжелых или ≥ 1 тяжелое обострение, а при показателях $\text{ОФВ}_1 < 50$ % – ≥ 1 среднетяжелое / тяжелое обострение за предшествующие 12 мес.). Вводный период, во время которого применялась базисная терапия ХОБЛ, назначенная пациентам до включения в исследование, составлял 2 нед. [22]. Всего в исследование включе-

ны 10 355 пациентов, из которых 4 151 получал ВИ / УМЕК / ФФ, 4 134 – ВИ / ФФ, 2 070 – ВИ / УМЕК.

Первичная конечная точка исследования была достигнута: частота среднетяжелых или тяжелых обострений при использовании комбинации ВИ / УМЕК / ФФ была на 15 % ниже таковой при применении ВИ / ФФ и на 25 % ниже в сравнении с группой ВИ / УМЕК. Так, частота умеренных или тяжелых обострений в группе тройной терапии составила 0,91 в год по сравнению с 1,07 в год среди получавших ВИ / ФФ (отношение частот (ОЧ) – 0,85; 95%-ный ДИ – 0,80–0,90; разница – 15 %; $p < 0,001$) и 1,21 в год – ВИ / УМЕК (ОЧ – 0,75; 95%-ный ДИ – 0,70–0,81; разница – 25 %; $p < 0,001$). Важно отметить также, что число тяжелых обострений, при которых требуется госпитализация, на фоне терапии ВИ / УМЕК / ФФ снизилось на 34 % по сравнению с режимом применения двойного бронходилататора ВИ / УМЕК ($p < 0,001$). Так, 1-годовая частота тяжелых обострений во время лечения составила 0,13 среди пациентов, получавших тройную терапию; 0,15 – ВИ / ФФ (ОЧ – 0,87; 95%-ный ДИ – 0,76–1,01; разница – 13 %; $p = 0,06$), и 0,19 – ВИ / УМЕК (ОЧ – 0,66; 95%-ный ДИ – 0,56–0,78; $p < 0,001$) [23].

В последние годы активно обсуждаются данные о влиянии эозинофилии периферической крови на эффективность ИГКС-содержащей терапии при ХОБЛ. В исследовании IMPACT проводился проспективный анализ частоты обострений в группах в зависимости от количества эозинофильных лейкоцитов периферической крови. С этой целью в начале исследования осуществлялась стратификация пациентов в группы с более низкой (< 150 кл. / мкл, страта 1) и более высокой (> 150 кл. / мкл, страта 2) эозинофилией. Важно отметить, что снижение среднегодовой частоты среднетяжелых / тяжелых обострений на тройной терапии по сравнению с препаратами сравнения наблюдалось в обеих стратах, т. е. вне зависимости от уровня эозинофилов, хотя более выраженный эффект ожидаемо отмечен при более высокой эозинофилии (страта 2). Так, среди пациентов этой группы 1-годовая частота умеренных или тяжелых обострений составляла 0,95 (95%-ный ДИ – 0,90–1,01) на тройной терапии, 1,08 (95%-ный ДИ – 1,02–1,14) – на терапии ВИ / ФФ и 1,39 (95%-ный ДИ – 1,29–1,51) – при двойной бронходилатации ВИ / УМЕК. Среди пациентов страты 1 аналогичный показатель составил 0,85 (95%-ный ДИ – 0,80–0,91) при приеме ВИ / УМЕК / ФФ, 1,06 (95%-ный ДИ – 0,99–1,14) – ВИ / ФФ и 0,97 (95%-ный ДИ – 0,88–1,07) – ВИ / УМЕК [23].

По ряду других вторичных конечных точек исследования IMPACT также продемонстрировано достоверное преимущество тройной терапии ВИ / УМЕК / ФФ.

Так, при анализе спирометрических показателей определено, что изменение от исходного значения конечного ОФВ_1 на 52-й неделе в группе ВИ / УМЕК / ФФ было на 97 мл больше, чем в группе ВИ / ФФ (95%-ный ДИ – 85–109; $p < 0,001$) и на 54 мл больше по сравнению с ВИ / УМЕК (95%-ный

ДИ — 39–69; $p < 0,001$) [24]. В группе ВИ / УМЕК / ФФ отмечено достоверно более выраженное улучшение КЖ больных ХОБЛ. Различия с обоими препаратами сравнения по сумме баллов SGRQ составило –1,8 балла ($p < 0,001$ в обоих случаях). При анализе продолжительности периода до 1-го средне-тяжелого или тяжелого обострения ХОБЛ подтверждено, что на фоне терапии ВИ / УМЕК / ФФ отмечен статистически значимо более низкий риск обострений как по сравнению с ВИ / ФФ (ОР — 0,85; 95%-ный ДИ — 0,80–0,91; $p < 0,001$), так и по сравнению с ВИ / УМЕК (ОР — 0,84; 95%-ный ДИ — 0,78–0,91; $p < 0,001$) [23].

Профиль безопасности комбинации ВИ / УМЕК / ФФ в 1 ингаляторе соответствовал таковому ее отдельных компонентов. Серьезные НЯ, расцененные как связанные с терапией, регистрировались с частотой 2, 1 и 1 % соответственно. Частота пневмоний при их оценке как НЯ особого интереса составила 8, 7 и 5 % в группах ВИ / УМЕК / ФФ, ВИ / ФФ и ВИ / УМЕК соответственно. Частота пневмоний как серьезных НЯ составила 4, 4 и 3 % в группах ВИ / УМЕК / ФФ, ВИ / ФФ и ВИ / УМЕК соответственно. Увеличение частоты пневмоний в обеих иГКС-содержащих группах было ожидаемым результатом и соответствовало литературным данным о класс-специфическом эффекте иГКС-содержащей терапии при ХОБЛ [23].

В исследовании IMPACT проводился проспективный анализ частоты летальных исходов в изучаемых терапевтических группах. Продемонстрированы достоверные и потенциально клинически значимые различия в уровне летальности при сравнении иГКС-содержащего режима терапии с режимом применения двойного бронходилататора. В группе ВИ / УМЕК / ФФ частота летальных исходов составила 50 (1,20 %) из 4 151 случая, в группе ВИ / ФФ — 49 (1,19 %) из 4 134, в то время как среди пациентов, получающих ВИ / УМЕК, частота летальных исходов была выше — 39 (1,88 %) из 2 070. ОР летального исхода по любой причине между группами ВИ / УМЕК / ФФ и ВИ / УМЕК составил 0,58 (95%-ный ДИ — 0,38–0,88; $p = 0,01$) [23, 24].

Впоследствии для более полного анализа летальности были собраны дополнительные *post-hoc*-данные о жизненном статусе 99,6 % от общей выборки всех рандомизированных пациентов (10 355 субъектов ИТТ-популяции «в соответствии с назначенным лечением») через 52 нед. после рандомизации. При этом дополнительно установлено 27 случаев смерти (9 — среди больных, получавших ВИ / УМЕК / ФФ; 12 — ВИ / ФФ; 6 — ВИ / УМЕК). В общей сложности частота летальных исходов среди пациентов, рандомизированных в группу ВИ / УМЕК / ФФ, составила 98 (2,36 %) случаев из 4 151, 109 (2,64 %) из 4 134 — среди лиц группы ВИ / ФФ и 66 (3,19 %) из 2 070 — группы ВИ / УМЕК. Для режима терапии ВИ / УМЕК / ФФ ОР летального исхода по любой причине составил 0,72 (95%-ный ДИ — 0,53–0,99; $p = 0,042$) при сравнении с режимом ВИ / УМЕК и 0,89 (95%-ный ДИ — 0,67–1,16; $p = 0,387$) — с ВИ / ФФ [24].

По данным независимой экспертизы непосредственных причин летальных исходов подтверждены более низкие показатели частоты смерти от сердечно-сосудистых и респираторных событий, а также смерти, связанной непосредственно с ХОБЛ, для пациентов, рандомизированных в группы иГКС-содержащей терапии, по сравнению с получавшими двойной бронходилататор. Сходные результаты наблюдались при включении в рассмотрение дополнительных *post-hoc*-данных [23, 24].

Ограничением исследования IMPACT явилась его продолжительность — всего 52 нед. Однако даже при таком ограниченном периоде наблюдения продемонстрированы различия в уровне летальности, вероятно, за счет высокого риска этого события в изучаемой группе больных ХОБЛ с выраженными симптомами и анамнезом обострений. К сильным сторонам исследования IMPACT относится большой объем выборки, а также наличие существенной информации о дальнейшем наблюдении абсолютно-го большинства из них — 99,6 %. Еще одним важным положительным результатом исследования является проведение оценки уровня летальности как в период терапии (*on treatment* — в период получения назначенной терапии), так и в практически полной выборке ИТТ с учетом данных, полученных после выбывания из исследования (*on / of treatment* — во время и после окончания терапии). Данные, полученные в период терапии (*on treatment*), являются клинически значимыми, поскольку демонстрируют прогнозируемые исходы, связанные с применением разных вариантов поддерживающей терапии ХОБЛ, а результаты оценки общей летальности *on / of treatment* являются важными для понимания стратегии применения препаратов базисной терапии ХОБЛ разных классов [23, 24].

Заключение

В соответствии с международными и национальными руководствами по лечению ХОБЛ тройная ингаляционная терапия может применяться у пациентов с выраженными клиническими проявлениями и риском обострений заболевания. У больных этой категории тройная терапия с использованием одного ингалятора, содержащего ВИ / УМЕК / ФФ (Теледжи Эллипта) представляет удобной стратегией поддерживающего медикаментозного лечения ХОБЛ, при котором снижается риск обострений заболевания, отмечается эффективное влияние на функциональные параметры, пациент-ориентированные конечные точки и улучшается выживаемость.

Литература / References

1. 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].

2. Antoniu S.A., Carone M. Hospitalizations for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and their impact on disease and subsequent morbidity and mortality. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2013; 13 (2): 187–189. DOI: 10.1586/erp.13.9.
3. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. 2018. Доступно на: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Дата обращения: 21.10.19]. / Russian Respiratory Society. Clinical guidelines. [Chronic obstructive pulmonary disease]. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Accessed: December 21, 2019] (in Russian).
4. Nici L., Mammen M.J., Charbek E. et al. Pharmacologic management of chronic obstructive pulmonary disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (9): e56–69. DOI: 10.1164/rccm.202003-0625ST.
5. Belmonte K.E. Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2 (4): 297–304; discussion 311–312. DOI: 10.1513/pats.200504-043SR.
6. Toy E.L., Beaulieu N.U., McHale J.M. et al. Treatment of COPD: Relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir. Med.* 2011; 105 (3): 435–441. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.09.006.
7. Babu K.S., Morjaria J.B. Umeclidinium in chronic obstructive pulmonary disease: latest evidence and place in therapy. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2017; 8 (4-5): 81–91. DOI: 10.1177/2040622317700822.
8. Salmon M., Luttmann M.A., Foley J.J. et al. Pharmacological characterization of GSK573719 (umeclidinium): a novel, long-acting, inhaled antagonist of the muscarinic cholinergic receptors for treatment of pulmonary diseases. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2013; 345 (2): 260–270. DOI: 10.1124/jpet.112.20051.
9. Trivedi R., Richard N., Mehta R., Church A. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (1): 72–81. DOI: 10.1183/09031936.00033213.
10. Pleasants R.A., Wang T., Gao J. et al. Inhaled umeclidinium in COPD patients: a review and meta-analysis. *Drugs.* 2016; 76 (3): 343–361. DOI: 10.1007/s40265-015-0532-5.
11. Feldman G., Maltais F., Khindri S. et al. A randomized, blinded study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium 62.5 µg compared with tiotropium 18 µg in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11 (1): 719–730. DOI: 10.2147/COPD.S102494.
12. Malerba M., Nardin M., Santini G. et al. Single-inhaler triple therapy utilizing the once-daily combination of fluticasone furoate, umeclidinium and vilanterol in the management of COPD: the current evidence base and future prospects. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12: 1753466618760779. DOI: 10.1177/1753466618760779.
13. Hanania N.A., Feldman G., Zachgo W. et al. The efficacy and safety of the novel long-acting β₂ agonist vilanterol in patients with COPD: a randomised placebo-controlled trial. *Chest.* 2012; 142 (1): 119–127. DOI: 10.1378/chest.11-2231.
14. Jiang Z., Zhu L. Update on molecular mechanisms of corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2016; 37: 1–8. DOI: 10.1016/j.pupt.2016.01.002.
15. Pascoe S., Locantore N., Dransfield M.T. et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (6): 435–442. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00106-X.
16. Pavord I.D., Lettis S., Locantore N. et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β₂ agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016; 71 (2): 118–125. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207021.
17. Daley-Yates P.T. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015; 80 (3): 372–380. DOI: 10.1111/bcp.12637.
18. Rossios C., To Y., To M. et al. Long-acting fluticasone furoate has a superior pharmacological profile to fluticasone propionate in human respiratory cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2011; 670 (1): 244–251. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.08.022.
19. van Boven J.F.M., Chavannes N.H., van der Molen T. et al. Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: a systematic review. *Respir. Med.* 2014; 108 (1): 103–113. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.08.044.
20. Siler T.M., Kerwin E., Sousa A.R. et al. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive pulmonary disease: results of two randomised studies. *Respir. Med.* 2015; 109 (9): 1155–1163. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.06.006.
21. 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.
22. Pascoe S.J., Lipson D.A., Locantore N. et al. A phase III randomised controlled trial of single-dose triple therapy in COPD: the IMPACT protocol. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (2): 320–330. DOI: 10.1183/13993003.02165-2015.
23. 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.
24. Lipson D.A., Crim C., Criner G.J. et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (12): 1508–1516. DOI: 10.1164/rccm.201911-2207OC.

Поступила 29.09.20
Received: September 29, 2020

Информация об авторах / Author information

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-биоло-

гического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Айсанов Заурбек Рамазанович — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного 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 (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

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 (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Емельянов Александр Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (901) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: [0000-0002-8574-6869](https://orcid.org/0000-0002-8574-6869))

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 (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

Болезнь-модифицирующая терапия бронхиальной астмы: место омализумаба

Г.А.Новик¹, С.Н.Авдеев², Ю.В.Соловкина³, ✉

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

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

³ Общество с ограниченной ответственностью «Новартис Фарма»: 125315, Россия, Москва, Ленинградский пр-т, 72, корп. 3

Резюме

В последние годы в терапии хронических заболеваний наблюдается смена парадигмы лечения со смещением фокуса с симптом-ориентированного подхода на болезнь-модифицирующий. Бронхиальная астма (БА), которая относится к группе хронических заболеваний, не стала исключением. В настоящее время общепринятый подход к дихотомической классификации терапии БА на препараты для профилактики обострений и облегчения симптомов не позволяют отразить их болезнь-модифицирующий потенциал. Понятие «болезнь-модифицирующая терапия БА» может рассматриваться не только с позиции влияния на ремоделирование дыхательных путей (ДП), но и как возможность модифицировать естественное течение БА. Среди биологической терапии наиболее изучено болезнь-модифицирующее действие омализумаба. Некоторые исследования применения меполизумаба и бенрализумаба направлены на оценку их влияния на ремоделирование ДП. Дальнейшее изучение вопроса болезнь-модифицирующей терапии поможет получить более полное видение ее потенциала в ведении пациентов с БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, болезнь-модифицирующая терапия, ремоделирование, омализумаб.

Конфликт интересов. Ю.В.Соловкина является старшим медицинским советником Общества с ограниченной ответственностью «Новартис Фарма».

Публикация подготовлена при информационной поддержке ООО «Новартис Фарма».

Для цитирования: Новик Г.А., Авдеев С.Н., Соловкина Ю.В. Болезнь-модифицирующая терапия бронхиальной астмы: место омализумаба. *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 822–830. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-822-830

Disease-modifying treatment of asthma: role of omalizumab

Gennadiy A. Novik¹, Sergey N. Avdeev², Yuliya V. Solovkina³, ✉

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Litovskaya 2, St. Petersburg, 194100, Russia

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

³ “Novartis Pharma” Limited Liability Company: 72/3 Leningradskiy pr., 125315, Moscow, Russia

Abstract

In the past years, we have seen a paradigm shift from symptomatic to disease-modifying approach to the treatment of chronic diseases. The treatment of asthma, which is a chronic disease, is no exception to this shift. Although the available therapies for asthma have been traditionally identified as either “controllers” or “relievers”, this dichotomous classification does not address the therapeutic potential to modify the underlying disease. The disease-modifying therapy for asthma can be defined either as airway remodeling or as modifying the disease’s natural course. Among the biological therapies, the disease-modifying effect of omalizumab was studied most comprehensively. Some studies of other biological therapies for severe asthma (mepolizumab, benralizumab) also addressed the airway remodeling effect. A further study of the disease-modifying therapy should help gain a deeper understanding of its potential in managing asthma.

Key words: asthma; disease-modifying treatment; airway remodeling; omalizumab.

Conflict of interests. Yuliya V. Solovkina is a Senior Medical Adviser in Novartis Pharma Limited Liability Company.

The publication was created with the informational support of Novartis Pharma Limited Liability Company.

For citation: Novik G.A., Avdeev S.N., Solovkina Yu.V. Disease-modifying treatment of asthma: role of omalizumab. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 822–830 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-822-830

Бронхиальная астма (БА) — гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей (ДП), наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, варьирующих по времени и интенсивности и проявляющихся вместе с вариабельной обструкцией ДП. В разных странах БА страдают от 1 до 18 % лиц общей популяции [1].

В терапии хронических заболеваний наметилась смена парадигмы терапии пациентов с хроническими

заболеваниями с симптом-ориентированной на болезнь-модифицирующую [2]. БА как такое же хроническое заболевание также представляет интерес для поиска и разработки препаратов, модифицирующих ее течение.

Согласно определению Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society*, ERS), болезнь-модифицирующая терапия БА — это терапия, которая направлена на структурные изменения ДП (ремоделирование) [3]. Рабочая группа Нацио-

нального института сердца, легких и крови США (*National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI*) рассматривает болезнь-модифицирующую терапию как вмешательство, направленное на фундаментальные механизмы патогенеза БА и / или патологические изменения ДП. В долгосрочной перспективе болезнь-модифицирующая терапия должна достичь конечной цели — профилактики и даже излечения от БА [4]. Первичная профилактика БА предполагает выявление детей с высоким риском развития БА и проведение мероприятий, позволяющих предотвратить появление БА у них; вторичная профилактика направлена на модификацию естественного течения заболевания, предотвращение симптомов, обострений и фиксированной обструкции ДП [4, 5].

Таким образом, болезнь-модифицирующую терапию БА можно рассмотреть с позиции двух значимых подходов — оказывающую влияние на структурные изменения ДП (ремоделирование), и терапию, модифицирующую естественное течение заболевания.

Ремоделирование дыхательных путей при бронхиальной астме

Ремоделирование ДП при БА — это состояние, характеризующееся устойчивым изменением их структуры, связанное с нарушением состава, организации и функций структурных клеток и повышенным отложением компонентов экстрацеллюлярного матрикса [6]. Структурные изменения бронхов включают нарушение целостности эпителия и хрящевой ткани, утолщение базальной мембраны, субэпителиальный фиброз, гипертрофию бокаловидных клеток и гиперплазию слизистых желез, увеличение массы гладких мышц, ангиогенез [7, 8].

Повреждение эпителия ДП характеризуется слущиванием эпителия, деструкцией эпителиальных клеток, гиперплазией бокаловидных клеток, при этом степень потери / реорганизации эпителия связана с развитием БА и нарастанием степени ее тяжести [7].

Субэпителиальный фиброз отмечается у пациентов с БА разной степени тяжести и протекает в *lamina reticularis* сразу под базальной мембраной, приводя к утолщению ретикулярной базальной мембраны (РБМ) [9]. Фиброз является результатом повышенной депозиции и снижения деградации белков экстрацеллюлярного матрикса [7].

Гладкомышечные клетки (ГМК) — критически важные структурные элементы, отвечающие за тонус бронхов. У пациентов с БА масса ГМК может быть увеличена за счет скоординированного увеличения размеров (гипертрофии) и числа (гиперплазии) клеток в бронхах. ГМК активно участвуют в процессе воспаления и ремоделирования бронхов, являясь источником провоспалительных цитокинов, хемокинов и белков экстрацеллюлярного матрикса [7]. Патологическое значение ГМК не ограничивается их пролиферацией и секрецией провоспалительных веществ, ГМК также способны мигрировать в субэпителиальное пространство бронхов. Миграция ГМК описана как характерная черта ремоделирова-

ния ДП [10]. Величина массы ГМК коррелирует с тяжестью БА [11].

Гиперплазия бокаловидных клеток и слизистых желез ДП отмечена у взрослых и детей с БА. Эти структурные изменения особенно очевидны у пациентов с фатальной БА [12]. Функциональные последствия этих изменений в основном связаны с гиперсекрецией слизи, сужением бронхиального просвета и увеличением толщины стенки ДП.

Ремоделирование ДП ассоциировано с увеличением размеров сосудов и ангиогенезом [13]. Изменения микроциркуляторного русла приводят к уменьшению внутрипросветного диаметра бронха с увеличением его общего диаметра, формированию отека бронхиальной стенки.

У пациентов с БА описаны снижение объема хрящевой ткани и повышенная деградация протеогликанов [14]. Снижение целостности хрящевой ткани может приводить к более выраженной бронхоконстрикции ввиду уменьшения сопротивления гладким мышцам ДП [7].

Эпидемиология структурных изменений бронхов при бронхиальной астме

У 55–60 % пациентов с тяжелой и трудной для лечения БА выявлена фиксированная обструкция ДП, которая может рассматриваться в качестве поздней стадии ремоделирования БА [15]. Известно, что у всех людей с возрастом ухудшаются показатели функции дыхания, однако при БА отмечено их прогрессивное снижение [16]. Снижение легочной функции происходит у всех пациентов с БА, даже легкой степени. Наиболее выраженное падение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду наблюдается у пациентов с тяжелой БА с персистирующими симптомами. К факторам риска прогрессивного снижения функции легких относятся курение, атопия, поздний дебют, повышенная обратимость бронхиальной обструкции, гиперреактивность ДП и увеличенное число эозинофилов в них. По результатам многих исследований связь между гиперреактивностью ДП и их ремоделированием не подтвердилась [17].

Когда же формируется ремоделирование ДП? Согласно долгосрочным исследованиям, снижение легочной функции возникает уже на ранних этапах заболевания [18]. У детей с персистирующими сухими хрипами и последующим развитием БА исходно отмечается нормальная функция легких, ее нарушения формируются в ассоциации с БА [19]. Вероятно, у детей с БА функция дыхания во младенчестве может быть относительно нормальной, но ее фиксированные изменения формируются уже на ранних этапах заболевания, у некоторых функция легких прогрессивно снижается [17]. По данным патоморфологических исследований бронхиальных биоптатов, полученных от детей в возрасте 6–16 лет, показано, что толщина РБМ бронхов увеличена как при легкой, так и при тяжелой степени БА [20]. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что, веро-

ятно, ремоделирование ДП (в виде повышения толщины РБМ) может начаться на ранних этапах БА у детей и даже предшествовать дебюту ее симптомов [17]. В настоящее время нет данных об изменении массы ГМК у младенцев и детей, у которых позже развилась БА.

Процессы ремоделирования у пациентов с БА с поздним дебютом продемонстрированы по данным многих морфологических исследований, однако на сегодняшний день результаты длительных наблюдательных исследований, которые позволили бы определить время дебюта структурных изменений ДП у таких пациентов, отсутствуют [17]. У взрослых пациентов с бессимптомной БА, не получавших лечение, наблюдалось повышение толщины РБМ до величины, средней между здоровыми и лицами с симптомной БА [20]. У пациентов с БА старшего возраста описано более выраженное увеличение массы ГМК и тренд к накоплению белков экстрацеллюлярного матрикса в сравнении с больными более молодого возраста [21].

Патогенез ремоделирования дыхательных путей

Согласно «классической» гипотезе патогенеза ремоделирования ДП предполагается, что в его основе лежит воспаление бронхиальной стенки с формированием эпителиально-мезенхимальных трофических единиц [6]. При этом ведущую роль в инициации процесса играет повреждение эпителия различными факторами, такими как аллергены, пыль, вещества, загрязняющие окружающую среду, микроорганизмы, табачный дым. Нарушение структуры и функций эпителия инициирует сигнальные пути с вовлечением воспалительных иммунных клеток, а также ведет к активации подлежащих мезенхимальных клеток с формированием т. н. активированных эпителиально-мезенхимальных трофических единиц. Структурные и провоспалительные клетки становятся источниками трансформирующих факторов роста (TGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), интерлейкина (IL)-13. Прогрессирующие структурные изменения включают увеличение числа и размеров фибробластов, ГМК, ремоделирование сосудов, чрезмерное отложение компонентов экстрацеллюлярного матрикса, что в конечном итоге приводит к обструкции ДП. В свою очередь, провоспалительная микросреда, создаваемая хронической активацией структурных элементов, будет поддерживать и распространять воспалительную реакцию в ответ на продолжающиеся воздействия окружающей среды [6].

В последнее время накапливается все больше данных в пользу другой гипотезы, согласно которой, ремоделирование бронхиальной стенки часто появляется до выявления признаков воспаления. У детей с тяжелой БА ремоделирование ДП коррелировало с эозинофилией, но не с концентрацией Т2-цитокinov [22]. По результатам систематического обзора, включавшего данные > 39 исследований с уча-

стием детей ($n = 2\,390$), показано, что воспаление ДП и ремоделирование отсутствуют у детей младше 12 мес. и появляются в более старшем возрасте [23]. Основные структурные изменения бронхов у детей касались увеличения толщины РБМ, у детей более старшего возраста выявлялось эозинофильное воспаление. При этом сделано заключение о том, что связь между воспалением и ремоделированием у детей не может быть определена; неспособность продемонстрировать эозинофильное воспаление в отсутствие ремоделирования противоречит гипотезе, что воспаление вызывает эти изменения. Предполагается, что в момент появления респираторных симптомов у детей ДП не изменены, в возрасте с 1 до 7 лет ремоделирование бронхов и воспаление могут развиваться параллельно, при этом, начиная со школьного возраста, процессы ремоделирования стабилизируются, а воспаление ДП сохраняется. И воспаление, и ремоделирование могут персистировать в ДП даже при разрешении симптомов БА [23].

Данные о влиянии цитокинов Т2-воспаления на процессы ремоделирования ДП ограничены. Показано, что повышенная экспрессия интерлейкина (IL)-13 связана с эпителиальной дисфункцией. Однако имеются данные о том, что ингибирование IL-13 не влияет на процесс ремоделирования ДП и не уменьшает выраженность эозинофильного воспаления ДП при БА [24]. По данным новых исследований *in vitro* отмечено, что IL-13 может быть необходим для процессов репарации эпителия респираторного тракта [25]. Если эти данные будут подтверждены у людей, то при длительной анти-IL-13-терапии риск повреждения эпителия респираторного тракта может перевесить пользу от контроля над БА [26]. Следует отметить, что большинство исследований, по результатам которых определена роль цитокинов воспаления типов 2 и 17, проведены на животных моделях аллергической БА и *in vitro* — на культурах клеток человека.

Таким образом, можно предположить, что существует двусторонняя перекрестная связь между структурными элементами тканей и иммунными клетками, играющая первостепенную роль в патогенезе БА.

Роль IgE в патогенезе ремоделирования дыхательных путей

У пациентов с БА иммуноглобулин Е (IgE) непосредственно воздействует на клетки гладких мышц бронхов, которые экспрессируют на своей поверхности высоко- и низкоаффинные рецепторы к IgE [27]. ГМК могут быть активированы IgE в отсутствие аллергенов [28]. В исследованиях *in vitro* показано, что воспаление и структурные изменения ГМК осуществляются различными сигнальными путями [29]. Пролиферация и секреция провоспалительных цитокинов в ГМК человека индуцируется аллерген-независимыми IgE за счет активации митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) и сигнального белка и активатора транскрипции (*signal transducer and activator of transcription 3*, STAT3) [29]. IgE-опосредован-

ная пролиферация ГМК ДП носит аллерген-независимый характер и может быть ингибирована IgE-нейтрализующими антителами [28]. IgE стимулирует дифференцировку и усиливает констрикцию ГМК респираторного тракта [30]. Высокоаффинный рецептор IgE активирует фосфоинозитид-3-киназу (IP3K), запуская сигнальный путь рецептора γ , активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR- γ) и его коактиватора PGC-1, оказывая таким образом влияние на функцию митохондрий ГМК и поддерживая процесс ремоделирования ДП [31].

Помимо прямого влияния на ГМК, IgE оказывает опосредованное стимулирующее действие на формирование ремоделирования ДП за счет вовлечения в воспалительный каскад реакций патогенеза БА и стимуляции продукции IL-4, -5, -13 и факторов роста TGF β 1 [32].

Таким образом, IgE оказывает прямое аллерген-независимое активирующее воздействие на пролиферацию ГМК бронхов и не прямое влияние на ремоделирование ДП за счет стимуляции продукции IL-4, -5, -13 и TGF β 1.

Клиническая картина ремоделирования дыхательных путей

Процессы ремоделирования ДП могут предшествовать появлению симптомов БА или развиваться параллельно [17]. В настоящее время также нет убедительных доказательств о взаимосвязи процессов ремоделирования ДП и их гиперреактивности. Ремоделирование бронхов может приводить к нарушению функции дыхания за счет нарушения нормального развития легких или прогрессивного снижения показателей функции дыхания с возрастом. У некоторых пациентов с БА развивается фиксированная обструкция ДП [33].

Диагностика ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме

В практике клинических исследований используются методы, направленные на количественную оценку изменений в тканях бронхов. Это, прежде всего, бронхоскопия с последующей оценкой эндобронхиальных биоптатов. Наряду с этим методом используют компьютерную томографию (КТ) высокого разрешения [15], реже — эндобронхиальное ультразвуковое исследование. Однако в рутинной клинической практике чаще применяется спирометрия, являющаяся неинвазивной методикой, при помощи которой определяются изменения параметров функции дыхания, что позволяет косвенно предполагать изменения структуры бронхов [34].

Терапия пациентов с бронхиальной астмой и ремоделированием дыхательных путей

В настоящее время отсутствуют единые терапевтические подходы, позволяющие уменьшить выраженность ремоделирования ДП у пациентов с БА

и, в идеале, предотвратить их развитие. Для снижения риска прогрессивного падения показателей функции дыхания и последующего формирования фиксированной обструкции бронхов необходимо достичь и поддерживать контролируемое течение БА и не допускать развитие обострений. При биологической терапии снижается число обострений, улучшается функция легких и контроль над БА, однако данные о ее влиянии на ремоделирование ДП ограничены. Наиболее изученным препаратом с позиции снижения выраженности ремоделирования является омализумаб.

Омализумаб

Омализумаб представляет собой препарат моноклональных антител, селективно связывающих IgE и приводящих к снижению плотности его рецепторов на эффекторных клетках¹. В исследованиях *in vitro* при терапии омализумабом снижалась продукция фактора некроза опухоли (TNF- α), TGF β и IL-4 эпителиальными клетками бронхов, что препятствовало ремоделированию ГМК [35].

В работе *A.M. Riccio et al.* пациенты с тяжелой персистирующей аллергической БА ($n = 11$) получали терапию омализумабом в течение 12 мес. На фоне лечения отмечено значимое снижение толщины РБМ и эозинофильной инфильтрации бронхов, при этом корреляция между снижением числа эозинофилов в подслизистой бронхов и уменьшением толщины РБМ отсутствовала [36]. На фоне более длительной терапии омализумабом уменьшалась выраженность эозинофильной инфильтрации бронхов и снижалось количество белков в гладких мышцах бронхов; предиктором этих явлений был галектин-3 [37]. *W.Zastrzeżyńska et al.* проанализировано изменение толщины РБМ и депозиции белков экстрацеллюлярного матрикса в бронхиальных биоптатах, полученных от пациентов с тяжелой аллергической БА, получавших терапию омализумабом ≥ 1 года. При приеме омализумаба отмечено снижение толщины РБМ ($p = 0,002$) и депозиции фибронектина ($p = 0,02$) в слизистой бронхов [38]. Уменьшение концентрации белков ГМК бронхов подтверждено в исследовании *P.Mauri et al.* [39]. Действие омализумаба на ГМК не носит цитотоксический характер и не связано с лизисом миоцитов, оно опосредовано снижением содержания белков в ГМК. Среди компонентов матрикса галектин-3 в наибольшей мере отражал влияние омализумаба на модуляцию ремоделирования бронхов при БА [39]. В ряде работ действие омализумаба на ремоделирование ДП оценено с помощью измерения параметров КТ. Так, в контролируемом исследовании *M.Hoshino et al.* у пациентов с тяжелой персистирующей БА отмечено снижение толщины стенки бронхов на фоне терапии омализумабом, проводимой в течение 16 нед. При лечении омализумабом значи-

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксолар® (ЛСР-000082 от 29.05.07). Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> [Дата обращения 02.08.20]

мо снижались показатели соотношения площади стенки бронхов (W_A) и площади поверхности тела (BS_A), W_A , толщины стенки (T) и BS_A и увеличение площади просвета бронхов (A_i) и BS_A , в то время как в контрольной группе значимых изменений не отмечено [40]. В работе *T. Tajiri et al.* пациенты с тяжелой БА ($n = 31$) получали омализумаб в течение 48 нед. На фоне анти-IgE терапии отмечено изменение параметров КТ, отражающих снижение толщины стенки бронхов и увеличение их просвета. Эти изменения коррелировали со снижением фракции выдыхаемого оксида азота и уменьшением числа эозинофилов в мокроте [41].

Меполизумаб

При исследовании биоптатов бронхов ($n = 24$), полученных у пациентов с БА, принимавших меполизумаб, отмечено снижение экспрессии белков экстрацеллюлярного матрикса, числа респираторных эозинофилов и концентрации TGF β 1 в бронхоальвеолярной лаважной жидкости [42].

Только в 1 клиническом исследовании описано изменение толщины стенок на фоне терапии меполизумабом в дозе 750 мг внутривенно в течение 1 года у пациентов ($n = 26$) с тяжелой рефрактерной эозинофильной БА. Среднее изменение на КТ площади стенки ДП, скорректированной на площадь поверхности тела, было больше в исследуемой группе, чем в группе плацебо [43], однако при последующем анализе бронхиальных биоптатов пациентов в группе меполизумаба и плацебо показано, что меполизумаб не приводил к значимому снижению толщины ГМК, отмечен прирост массы ГМК в группе меполизумаба на 2,9 % (в группе плацебо — на 1,5 %; $p = 0,79$) [44].

Бенрализумаб

При анализе эндобронхиальных биоптатов пациентов ($n = 15$) с эозинофильной БА, получавших бенрализумаб, и лиц ($n = 10$) группы плацебо отмечено, что на фоне терапии снизилось число эозинофилов в *lamina propria* бронхов (на 66,4 % — в группе бенрализумаба и на 88 % — в группе плацебо). В группе бенрализумаба наблюдалось незначимое снижение числа тканевых миофибробластов, предположительно в связи с отсутствием рецепторов IL-5 на поверхности ГМК, поэтому влияние на массу ГМК может осуществляться опосредованно, за счет снижения выраженности эозинофильного воспаления [45].

Другие биологические препараты

На момент написания публикации отсутствуют результаты исследований *in vitro*, *in vivo* на животных моделях или у людей, описывающих влияние на ремоделирование ДП дупилумаба и реслизумаба, — препаратов с зарегистрированным показанием «бронхиальная астма». У ряда молекул, таких как секукинумаб, брдалумаб и тезепелумаб, которые завершили исследования или исследовались по показанию «бронхиальная астма», также нет данных об их влиянии на ремоделирование ДП.

Модификация естественного течения бронхиальной астмы

Термин «болезнь-модифицирующая терапия БА» подразумевает связь терапии БА с модификацией ее естественного течения. В 1860 г. развитие БА кратко описано *H.H. Salter* (который сам страдал БА): «в то время как у детей есть тенденция к "выздоровлению" и риск смерти крайне низкий, у пациентов старше 45 лет наблюдается прогрессивное ухудшение заболевания с возрастающим риском смерти от него» [46]. В целом смертность от БА резко снизилась за последние 30 лет, особенно в 1990-е годы, в результате широкого внедрения в медицинскую практику ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) [47].

Тем не менее остаются актуальными и значимыми вопросы о снижении степени тяжести БА и ее профилактики. И если уменьшение объема терапии, коррелирующее с изменением степени тяжести БА, иногда наблюдается в клинической практике и связано, с одной стороны, с правильным подбором терапии врачом, с другой — во многом зависит от осознанного подхода к лечению этого хронического заболевания со стороны пациента [48], то область знаний о предотвращении развития БА у детей с ее высоким риском пока остается весьма ограниченной.

Согласно отчету рабочей группы Национального института сердца, легких и крови (*National Heart, Lung, and Blood Institute — NHLBI*) [4], первичная профилактика БА предполагает вмешательство у детей с высоким риском развития заболевания, предотвращающее ее дебют. Вторичная профилактика связана с применением долгосрочных подходов, позволяющих модифицировать ее естественное течение.

Пример модификации естественного течения БА у детей описан *C.E. Baena-Cagnani et al.* (2015) в наблюдательном исследовании с участием детей с аллергической БА, которые ранее участвовали в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании омализумаба. Анти-IgE терапия продолжалась в течение 1 года, по окончании исследования была отменена. После ее отмены наблюдение за детьми продолжалось в течение 4 лет. В течение первых 3 лет у детей отсутствовали симптомы БА, потребность в иГКС и средствах неотложной помощи. Предполагается, что при помощи омализумаба возможно потенциально модифицировать естественное течение БА [49].

Целью исследования *M. Vennera et al.* являлась оценка продолжительности ответа на терапию омализумабом после его отмены после длительного лечения. Пациенты с БА ($n = 49$), получавшие терапию омализумабом в течение 6 лет, согласились отменить этот препарат, при этом у 37 (75,5 %) продемонстрировано сохранение результатов терапии в течение 1-го года после отмены терапии, у 60 % сохранился контроль над БА на протяжении 4 лет после отмены омализумаба [50].

Первичная профилактика БА, предотвращение ее развития у детей с высоким риском, — актуальный вопрос, который сейчас активно изучается. В 2015 г.

инициировано рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, направленное на предотвращение развития БА у детей с высоким риском ее развития. Цель этого исследования — оценить возможность предотвращения манифестации заболевания у детей в возрасте 2–3 лет с высоким риском развития БА с помощью терапии омализумабом². Это исследование выглядит довольно примечательным, т. к. омализумаб — пока единственный биологический препарат, исследуемый в качестве первичной профилактики БА; данные о подобных исследованиях дупилумаба, меполизумаба, бенрализумаба или респилизумаба отсутствуют.

Заключение

Болезнь-модифицирующая терапия является значимым аспектом лечения БА, которая по своей сути является хроническим заболеванием. Развитие этого направления в полной мере отражает смену парадигмы ведения пациентов с хроническими заболеваниями с симптом-ориентированной на болезнь-модифицирующую. Таким образом, при приеме омализумаба может снижаться выраженность ремоделирования ДП и появляется возможность модификации естественного течения БА. Дальнейшие исследования помогут раскрыть болезнь-модифицирующий потенциал омализумаба и других биологических препаратов для ведения пациентов с БА.

Литература

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf [Accessed: April 15, 2020].
- Dalgas U., Langeskov-Christensen M., Stenager E. et al. Exercise as medicine in multiple sclerosis—time for a paradigm shift: preventive, symptomatic, and disease-modifying aspects and perspectives. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019; 19 (11): 88. DOI: 10.1007/s11910-019-1002-3.
- Sagani S., Lloyd C.M. Novel concepts in airway inflammation and remodelling in asthma. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (6): 1796–1804. DOI: 10.1183/13993003.01196-2014.
- Levy B.D., Noel P.J., Freemer M.M. et al. Future research directions in asthma. An NHLBI Working Group report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (11): 1366–1372. DOI: 10.1164/rccm.200311-1539WS.
- NHLBI. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3). Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/guidelines-for-diagnosis-management-of-asthma> [Accessed: April 15, 2020].
- Lloyd C.M., Robinson D.S. Allergen-induced airway remodelling. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (5): 1020–1032. DOI: 10.1183/09031936.00150305.
- Bergeron C., Tulic M.K., Hamid Q. Airway remodelling in asthma: from benchside to clinical practice. *Can. Respir. J.* 2010; 17(4): e85–93. DOI: 10.1155/2010/318029.
- Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Новик Г.А. и др. Актуальная тактика ведения детей с бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология.* 2017; 14 (6): 443–458.
- Boulet L.P., Laviolette M., Turcotte H. et al. Bronchial subepithelial fibrosis correlates with airway responsiveness to methacholine. *Chest.* 1997; 112 (1): 45–52. DOI: 10.1378/chest.112.1.45.
- Wang H., Yao H., Yi B. et al. MicroRNA-638 inhibits human airway smooth muscle cell proliferation and migration through targeting cyclin D1 and NOR1. *J. Cell Physiol.* 2018; 234 (1): 369–381. DOI: 10.1002/jcp.26930.
- Benayoun L., Druilhe A., Dombret M.C. et al. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (10): 1360–1368. DOI: 10.1164/rccm.200209-1030OC.
- Aikawa T., Shimura S., Sasaki H. et al. Marked goblet cell hyperplasia with mucus accumulation in the airways of patients who died of severe acute asthma attack. *Chest.* 1992; 101: 916–921.
- Pałgan K., Bartuzi Z. Angiogenesis in bronchial asthma. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2015; 28 (3): 415–420. DOI: 10.1177/0394632015580907.
- Haraguchi M., Shimura S., Shirato K. Morphometric analysis of bronchial cartilage in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1005–1013. DOI: 10.1164/ajrccm.159.3.9712144.
- Авдеев С.Н. Болезни органов дыхания. М.: Ремедиум; 2020.
- Mathur S.K. Allergy and asthma in the elderly. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 31 (5): 587–595. DOI: 10.1055/s-0030-1265899.
- James A.L., Wenzel S. Clinical relevance of airway remodeling in airway diseases. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (1): 134–155. DOI: 10.1183/09031936.00146905.
- Rasmussen F., Taylor D.R., Flannery E.M. et al. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV₁/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (11): 1480–1488. DOI: 10.1164/rccm.2108009.
- Dompeling E., van Schayck C.P., van Grunsven P.M. et al. Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids. A 4-year prospective study. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118 (10): 770–778. DOI: 10.7326/0003-4819-118-10-199305150-00003.
- Payne D.N.R., Rogers A.V., Adelroth E. et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (1): 78–82. DOI: 10.1164/rccm.200205-414OC.
- Bai T.R., Cooper J., Koelmeyer T. et al. The effect of age and duration of disease on airway structure in fatal asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (2, Pt 1): 663–669. DOI: 10.1164/ajrccm.162.2.9907151.
- Bossley C.J., Fleming L., Gupta A. et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T(H)2 cytokines. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (4): 974–982.e13. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.059.
- Castro-Rodriguez J.A., Sagani S., Rodriguez-Martinez C.E. et al. The relationship between inflammation and remodeling in childhood asthma: a systematic review. *Pediatr. Pulmonol.* 2018; 53 (6): 824–835. DOI: 10.1002/ppul.23968.
- Russell R.J., Chachi L., FitzGerald J.M. et al. Effect of tralokinumab, an interleukin-13 neutralising monoclonal antibody, on eosinophilic airway inflammation in uncon-

² ClinicalTrials.gov. Preventing Asthma in High Risk Kids (PARK). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02570984?term=omalizumab+park&cond=asthma&draw=2&rank=1> [Accessed: July 14, 2020]

- trolled moderate-to-severe asthma (MESOS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (7): 499–510. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30201-7.
25. Yang S.J., Allahverdian S., Saunders A.D.R. et al. IL-13 signaling through IL-13 receptor $\alpha 2$ mediates airway epithelial wound repair. *FASEB. J.* 2019; 33 (3): 3746–3757. DOI: 10.1096/fj.201801285R.
 26. Fang L., Sun Q., Roth M. Immunologic and non-immunologic mechanisms leading to airway remodeling in asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (3): 757. DOI: 10.3390/ijms21030757.
 27. Pan S., Conaway S.Jr, Deshpande D.A. Mitochondrial regulation of airway smooth muscle functions in health and pulmonary diseases. *Arch. Biochem. Biophys.* 2019; 663: 109–119. DOI: 10.1016/j.abb.2019.01.002.
 28. Roth M., Zhao F., Zhong J. et al. Serum IgE induced airway smooth muscle cell remodeling is independent of allergens and is prevented by omalizumab. *PLoS One.* 2015; 10 (9): e0136549. DOI: 10.1371/journal.pone.0136549.
 29. Roth M., Tamm M. The effects of omalizumab on IgE-induced cytokine synthesis by asthmatic airway smooth muscle cells. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104 (2): 152–160. DOI: 10.1016/j.anai.2009.11.022.
 30. Balhara J., Shan L., Zhang J. et al. Pentraxin 3 deletion aggravates allergic inflammation through a TH17-dominant phenotype and enhanced CD4 T-cell survival. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (3): 950–963.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.04.063.
 31. Fang L., Wang X., Sun Q. et al. IgE downregulates PTEN through microRNA-21-5p and stimulates airway smooth muscle cell remodeling. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (4): 875. DOI: 10.3390/ijms20040875.
 32. Kardas G., Kuna P., Panek M. Biological therapies of severe asthma and their possible effects on airway remodeling. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1134. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01134.
 33. Backman K.S., Greenberger P.A., Patterson R. Airways obstruction in patients with long-term asthma consistent with “irreversible asthma”. *Chest.* 1997; 112 (5): 1234–1240. DOI: 10.1378/chest.112.5.1234.
 34. Авдеев С.Н., Аксельрод А.С., Александров М.В. и др. Функциональная диагностика: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
 35. Huang Y.C., Leyko B., Frieri M. Effects of omalizumab and budesonide on markers of inflammation in human bronchial epithelial cells. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005; 95 (5): 443–451. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61170-2.
 36. Riccio A.M., Dal Negro R.W., Micheletto C. et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2012; 25 (2): 475–484. DOI: 10.1177/039463201202500217.
 37. Riccio A.M., Mauri P., De Ferrari L. et al. Galectin-3: an early predictive biomarker of modulation of airway remodeling in patients with severe asthma treated with omalizumab for 36 months. *Clin. Transl. Allergy.* 2017; 7: 6. DOI: 10.1186/s13601-017-0143-1.
 38. Zastrzeżyńska W., Przybyszowski M., Bazan-Socha S. et al. Omalizumab may decrease the thickness of the reticular basement membrane and fibronectin deposit in the bronchial mucosa of severe allergic asthmatics. *J. Asthma.* 2020; 57 (5): 468–477. DOI: 10.1080/02770903.2019.1585872.
 39. Mauri P., Riccio A.M., Rossi R. et al. Proteomics of bronchial biopsies: Galectin-3 as a predictive biomarker of airway remodelling modulation in omalizumab-treated severe asthma patients. *Immunol. Lett.* 2014; 162 (1): 2–10. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.08.010.
 40. Hoshino M., Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration.* 2012; 83 (6): 520–528. DOI: 10.1159/000334701.
 41. Tajiri T., Niimi A., Matsumoto H. et al. Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a time-series observational study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113 (4): 470–475.e2. DOI: 10.1016/j.anai.2014.06.004.
 42. Flood-Page P., Menzies-Gow A., Phipps S. et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (7): 1029–1036. DOI: 10.1172/JCI17974.
 43. Halder P., Brightling C.E., Hargadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (10): 973–984. DOI: 10.1056/NEJMoa0808991.
 44. Saunders R., Kaul H., Berair R. et al. DP2 antagonism reduces airway smooth muscle mass in asthma by decreasing eosinophilia and myofibroblast recruitment. *Sci. Transl. Med.* 2019; 11 (479): eaa06451. DOI: 10.1126/scitranslmed. aao6451.
 45. Chachi L., Diver S., Kaul H. et al. Computational modeling prediction and clinical validation of impact of benralizumab on airway smooth muscle mass in asthma. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (5): 1900930. DOI: 10.1183/13993003.00930-2019.
 46. Salter H.H. On asthma: its pathology and treatment. London: Churchill; 1860.
 47. O’Byrne P., Fabbri L.M., Pavord I.D. et al. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (1): 1900491. DOI: 10.1183/13993003.00491-2019.
 48. Новик Г.А., Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Приверженность: роль в достижении контроля над бронхиальной астмой у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2015; 12 (2): 190–196.
 49. Baena-Cagnani C.E., Teijeiro A., Canonica G.W. Four-year follow-up in children with moderate/severe uncontrolled asthma after withdrawal of a 1-year omalizumab treatment. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 15 (3): 267–271. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000161.
 50. Vennera M.D.C., Sabadell C., Picado C. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in “real life” severe asthma. *Thorax.* 2018; 73 (8): 782–784. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210017.

Поступила 29.08.2

References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf [Accessed: April 15, 2020].
2. Dalgas U., Langeskov-Christensen M., Stenager E. et al. Exercise as medicine in multiple sclerosis—time for a paradigm shift: preventive, symptomatic, and disease-modifying aspects and perspectives. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019; 19 (11): 88. DOI: 10.1007/s11910-019-1002-3.
3. Saglani S., Lloyd C.M. Novel concepts in airway inflammation and remodelling in asthma. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (6): 1796–1804. DOI: 10.1183/13993003.01196-2014.

4. Levy B.D., Noel P.J., Freemer M.M. et al. Future research directions in asthma. An NHLBI Working Group report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (11): 1366–1372. DOI: 10.1164/rccm.200311-1539WS.
5. NHLBI. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3). Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/guidelines-for-diagnosis-management-of-asthma> [Accessed: April 15, 2020].
6. Lloyd C.M., Robinson D.S. Allergen-induced airway remodelling. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (5):1020–1032. DOI: 10.1183/09031936.00150305.
7. Bergeron C., Tulic M.K., Hamid Q. Airway remodelling in asthma: from benchside to clinical practice. *Can. Respir. J.* 2010; 17(4): e85–93. DOI: 10.1155/2010/318029.
8. Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S., Novik G.A. et al. [Actual surveillance of children with bronchial asthma]. *Pediatricskaya farmakologiya.* 2017; 14 (6): 443–458 (in Russian).
9. Boulet L.P., Laviolette M., Turcotte H. et al. Bronchial subepithelial fibrosis correlates with airway responsiveness to methacholine. *Chest.* 1997; 112 (1): 45–52. DOI: 10.1378/chest.112.1.45.
10. Wang H., Yao H., Yi B. et al. MicroRNA-638 inhibits human airway smooth muscle cell proliferation and migration through targeting cyclin D1 and NOR1. *J. Cell Physiol.* 2018; 234 (1): 369–381. DOI: 10.1002/jcp.26930.
11. Benayoun L., Druilhe A., Dombret M.C. et al. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (10): 1360–1368. DOI: 10.1164/rccm.200209-1030OC.
12. Aikawa T., Shimura S., Sasaki H. et al. Marked goblet cell hyperplasia with mucus accumulation in the airways of patients who died of severe acute asthma attack. *Chest.* 1992; 101: 916–921.
13. Pałgan K., Bartuzi Z. Angiogenesis in bronchial asthma. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2015; 28 (3): 415–420. DOI: 10.1177/0394632015580907.
14. Haraguchi M., Shimura S., Shirato K. Morphometric analysis of bronchial cartilage in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1005–1013. DOI: 10.1164/ajrccm.159.3.9712144.
15. Avdeev S.N. [Respiratory diseases]. Moscow: Remedium; 2020 (in Russian).
16. Mathur S.K. Allergy and asthma in the elderly. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 31 (5): 587–595. DOI: 10.1055/s-0030-1265899.
17. James A.L., Wenzel S. Clinical relevance of airway remodeling in airway diseases. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (1): 134–155. DOI: 10.1183/09031936.00146905.
18. Rasmussen F., Taylor D.R., Flannery E.M. et al. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV₁/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (11): 1480–1488. DOI: 10.1164/rccm.2108009.
19. Dompeling E., van Schayck C.P., van Grunsven P.M. et al. Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids. A 4-year prospective study. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118 (10): 770–778. DOI: 10.7326/0003-4819-118-10-199305150-00003.
20. Payne D.N.R., Rogers A.V., Adelroth E. et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (1): 78–82. DOI: 10.1164/rccm.200205-414OC.
21. Bai T.R., Cooper J., Koelmeyer T. et al. The effect of age and duration of disease on airway structure in fatal asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (2, Pt 1): 663–669. DOI: 10.1164/ajrccm.162.2.9907151.
22. Bossley C.J., Fleming L., Gupta A. et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T(H)2 cytokines. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (4): 974–982.e13. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.059.
23. Castro-Rodriguez J.A., Saglani S., Rodriguez-Martinez C.E. et al. The relationship between inflammation and remodeling in childhood asthma: a systematic review. *Pediatr. Pulmonol.* 2018; 53 (6): 824–835. DOI: 10.1002/ppul.23968.
24. Russell R.J., Chachi L., FitzGerald J.M. et al. Effect of tralokinumab, an interleukin-13 neutralising monoclonal antibody, on eosinophilic airway inflammation in uncontrolled moderate-to-severe asthma (MESOS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (7): 499–510. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30201-7.
25. Yang S.J., Allahverdian S., Saunders A.D.R. et al. IL-13 signaling through IL-13 receptor $\alpha 2$ mediates airway epithelial wound repair. *FASEB. J.* 2019; 33 (3): 3746–3757. DOI: 10.1096/fj.201801285R.
26. Fang L., Sun Q., Roth M. Immunologic and non-immunologic mechanisms leading to airway remodeling in asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (3): 757. DOI: 10.3390/ijms21030757.
27. Pan S., Conaway S.Jr, Deshpande D.A. Mitochondrial regulation of airway smooth muscle functions in health and pulmonary diseases. *Arch. Biochem. Biophys.* 2019; 663: 109–119. DOI: 10.1016/j.abb.2019.01.002.
28. Roth M., Zhao F., Zhong J. et al. Serum IgE induced airway smooth muscle cell remodeling is independent of allergens and is prevented by omalizumab. *PLoS One.* 2015; 10 (9): e0136549. DOI: 10.1371/journal.pone.0136549.
29. Roth M., Tamm M. The effects of omalizumab on IgE-induced cytokine synthesis by asthmatic airway smooth muscle cells. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104 (2): 152–160. DOI: 10.1016/j.anai.2009.11.022.
30. Balhara J., Shan L., Zhang J. et al. Pentraxin 3 deletion aggravates allergic inflammation through a TH17-dominant phenotype and enhanced CD4 T-cell survival. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (3): 950–963.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.04.063.
31. Fang L., Wang X., Sun Q. et al. IgE downregulates PTEN through microRNA-21-5p and stimulates airway smooth muscle cell remodeling. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (4): 875. DOI: 10.3390/ijms20040875.
32. Kardas G., Kuna P., Panek M. Biological therapies of severe asthma and their possible effects on airway remodeling. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1134. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01134.
33. Backman K.S., Greenberger P.A., Patterson R. Airways obstruction in patients with long-term asthma consistent with “irreversible asthma”. *Chest.* 1997; 112 (5): 1234–1240. DOI: 10.1378/chest.112.5.1234.
34. Avdeev S.N., Aksel'rod A.S., Aleksandrov M.V. et al. [Functional diagnostics: national guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian).
35. Huang Y.C., Leyko B., Frieri M. Effects of omalizumab and budesonide on markers of inflammation in human bronchial epithelial cells. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005; 95 (5): 443–451. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61170-2.
36. Riccio A.M., Dal Negro R.W., Micheletto C. et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement mem-

- brane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2012; 25 (2): 475–484. DOI: 10.1177/039463201202500217.
37. Riccio A.M., Mauri P., De Ferrari L. et al. Galectin-3: an early predictive biomarker of modulation of airway remodeling in patients with severe asthma treated with omalizumab for 36 months. *Clin. Transl. Allergy.* 2017; 7: 6. DOI: 10.1186/s13601-017-0143-1.
 38. Zastrzeżyńska W., Przybyszowski M., Bazan-Socha S. et al. Omalizumab may decrease the thickness of the reticular basement membrane and fibronectin deposit in the bronchial mucosa of severe allergic asthmatics. *J. Asthma.* 2020; 57 (5): 468–477. DOI: 10.1080/02770903.2019.1585872.
 39. Mauri P., Riccio A.M., Rossi R. et al. Proteomics of bronchial biopsies: Galectin-3 as a predictive biomarker of airway remodelling modulation in omalizumab-treated severe asthma patients. *Immunol. Lett.* 2014; 162 (1): 2–10. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.08.010.
 40. Hoshino M., Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration.* 2012; 83 (6): 520–528. DOI: 10.1159/000334701.
 41. Tajiri T., Niimi A., Matsumoto H. et al. Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a time-series observational study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113 (4): 470–475.e2. DOI: 10.1016/j.anai.2014.06.004.
 42. Flood-Page P., Menzies-Gow A., Phipps S. et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (7): 1029–1036. DOI: 10.1172/JCI17974.
 43. Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (10): 973–984. DOI: 10.1056/NEJMoa0808991.
 44. Saunders R., Kaul H., Berair R. et al. DP2 antagonism reduces airway smooth muscle mass in asthma by decreasing eosinophilia and myofibroblast recruitment. *Sci. Transl. Med.* 2019; 11 (479): eaao6451. DOI: 10.1126/scitranslmed.aao6451.
 45. Chachi L., Diver S., Kaul H. et al. Computational modelling prediction and clinical validation of impact of benralizumab on airway smooth muscle mass in asthma. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (5): 1900930. DOI: 10.1183/13993003.00930-2019.
 46. Salter H.H. On asthma: its pathology and treatment. London: Churchill; 1860.
 47. O'Byrne P., Fabbri L.M., Pavord I.D. et al. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (1): 1900491. DOI: 10.1183/13993003.00491-2019.
 48. Novik G.A., Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S. [Adherence: its role in achieving control over bronchial asthma in children]. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2015; 12 (2): 190–196 (in Russian).
 49. Baena-Cagnani C.E., Teijeiro A., Canonica G.W. Four-year follow-up in children with moderate/severe uncontrolled asthma after withdrawal of a 1-year omalizumab treatment. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 15 (3): 267–271. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000161.
 50. Vennera M.D.C., Sabadell C., Picado C. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in “real life” severe asthma. *Thorax.* 2018; 73 (8): 782–784. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210017.

Received: August 29, 20

Информация об авторах / Author information

Новик Геннадий Айзикович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней имени профессора И.М.Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 295-14-04; email: ga_novik@mail.ru

Gennadiy A. Novik, Doctor of Medicine, Professor, Head of I.M.Vorontsov Pediatric diseases Department, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 295-14-04; e-mail: ga_novik@mail.ru

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский уни-

верситет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 395-63-93; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Соловкина Юлия Владимировна — к. м. н., старший медицинский советник Общества с ограниченной ответственностью «Новартис Фарма»; тел.: (495) 660-75-09; e-mail: yuliya.solovkina@novartis.com

Yuliya V. Solovkina, Candidate of Medicine, Senior Medical Adviser, “Novartis Pharma” Limited Liability Company; tel.: (495) 660-75-09; e-mail: yuliya.solovkina@novartis.com

Полостные формы торакального саркоидоза (обзор литературы, клинико-рентгенологические наблюдения)

А.В.Леншин, А.В.Ильин, Ю.М.Перельман[✉]

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»: 675000, Россия, Благовещенск, ул. Калинина, 22

Резюме

Полостные формы саркоидоза, при которых требуется дифференциальная диагностика с другими заболеваниями, проявляющимися рентгенологическими паттернами полости, полисегментарными узелковыми образованиями, гилусной и медиастинальной лимфаденопатией, встречаются крайне редко. Проанализированы данные мировой литературы (1973–2018) по изучаемой проблеме, представлены результаты собственных клинико-рентгенологических наблюдений пациентов ($n = 490$) с различными формами саркоидоза. Полостные формы саркоидоза выявлены в 31 (6,3 %) случае — фиброзно-кистозные варианты при саркоидозе IV стадии ($n = 8$); саркоидоз на фоне кистозной гипоплазии ($n = 7$); объединенные формы первично-полостного саркоидоза и некротического саркоидного гранулематоза — у 6 (1,2 %) больных; сочетание саркоидоза и фиброзно-кавернозного туберкулеза ($n = 5$); саркоидоз с паттерном «обратный знак гало» ($n = 5$). Представлены примеры собственных клинико-рентгенологических наблюдений. Оптимизированы современные методы мультиспиральной компьютерной томографии, продемонстрированы возможности базовых программ постпроцессинговой обработки изображений, при использовании которых существенно повышаются чувствительность и специфичность томографического исследования.

Ключевые слова: полостные формы саркоидоза, первично-полостной саркоидоз, некротизирующий саркоидный гранулематоз, мультиспиральная компьютерная томография, постпроцессинговая обработка изображений.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Для цитирования: Леншин А.В., Ильин А.В., Перельман Ю.М. Полостные формы торакального саркоидоза (обзор литературы, клинико-рентгенологические наблюдения). *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 831–841. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-831-841

Cavity forms of thoracic sarcoidosis (literature review, clinical and radiological observations)

Anatoliy V. Lenshin, Andrey V. Il'in, Yuliy M. Perel'man[✉]

Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology: ul. Kalinina 22, Blagoveshchensk, 675000, Russia

Abstract

Cavity forms of sarcoidosis, which require differential diagnosis with other diseases, manifested by X-ray cavity patterns, polysegmental nodular formations, hilus and mediastinal lymphadenopathy, are extremely rare. The data of the world literature (1973 – 2018) on the studied problem are analyzed, the results of our own clinical and radiological observations of patients ($n = 490$) with various forms of sarcoidosis are presented. Cavity forms of sarcoidosis were detected in 31 (6.3%) cases — fibrocystic variants in stage IV sarcoidosis ($n = 8$); sarcoidosis on the background of cystic hypoplasia ($n = 7$); combined forms of primary cavity sarcoidosis and necrotic sarcoid granulomatosis in 6 (1.2%) patients; a combination of sarcoidosis and fibro-cavernous tuberculosis ($n = 5$); sarcoidosis with the pattern “reverse halo sign” ($n = 5$). Examples of our own clinical and radiological observations are presented. The modern methods of multispiral computed tomography have been optimized, the capabilities of the basic post-processing image processing programs have been demonstrated, the use of which significantly increases the sensitivity and specificity of tomographic research.

Key words: abdominal forms of sarcoidosis; primary cavity sarcoidosis; necrotizing sarcoid granulomatosis; multispiral computed tomography; post-processing image processing.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Lenshin A.V., Il'in A.V., Perel'man Yu.M. Cavity forms of thoracic sarcoidosis (literature review, clinical and radiological observations) *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 831–841 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-831-841

Торакальный саркоидоз является распространенным заболеванием, его обычные (типичные) рентгенологические проявления достаточно хорошо описаны и относительно легко распознаются. Однако с редко встречающимися и часто вызывающими диагностические проблемы особыми проявлениями торакального саркоидоза — полостными формами — большинство врачей не встречались. В англоязычной литературе распространен термин «кавитарный саркоидоз», а в ряде отечественных публикаций — «деструктивный саркоидоз» [1].

Острота проблемы заключается в том, что сочетание изображений полостных образований в легких

с очаговым и диссеминированным фоном, характерным для саркоидоза, создает порой непреодолимые трудности в дифференциальной диагностике с туберкулезом, в первую очередь — деструктивными его вариантами [2–5]. На первых этапах диагностического процесса больным этой категории некоторыми специалистами даже назначается неоправданное эмпирическое лечение противотуберкулезными препаратами с последующим динамическим рентгенологическим контролем для оценки адекватности терапии [6]. Вполне очевидно, что данная технология наносит больше вреда, чем приносит пользы.

Впервые редкое заболевание, характеризующее саркоидоподобными гранулемами, васкулитом и варибельной степенью некроза ткани в пораженных органах, в первую очередь легких, описано американским патологоанатомом *A.A.Liebow* (1973) [7], названное им некротический саркоидный гранулематоз. Тогда же *A.A.Liebow* инициировал развернувшуюся в дальнейшем и продолжающуюся до настоящего времени дискуссию, основной темой которой является двойственная трактовка этиопатогенеза данного патологического состояния; его точка зрения сформулирована следующим образом: «Проблема заключается в том, представляет ли болезнь некротический ангиит с саркоидной реакцией, или это саркоидоз с некрозом гранулем и сосудов».

По литературным данным и собственному опыту (когорты больных саркоидозом; $n = 490$), условно можно выделить 2 полостные формы саркоидоза легких — первично-полостную (ППС) (англ. — *primary cavitary sarcoidosis*) и некротический саркоидный гранулематоз (НСГ) (англ. — *necrotizing sarcoidosis granulomatosis*). По этим ключевым словам проводился поиск и анализ англоязычной литературы в базе данных *PubMed* за 1973–2018 гг.

Не исключается еще один вариант возникновения полостного саркоидоза — фиброзно-кистозная (тракционная) форма при саркоидозе IV стадии [5, 8]. В этой группе природа полостей объясняется бронходилатацией в результате прогрессирующих фиброзно-тракционных процессов с формированием псевдокистозных структур, которые визуализируются в поперечном сечении компьютерно-томографического (КТ) изображения (рис. 1).

На рис. 1 представлено КТ-изображение прогрессирующих паренхиматозных изменений при саркоидозе IV стадии с формированием (при длительном, хроническом, прогрессирующем течении заболевания) кистозных бронхоэктазов, которые в поперечном сечении в аксиальных проекциях могут имитировать тонкостенные воздушные кисты, выполненное в рамках динамического (5-летнего) наблюдения больной Ж. 44 лет. Данный вариант логично рассматривать как полостную форму саркоидоза с бронхогенным формированием псевдокистозных образований при прогрессировании легочного саркоидоза IV стадии.

Полемика, развернутая еще в 1973 г. *A.A.Liebow* [7] относительно этиопатогенеза легочной кавитации

при НСГ, остается на данный момент незавершенной. Клиническая картина, функциональные и рентгенологические изменения очень схожи при любых формах полостного саркоидоза, да и патоморфологическая их диагностика нередко трактуется неоднозначно. Значительное число специалистов (патологоанатомов, пульмонологов и рентгенологов) поддерживают точку зрения, что НСГ является вариантом редко встречающегося узлового (нодулярного) саркоидоза [8–10]. Также имеются аргументированные утверждения [4, 11–14], что НСГ является редким самостоятельным системным заболеванием, для которого характерны саркоидоподобные гранулемы, васкулит, сопровождающийся ишемическим некрозом разной степени выраженности и давности.

Американским патологоанатомом *Y.Rosen* (2015) опубликованы результаты исследований, по данным которых критически проанализирована мировая литература по некротическому саркоидному гранулематозу и нодулярному саркоидозу за сорокалетний период (1973–2013) [9]. Сопоставлены параметры 111 случаев узлового саркоидоза и 103 случаев некротического саркоидного гранулематоза. Обнаруженное поразительное совпадение клинических, рентгенологических и патологоанатомических особенностей обоих заболеваний убедительно, по мнению автора, подтверждает вывод о том, что НСГ является ранее нераспознанным проявлением саркоидоза и по существу совпадает с нодулярным саркоидозом. Более того, сделано категорическое заключение о том, что «... использование некротического саркоидного гранулематоза в качестве диагностического термина должно быть прекращено и заменено саркоидозом с патологией некротического саркоидного гранулематоза при условии, что инфекционная этиология может быть разумно исключена».

Наиболее обстоятельные исследования по клиническим характеристикам, патоморфологии и рентгенологии представлены в публикации *S.Hours et al.* [8]. За 17-летний период (1988–2005) в динамике обследованы пациенты ($n = 1\,060$) с торакальным саркоидозом. Оценивались клинические данные и результаты КТ высокого разрешения по разработанным оригинальным, строго стандартизованным протоколам. Полостные образования зарегистрированы у 23 (2,2 %) пациентов, из них у 17 (74 %) обнаружен хронический фиброзно-кистозный саркоидоз IV стадии; ППС диагностирован только в 6 случаях. Таким

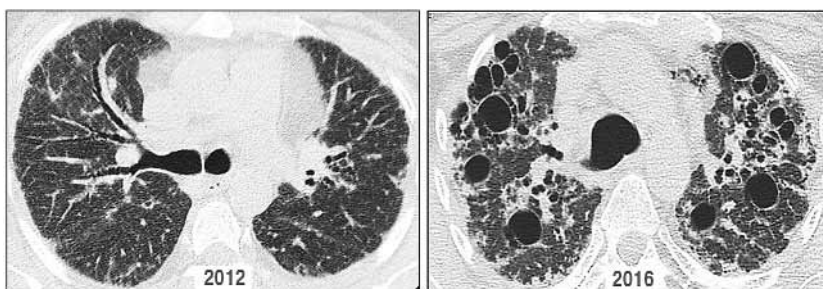


Figure 1. Patient Zh., 44 years old, stage IV sarcoidosis. Multispiral computed tomography study in dynamics (2012, 2016). Axial sections at the level of trachea bifurcation. Negative dynamics, manifested by a diffuse decrease in the pneumatization of the matte glass type, expressed by progressive traction bronchoectasia and the emergence of multiple thin-walled air cavities — cystic bronchoectasis (bagged bronchoectasis in the image cross section).

Рис. 1. Больная Ж. 44 лет, саркоидоз IV стадии. Мультиспиральное компьютерно-томографическое исследование в динамике (2012, 2016). Аксиальные срезы на уровне бифуркации трахеи. Отрицательная динамика, проявляющаяся диффузным снижением пневматизации по типу матового стекла, выраженной прогрессирующей тракционной бронхоэктазией и появлением множественных тонкостенных воздушных полостей — кистозных бронхоэктазов (мешотчатые бронхоэктазы в поперечном сечении изображения)

образом, распространенность ППС среди когорты ($n = 1\,060$) выявленных больных саркоидозом составила всего 0,56 %. Вероятнее всего, это наиболее реалистичные в мировой практике статистические показатели распространенности полостных форм саркоидоза (*primary cavitory sarcoidosis*).

Следует подчеркнуть, что специалисты, которые придерживаются различных точек зрения об этиопатогенезе деструктивного саркоидоза, солидарны в том, что «золотым стандартом» диагностики НСГ и ППС является биопсия. Однако нельзя игнорировать тот факт, что для биопсии имеются некоторые ограничения, а диагноз НСГ может быть установлен после полного исключения других возможных заболеваний со сходными признаками [6]. Немаловажно при этом, что результаты биопсии могут быть сомнительными, или ее можно выполнить не во всех медицинских учреждениях. Следует учитывать также возможные ограничения, обусловленные состоянием здоровья пациентов.

Лучевая диагностика

Неоценимую помощь в диагностике и дифференциальной диагностике больных НСГ и ППС могут оказать лучевые методы диагностики, в частности, современная мультиспиральная КТ (МСКТ) с использованием базовых программ постпроцессинговой обработки изображений — двухмерного мультипланарного реформирования (МППР); проекции максимальной интенсивности (МИП), позволяющей визуализировать очаговые структуры слабой интенсивности; объемного рендеринга [15].

В качестве примера приводятся клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение № 1

Больная Е. 52 лет. Жалобы на нерезко выраженные симптомы — периодическую гипертермию, слабость, незначительную одышку при физической нагрузке, боли в спине, периодические боли под лопатками. Обратилась в поликлинику по месту жительства. При

рентгенографии обнаружена полифокальная инфильтрация с деструкцией. Консультирована фтизиатром. Установлен диагноз полисегментарный инфильтративный туберкулез с распадом. Назначена противотуберкулезная терапия в условиях стационара. При контрольном рентгенологическом исследовании через 2 мес. динамика процесса отсутствовала (рис. 2).

С предположительным диагнозом инфильтративный туберкулез легких направлена для уточнения диагноза и проведения МСКТ в консультативную поликлинику Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания». В динамике с интервалом 6 мес. 2 раза выполнена МСКТ. При первом исследовании выявлены полифокальные консолидации с центральными полостями деструкции (рис. 2А) и медиастинальная лимфаденопатия (рис. 2В). Проведена видеоторакоскопическая биопсия легкого и лимфатического узла средостения. Выявлены неказеозные эпителиоидноклеточные гранулемы. Диагностирован саркоидоз, но не выяснен патогенез кавитации. Назначен курс лечения преднизолоном и метотрексатом. Устойчивое клиническое улучшение отмечено только через 6 мес. лечения. При контрольной МСКТ через 6 мес. (см. рис. 2С, D) отмечается полная нормализация структуры легочной ткани и внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ). МСКТ-заключение представлено следующим образом:

- безусловно, выявлена атипичная форма саркоидоза с характерной медиастинальной лимфаденопатией;
- при скудной клинической картине достаточно уверенно отвергается микробная природа полисегментарных фокусов с центральной деструкцией;
- туберкулез нехарактерен, т. к. в мокроте не выявлены микобактерии и отсутствуют перифокальные очаги отсева, свойственные туберкулезу;
- отрицательный клинико-рентгенологический ответ на проведенный курс пробной противотуберкулезной терапии;
- можно предположить, что центральные участки деструкции возникли в результате ишемизации тканевых элементов с последующим асептическим некрозом;
- характер внутригрудной лимфаденопатии однозначно указывает на саркоидоз, что подкрепляется скудной клинической картиной, не соответствующей обширным рентгенологическим изменениям.

В публикации *S.Hours et al.* [8] продемонстрированы результаты статистической обработки скиалогических КТ-параметров полостных структур у больных саркоидозом ($n = 23$). Полостные поражения были множественными у 21 (91,3 %) пациента, включая 5 (22 %) больных с ≥ 10 полостями. Размер

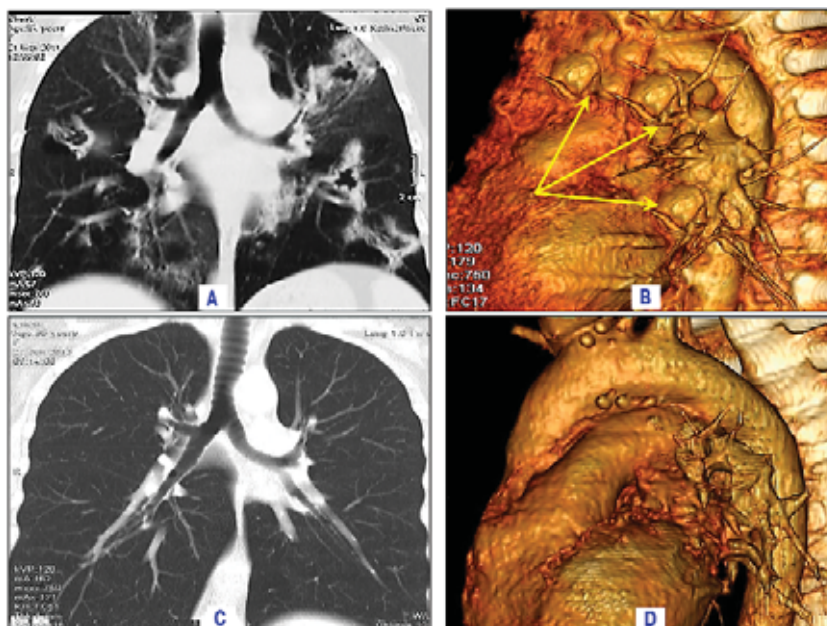


Рис. 2. Больная Е. 52 лет. Саркоидоз II стадии, мультиспиральное компьютерно-томографическое исследование в динамике: А, В — при первом обследовании, С, D — при 2-м обследовании через 6 мес. после курса глюкокортикостероидов (выраженная положительная динамика); А, С — двухмерное мультипланарное реформирование во фронтальной плоскости; В, D — объемный рендеринг в левой боковой проекции; при 2-м обследовании: С — полное лизирование паренхиматозных фокусно-конгломеративных консолидаций с центральной деструкцией; D — нормализация внутригрудных лимфатических узлов
Figure 2. Patient E., 52 years old. Stage II sarcoidosis, multispiral computed tomography study in dynamics: A, B — at the initial examination; C, D — at the 2nd examination 6 months after a course of glucocorticosteroids (pronounced positive dynamics); A, C — two-dimensional multiplanar reforming in the frontal plane; B, D — volumetric rendering in the left side projection; at the 2nd examination: C — complete lysis of parenchymal focal-conglomerative consolidations with central destruction; D — normalization of intrathoracic lymph nodes

полостных образований переменный, средний диаметр — 20 (11–100) мм. Полости поражения определены как воздуходержащие повреждения диаметром > 10 мм с тонкими (≤ 4 мм) или толстыми (> 4 мм) стенками. Полости располагались в толще инфильтрата или конгломерата (см. рис. 2) или могли быть изолированными, тонкостенными. У 16 (69,6 %) пациентов стенка была тонкая.

Подобный характер тонкостенных полостных структур при саркоидозе продемонстрирован по данным следующего клинического наблюдения (рис. 3).

Клиническое наблюдение № 2

Больная А. 45 лет. Особых жалоб не предъявляла. Направлена в консультативную поликлинику Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» для уточнения характера полостных изменений в легких, выявленных при профилактическом флюорографическом исследовании по месту жительства. Выполнено МСКТ-исследование с МПР в коронарной плоскости (рис. 3А) и инспираторно-экспираторным тестом для изучения рентгенофункциональных параметров (см. рис. 3В, С). Выявлена гипусная лимфаденопатия и множественные (> 10), без доминирующей сегментарной локализации тонкостенные воздушные полости размерами от 30 до 90 мм в диаметре. Полости без содержимого, окружающая легочная ткань не изменена. В стенках полостей визуализируются неравномерные мелкоочаговые уплотнения за счет скопления гранул (см. рис. 3А, желтая стрелка в увеличенном фрагменте полостного образования). С целью исключения баллонизирующих бронхоэктазов (синдром Вильямса–Кемпбелла) дополнительно выполнено МСКТ-исследование на максимально глубоком выдохе (см. рис. 3С). Констатируется уменьшение объема легочных полей, соответствующее нормальным функциональным (вентиляционным) параметрам. Размеры полостей незначительно уменьшились за счет сжатия, но не критически, что свидетельствует об отсутствии связи с бронхиальным деревом.

МСКТ-картина характерна для атипичной медиастинально-легочной формы саркоидоза II стадии с клинико-рентгенологическим паттерном ППС и медиастинальной лимфаденопатии. Диагноз саркоидоза морфологически верифицирован. Отмечается выраженный положительный ответ на терапию глюкокортикостероидами. Полости полностью закрылись через 8 мес., нормализовались ВГЛУ. На протяжении всего периода наблюдения больная существенных респираторных жалоб не предъявляла.

Отмечено, что феномен утолщения стенок полостей при динамическом наблюдении может свидетельствовать об обострении специфического воспалительного процесса [8, 16]. Кроме того, в стенках полостей при ППС выявляются неказеозные гранулемы с минимальным фиброзом, в отличие от плот-

ной фиброзной ткани с небольшим количеством гиалинизированных гранул, наблюдаемых в буллах и кистозных бронхоэктазах при хроническом саркоидозе IV стадии [5].

У некоторых больных саркоидозом при рентгенологическом исследовании могут наблюдаться оригинальные полостные структуры — «обратный знак гало» (ОЗГ) — противоположный от известного «знак гало» (от др.-греч. ἄλως — круг, диск) рентгенологический феномен, который в литературе описывается как зона «матового стекла» вокруг узловой консолидации и представляет собой области геморрагического инфаркта. При раке легкого этот признак может свидетельствовать о распространении инвазии за пределы опухоли. В англоязычной литературе распространен также термин «знак атолла» (от англ. *atoll* — возвышающийся коралловый риф, имеющий вид сплошного или разорванного кольца, окружающего лагуну), рентгенологически представляет собой округлую зону матового стекла, окруженную более плотным ободком, состоящим, чаще всего, из скопления гранулематозных очаговых уплотнений.

На рис. 4 предоставлено собственное клиническое наблюдение, по данным которого проиллюстрирован ОЗГ-паттерн у больной З. 55 лет, у которой диагностирована легочно-медиастинальная форма саркоидоза II стадии. Клинически отмечались маловыраженные неспецифичные симптомы, которые проявлялись незначительной одышкой, слабостью, дискомфортом в грудной клетке. При МСКТ-исследовании в различных сегментах обоих легких выявлены многочисленные оригинальные полостные структуры, которые охарактеризованы как ОЗГ-паттерн (см. рис. 4А) и увеличенные ВГЛУ (см. рис. 4В).

Для сравнения на рис. 4С, D приводится рентгенологическое изображение природного феномена «знак гало» при периферическом раке; на рис. 4Е и F проиллюстрирован феномен ОЗГ, или «знак атолла» при саркоидозе.

X.Zhan et al. [17] ретроспективно оценена большая когорта пациентов ($n = 1\,540$) с различными неклассифицируемыми патологическими изменениями в легочной ткани, выявленными при проведении КТ (за 2 года в пределах одного учреждения). В 108 (7 %)

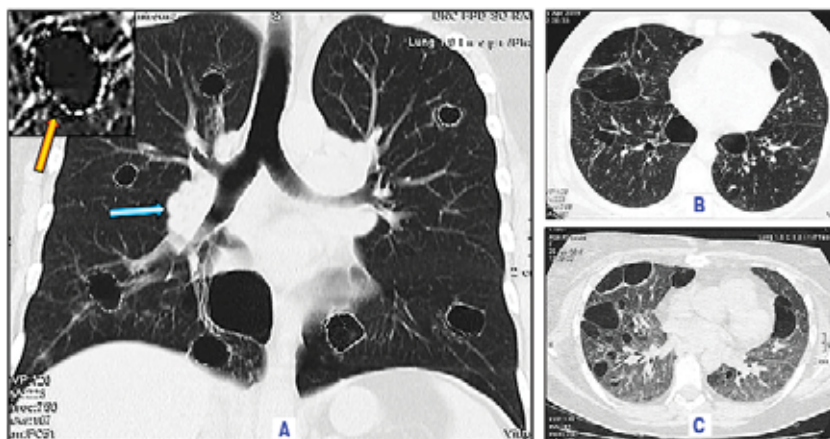


Рис. 3. Больная А. 45 лет. Саркоидоз, легочно-медиастинальная форма. Мультиспиральное компьютерно-томографическое исследование: А — мультипланарное реформирование в коронарной проекции; В — аксиальный срез в нижней зоне на вдохе; С — аксиальный срез в нижней зоне на выдохе

Figure 3. Patient A., 45 years old. Sarcoidosis, pulmonary mediastinal form. multispiral computed tomography study: A, multiplanar reforming in coronary projection; B, axial section in the lower zone on inspiration; C, axial section in the lower zone on the exhale

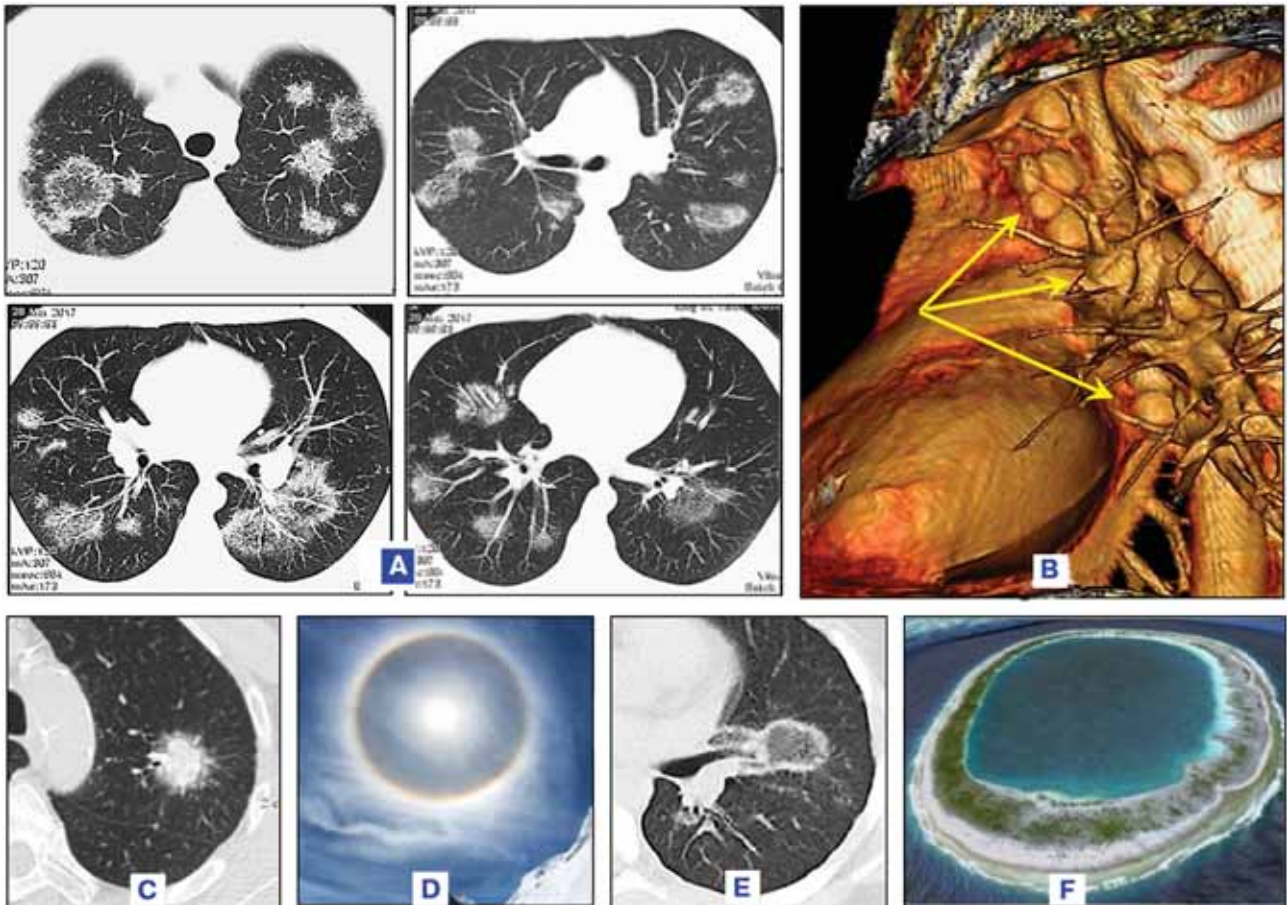


Рис. 4. Больная З. 55 лет, диагноз легочно-медиастинальная форма саркоидоза II стадии: А — аксиальные срезы на различных уровнях (визуализируются множественные фокусы в различных сегментах обоих легких — паттерн «обратный знак гало»); В — объемный рендеринг в левой косой проекции — бронхопульмональная и медиастинальная лимфаденопатия; С, D — рентгенологический и природный феномены «знак гало» при периферическом раке; Е, F — феномены «обратный знак гало» при саркоидозе
Figure 4. Patient Z., 55 years old, diagnosed with pulmonary mediastinal form of stage II sarcoidosis: A, axial sections at various levels (multiple foci in various segments of both lungs are visualized — the “reverse halo sign” pattern); B, volumetric rendering in the left oblique projection — bronchopulmonary and mediastinal lymphadenopathy; C, D, X-ray and natural phenomena of the “halo sign” in peripheral cancer; E, F, “reverse halo sign” phenomena in sarcoidosis

случаях зафиксирован ОЗГ, при этом в 43 случаях установлена криптогенная организующая пневмония, в 40 — туберкулез легких, в 16 — саркоидоз, в 7 — рак легкого, в 1 — легочный криптококкоз и еще в 1 — гранулематоз с полиангиитом. Таким образом, ОЗГ является нередким диагностическим тестом — 1 случай на 14 выявляемых при МСКТ всевозможных патологических изменений в легких. У большей части больных (77 %) встречаются 2 заболевания — криптогенная организующая пневмония (40 %) и туберкулез легких (37 %), что позволяет максимально сузить число заболеваний, при которых требуется дифференциальная диагностика. Несколько реже (6,5 %) ОЗГ наблюдается при саркоидозе. В практике авторов данной работы ОЗГ выявлен у 6 (1,2 %) из 490 больных саркоидозом II стадии.

Прошло более 45 лет после первой публикации А.А. Liebow [7], по данным которой впервые продемонстрирована и обозначена клиническая проблема редкого заболевания, которое автор назвал «некротический саркоидный гранулематоз», но до настоящего времени нет согласованного мнения о том, является ли НСГ самостоятельным заболеванием или это одна из форм атипичного саркоидоза.

В последних литературных источниках мнения некоторых специалистов, в первую очередь патологоанатомов, в своих противоречиях достигли апогея — от безальтернативности НСГ как самостоятельного заболевания [13, 14] до призыва прекратить использование термина «некротический саркоидный гранулематоз» в качестве диагностического и заменить его на «саркоидоз с патологией некротического саркоидного гранулематоза» [9].

Еще одной стороной дискуссии являются сторонники другой полостной формы саркоидоза — «первично-полостной саркоидоз» (*primary cavitary sarcoidosis*) [5, 18, 19]. Нельзя не учитывать и то обстоятельство, что в практической работе пульмонологи и специалисты лучевой диагностики чаще всего (в половине всех случаев полостных образований) при саркоидозе, а по данным А. Handa [5] — в 74 %) встречаются с фиброзно-кистозными изменениями у больных с прогрессирующим хроническим саркоидозом IV стадии [5, 8, 18, 20, 21].

Все это подчеркивает необходимость согласованного (упорядоченного) подхода к определению понятия «полостная форма саркоидоза», т. е. попытаться по возможности классифицировать эти патологиче-

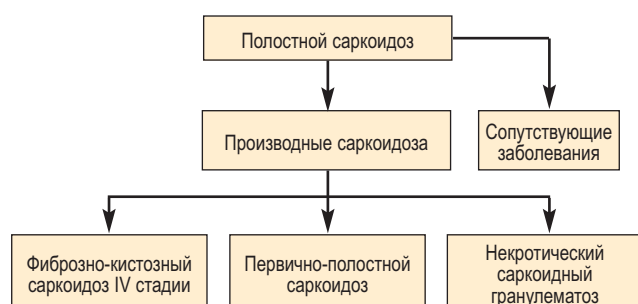


Рис. 5. Классификация полостных форм саркоидоза
Figure 5. Classification of cavity forms of sarcoidosis

ские состояния. В настоящей работе вариант решения данного вопроса основан на результатах анализа мировой литературы (1973–2018) и собственном опыте. Литературный поиск в базе данных *PubMed* осуществлялся с использованием ключевых фраз *primary cavitary sarcoidosis* и *necrotizing sarcoidosis granulomatosis*. Обнаружены следующие публикации: по ППС – 41 работа с описанием 137 случаев, большинство (90 %) – это презентация единичных случаев заболевания; по НСГ – 77 работ с описанием 130 случаев. В общей когорте больных ППС ключевые паттерны (полости) зарегистрированы в 100 % случаев, лимфаденопатия – в 59 %. У больных НСГ полости были отмечены в 15 (19 %) случаях, лимфаденопатия – в 39 (30 %).

За последние 10 лет (2009–2018) обследованы больные саркоидозом ($n = 490$), у которых в общей сложности выполнено 1 119 МСКТ-исследований в динамике с максимальным применением базовых программ постпроцессинговой обработки изображений. Различные полостные формы саркоидоза выявлены в 31 (6,3 %) случае – фиброзно-кистозные формы при саркоидозе IV стадии ($n = 8$); саркоидоз на фоне кистозной гипоплазии ($n = 7$); объединенные формы ППС и НСГ – у 6 (1,2 %) больных; сочетание саркоидоза и фиброзно-кавернозного туберкулеза ($n = 5$); саркоидоз с паттерном ОЗГ ($n = 5$).

Что касается классифицирования, то полостные формы саркоидоза условно можно разделить на 2 группы (рис. 5) – собственно производные саркоидоза и полостные образования при сопутствующих заболеваниях. В свою очередь, полости, производные саркоидоза, подразделяются на 3 подгруппы:

- прогрессирующий хронический фиброзно-кистозный саркоидоз IV стадии;
- ППС;
- НСГ.

Этиопатогенез формирования полостных структур при саркоидозе

Закономерен вопрос, касающийся расшифровки механизмов формирования атипичных полостей при саркоидозе. *A. Handa et al.* [5] представлены результаты систематического обзора публикаций в базе данных *PubMed* до 2017 г. включительно. На основе анализа литературы авторы предложили несколько теорий для объяснения возникновения полостей при саркоидозе. К ним относятся:

- образование булл (вторичные по отношению к обструкции и / или растяжению дыхательных путей вследствие фиброза) [22–24];
- воздействие интеркуррентных инфекций бактериальных, микобактериальных или грибковых агентов, экструдия некротического гиалинового материала из конгломератных областей фиброза и развитие кистозных бронхоэктазов [25];
- кавитация в результате саркоидоза, которая является результатом ишемического некроза конгломератных гранулематозных поражений [10, 26–28];
- гранулематозный ангиит, который встречается примерно у 70 % больных саркоидозом, может также способствовать ишемическому некрозу (НСГ) при саркоидозе [9].

По результатам анализа собственного материала, основанного на мировом опыте изучения патогенетических закономерностей прогрессии саркоидоза, авторы данной работы ограничиваются двумя наиболее вероятными механизмами образования полостного паттерна при саркоидозе:

- полостные структуры формируются в процессе прогрессии саркоидоза, фибротизации с проявлениями атрофии, дегенерации тканей и тракционных воздействий на интерстиций, терминальные бронхи и бронхиолы, вызывая их эктазию и формируя, наряду с фиброзом, воздушные кисты, буллы и бронхоэктазы;
- васкулярный фактор (наблюдается у 70 % всех больных саркоидозом [9]), при котором в качестве предиктора образования полости фигурирует гранулематозный ангиит, стеноз мелких сосудов с последующей ишемией и асептическим некрозом с образованием полости.

По данным всех наблюдений, в которых констатирована полостная форма саркоидоза, обязательно присутствовала лимфаденопатия, успешная диагностика которой основывалась на повседневном применении базовых программ постпроцессинга, в первую очередь МПР, МИП и объемного рендеринга, которые функционируют в современных МСКТ, однако вопрос о том, является ли внутригрудная или средостенная аденопатия характерной чертой НСГ, остается дискуссионным. В самых ранних сообщениях, в которых рентгенография органов грудной клетки была единственной формой рентгенологического исследования, увеличение лимфатических узлов считалось редким явлением и использовалось как средство отличия НСГ от саркоидоза [29]. В дальнейших работах отмечалось, что лимфаденопатия встречается гораздо чаще – при ППС [18] – у 59 % пациентов, при НСГ – до 40 % [30]. Медиастинальная лимфаденопатия, наблюдаемая в череде многих других клинико-рентгенологических проявлений, позволяет проводить уверенную дифференциальную диагностику саркоидоза с другими гранулематозными заболеваниями [15].

В качестве примера успешной диагностики лимфаденопатии при саркоидозе, в частности, при НСГ, приводится еще одно клиническое наблюдение (рис. 6).

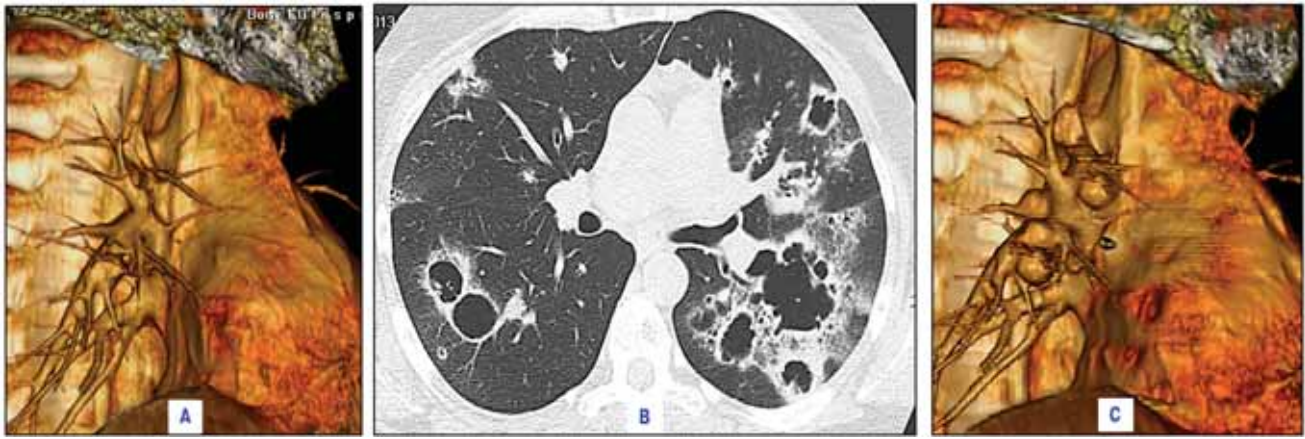


Рис. 6. Больная Я. 44 лет. Легочно-медиастинальная форма саркоидоза, паттерн некротического саркоидного гранулематоза: А — первичное обследование (объемный рендеринг в правой боковой проекции) до заболевания — нормальная рентгеноанатомия правого корня и средостения; пик заболевания: В — множественные полостные структуры в легких; С — увеличенные бронхопульмональные лимфатические узлы

Figure 6. Patient Y., 44 years old. Pulmonary mediastinal form of sarcoidosis, pattern of necrotic sarcoid granulomatosis: A, initial examination (volumetric rendering in the right lateral projection) before the disease — normal x-ray anatomy of the right root and mediastinum; peak of the disease: B, multiple cavity structures in the lungs; C, enlarged bronchopulmonary lymph nodes

Клиническое наблюдение № 3

Больная Я. 44 лет, обследована с помощью МСКТ дважды — до заболевания (см. рис. 6А, объемный рендеринг в правой боковой проекции) и через 2 года на пике заболевания, когда с последующей верификацией диагностирована легочно-медиастинальная форма саркоидоза II стадии с полостными структурами в толще инфильтративных изменений паренхимы легких (см. рис. 6В, МПР во фронтальной плоскости), сочетающихся с бронхопульмональной лимфаденопатией (см. рис. 6С, объемный рендеринг в правой боковой проекции).

Клиническая картина

Много вопросов касается возможностей клинической диагностики ППС и НСГ. Необходимо учитывать, что клиническая картина у больных этой категории скудная, а симптомы неспецифичны — кашель, поверхностное дыхание, боль в грудной клетке. Реже больные жалуются на лихорадку и слабость. Легочные функциональные тесты могут показывать различные отклонения — снижение форсированной жизненной емкости легких и артериальную гипоксемию. В 20 % случаев пациенты не предъявляют каких-либо определенных жалоб, хотя у всех имеются рентгенологические изменения в легких [13].

Следует особо подчеркнуть, что нередко наблюдается спонтанная регрессия этих заболеваний [7, 30, 31]. Так, *T. Shibata et al.* [30] описан случай НСГ с естественным разрешением у больного после хирургической биопсии легкого. *Y. Shikama et al.* [16] приводятся статистические данные распространенности полостного саркоидоза в Японии (1975–2005). За этот период зарегистрировано 32 случая НСГ. Подчеркивается, что в большинстве случаев терапия глюкокортикостероидами оказывалась эффективной, а в 28 % случаев наблюдалось спонтанное разрешение. Клиническая картина может быть еще более завуалированной при наличии осложненных форм ППС и НСГ. Наиболее часто встречаются осложнения в виде аспергиллеза [8, 21, 32], кровохарканья [8, 18, 22, 32], пневмоторакса [33, 34].

Описан даже единичный случай летального исхода от прогрессирования НСГ [35].

Гистологическая диагностика

Мнение подавляющего числа специалистов согласуется в том, что основным методом диагностики ППС и НСГ является гистологическое исследование. Тем не менее по данным *S. Mukhopadhyay et al.* [36], более чем 1/3 всех случаев легочных гранул (чаще всего при саркоидозе) определенная этиология не может быть детализирована даже после гистологического исследования. С целью определения причины легочных гранул в патологических образцах проведено ретроспективное многоцентровое (10 учреждений в 7 странах) исследование (500 биопсий), при этом конкретная причина этиопатогенеза гранул выявлена лишь в 290 (58 %) случаях. Общепринята точка зрения о том, что получить образцы ткани, которые удовлетворяют морфологическим критериям НСГ, возможно только при открытой биопсии легкого [28].

Для того чтобы с уверенностью утверждать, что образовавшиеся полостные структуры являются производными прогрессии саркоидоза, необходимо исключить полости другого генеза — бронхообструкцию различного происхождения (ретростенотическое абсцедирование); тканевой лизис в результате воздействия микробных, вирусных и грибковых агентов (деструкции воспалительного субстрата); распад опухоли (полостная форма рака); дегенеративно-дистрофические врожденные изменения (кистозная гипоплазия, буллы, синдром Вильямса—Кемпбелла и др.).

Усложняют диагностику легочных гранулематозов такие факторы, как малый объем биоптата, начальный этап формирования гранулемы, некроз в центре гранулемы, превалирование фиброзных изменений. В работе *Y. Rosen* [9], отмечены сложности морфологической верификации, однако подчеркивается, что

в англоязычной литературе (по результатам анализа работ, опубликованных к 2015 г.) описано ≤ 179 случаев НСГ, но только 103 (57 %) из них соответствовали гистологическим критериям этого заболевания. По мнению автора [9], для улучшения морфологической диагностики необходимо использовать большие по объему образцы биопсированной ткани.

Васкулярный фактор формирования полостных структур при саркоидозе

Интересные исследования проведены *Y. Rosen et al.* [37]. При обследовании пациентов с саркоидозом ($n = 128$) во всех тканевых образцах обнаружены паренхиматозные гранулемы, характерные для саркоидоза, из них у 88 (69 %) выявлен гранулематозный ангиит. В образцах с гранулематозным ангиитом в 92 % случаев зафиксировано венозное поражение, в 31 % — сочетание венозного и артериального поражения. Только в 8 % образцов зафиксированы исключительно артериальные поражения. Наиболее часто встречалось очаговое и сегментарное (частичное или полное) разрушение эластичной ткани сосудистых стенок, завершавшееся окклюзионным сужением мелких сосудов с последующей ишемизацией и некрозом тканей.

В историческом аспекте целесообразно упомянуть публикацию *W. Ricker* и *M. Clark* [38], которые впервые подробно описали характер некроза при саркоидозе (300 случаев саркоидоза, включая 22 вскрытия). В 35 % случаев саркоидоза наблюдались различные формы некроза.

T. Takemura et al. [39] сообщается о вовлечении легочных сосудов при вскрытии умерших ($n = 40$), у которых при жизни был зафиксирован классический саркоидоз, при этом гранулематозное поражение сосудов, активное или зажившее, отмечено в 100 % случаев, более распространено венозное вовлечение по сравнению с артериальным.

Таким образом, можно констатировать, что у 70 % больных саркоидозом в той или иной степени наблюдается поражение сосудистого русла, что является важным предиктором ишемизации и последующего некроза. Все это дает основание с уверенностью предположить, что в формировании полостных образований у больных ППС не последнее место занимает васкулярный фактор, а клинико-рентгенологические проявления ППС и НСГ во многом схожи.

Заключение

Полостные формы саркоидоза — редко встречающиеся заболевания, при которых требуется дифференциальная диагностика со многими патологическими состояниями, проявляющимися при рентгенологическом исследовании множественными консолидациями в легочной ткани, полостными структурами, корневой и медиастиальной лимфаденопатией. Приоритет в окончательной диагностике, безусловно, принадлежит гистологическим методам, хотя далеко не во всех

случаях может быть проведено успешное морфологическое распознавание заболевания. Предпочтение отдается открытой биопсии, которая выполняется только в специализированных торакальных клиниках. Априори, прежде чем делать биопсию, нужно убедительно аргументировать ее необходимость.

Клинические симптомы характеризуются мало-выраженностью и неспецифичностью. Учитывая, что возможности выполнения рентгенографии имеются практически в каждом стационаре и поликлинике, а современная высокоэффективная МСКТ активно внедряется в клиническую практику и становится с каждым годом доступнее, лучевая диагностика становится все более востребованной, при этом диагностика полостных форм саркоидоза становится все более ответственной.

Предлагаемая логистика диагностического процесса перспективна и экономически оправдана, т. к. более чем в 95 % случаев экспертное заключение о рентгеноморфологических и рентгенофункциональных изменениях при саркоидозе можно формировать уже на амбулаторном этапе. Это позволяет за короткий период (в течение 1–2 дней, чаще — за 1–2 ч) получить исчерпывающую информацию о данном заболевании и сформировать клинико-рентгенологическое заключение с высокой долей чувствительности и специфичности. Сочетание скудной клинической симптоматики, неадекватной регистрируемым при МСКТ обширным легочным изменениям, при наблюдаемой внутригрудной лимфаденопатии позволяет уверенно констатировать, что причиной полостных изменений в легочной ткани является саркоидоз.

В публикациях последних лет подчеркивается, что для успешной диагностики полостных форм саркоидоза, помимо адекватной лучевой диагностики и морфологической верификации диагноза, необходима тесная интеграция различных специалистов — пульмонологов, патологоанатомов и рентгенологов.

Интеграция специалистов-диагностов объективно оценена по данным многоцентрового исследования *C. Quaden et al.* [28], в результате которого выявлены 14 случаев НСГ, при этом анализ данных МСКТ проводился одними и теми же опытными специалистами (рентгенологом и пульмонологом). Соглашение между ними было достигнуто с высоким коэффициентом корреляции 0,86. При этом уместно вспомнить весьма образное в отношении консенсусного подхода к диагностическому процессу высказывание немецкого патологоанатома *Р. Вирхова* (1821–1902): «Патологический анатом должен выйти из покойницы и направиться к постели больного. Он встречает на этом пути практического врача, который идет в обратном направлении; они друг друга дополняют...».

Литература

1. Визель А.А., ред. Саркоидоз: от гипотезы к практике. Казань: ФЭН; 2004.
2. Демьяненко Н.Г., Лепеха Л.Н. Сложный случай дифференциальной диагностики диссеминированного ту-

- беркулеза легких и некротизирующего саркоидного гранулематоза. *Туберкулез и болезни легких*. 2013; 90 (1): 53–56.
3. Белокуров М.А., Басанцова Н.Ю., Зинченко Ю.С., Старшинова А.А. Проблема дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания (обзор литературы). *Медицинский альянс*. 2018; (3): 16–24.
 4. Ohshimo S., Guzman J., Costabel U., Bonella F. Differential diagnosis of granulomatous lung disease: clues and pitfalls. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (145): 170012. DOI: 10.1183/16000617.0012-2017.
 5. Handa A., Dhooria S., Sehgal I.S., Agarwal R. Primary cavitory sarcoidosis: A case report, systematic review, and proposal of new diagnostic criteria. *Lung India*. 2018; 35 (1): 41–46. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_225_17.
 6. Chong Y., Lee E.J., Kang C.S. et al. Necrotizing sarcoid granulomatosis: possibly veiled disease in endemic area of Mycobacterial infection. *J. Pathol. Transl. Med.* 2015; 49 (4): 346–350. DOI: 10.4132/jptm.2015.04.17.
 7. Liebow A.A. The J. Burns Amberson lecture – pulmonary angitis and granulomatosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1973; 108 (1): 1–18.
 8. Hours S., Nunes H., Kambouchner M. et al. Pulmonary cavitory sarcoidosis: clinico-radiologic characteristics and natural history of a rare form of sarcoidosis. *Medicine* (Baltimore). 2008; 87 (3): 142–151. DOI: 10.1097/MD.0b013e3181775a73.
 9. Rosen Y. Four decades of necrotizing sarcoid granulomatosis: What do we know now? *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2015; 139 (2): 252–262. DOI: 10.5858/arpa.2014-0051-RA.
 10. McArdle D.J.T., McArdle J.P., Jessup P. et al. Necrotizing sarcoid granulomatosis: clinico-radio-pathologic diagnosis. *Am. J. Med.* 2017; 130 (7): e283–286. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.03.015.
 11. Лепеха Л.Н., Березовский Ю.С., Бурцева С.А. и др. Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза легких и некротизирующего саркоидного гранулематоза по данным морфологического исследования. *Туберкулез и болезни легких*. 2013; 90 (2): 36–41.
 12. Васильев В.И., Пальшина С.Г., Чальцев Б.Д. и др. Некротизирующий саркоидный гранулематоз с клинической картиной рецидивирующего «острого живота». Описание случая и обзор литературы. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (11): 60–68. DOI: 10.17116/terarkh2017891160-68.
 13. Семенова Л.А., Березовский Ю.С., Грецов Е.М. Васкулит как некротизирующий саркоидный гранулематоз (обзор). *Медицина* (Алматы). 2018; 3 (189): 93–96.
 14. Karpathiou G., Batistatou A., Boglou P. et al. Necrotizing sarcoid granulomatosis: A distinctive form of pulmonary granulomatous disease. *Clin. Respir. J.* 2018; 12 (4): 1313–1319. DOI: 10.1111/crj.12673.
 15. Леншин А.В., Ильин А.В., Одириев А.Н., Крайнов С.А. Лимфомы средостения: постпроцессинговая обработка томографических изображений. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018; (67): 117–130.
 16. Shikama Y., Takase H., Takamiya Y. et al. [Case of primary cavitory sarcoidosis: exacerbation after 16 years from onset]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2006; 44 (10): 779–785 (in Japanese).
 17. Zhan X., Zhang L., Wang Z. et al. Reversed halo sign: presents in different pulmonary diseases. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0128153. DOI: 10.1371/journal.pone.0128153.
 18. Sajawal Ali M., Ciftci Olsen F., Franco R. Primary cavitory sarcoidosis: A diagnostic challenge for the clinician. *Arch. Bronconeumol.* 2017; 54 (7): 387. DOI: 10.1016/j.arbr.2017.11.023.
 19. Gil Guerra A.B., Lopes Pedreira M.R., Carton Sánchez P., Santos Velasco P. Primary cavitory sarcoidosis, an extremely rare form of presentation. *Arch. Bronconeumol.* 2018; 54 (9): 483–484. DOI: 10.1016/j.arbr.2018.07.004.
 20. Сперанская А.А., Баранова О.П., Васильева М.А., Амосов И.В. Лучевая диагностика редких форм саркоидоза органов дыхания. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2018; 99 (4): 175–183.
 21. Uzunhan Y., Nunes H., Jeny F. et al. Chronic pulmonary aspergillosis complicating sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (6): 1602396. DOI: 10.1183/13993003.02396-2016.
 22. Илькович М.М., Баранова О.П., Сперанская А.А. и др. Причины кровохарканья и легочного кровотечения у больных саркоидозом легких. *Вестник современной клинической медицины*. 2010; 3 (4): 17–23.
 23. Lewis M.M., Mortelliti M.P., Yeager H. Jr, Tsou E. Clinical bronchiectasis complicating pulmonary sarcoidosis: case series of seven patients. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2002; 19 (2): 154–159.
 24. Jungraithmayr W., Leggeri E., Weder W., Vrugt B. Sarcoidosis as a rare cause for symmetrical giant bullous disease. *BMC Pulm. Med.* 2017; 17: 88. DOI: 10.1186/s12890-017-0429-z.
 25. Tellis C.J., Putnam J.S. Cavitation in large multinodular pulmonary disease a rare manifestation of sarcoidosis. *Chest*. 1977; 71 (6): 792–793. DOI: 10.1378/chest.71.6.792.
 26. Sarcoidosis with lung cavitation. *Postgrad. Med. J.* 1950; 26: 494–503. DOI: 10.1136/pgmj.26.299.494.
 27. Popper H.H., Klemen H., Colby Th.V., Churg A. Necrotizing sarcoid granulomatosis – is it different from nodular sarcoidosis? *Pneumologie*. 2003; 57 (5): 268–271. DOI: 10.1055/s-2003-39365.
 28. Quaden C., Tillie-Leblond I., Delobbe A. et al. Necrotising sarcoid granulomatosis: clinical, functional, endoscopic and radiographical evaluations. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 778–785. DOI: 10.1183/09031936.05.00024205.
 29. Chittock D.R., Joseph M.G., Paterson N.A.M., McFadden R.G. Necrotizing sarcoid granulomatosis with pleural involvement: clinical and radiographic features. *Chest*. 1994; 106 (3): 672–676. DOI: 10.1378/chest.106.3.672.
 30. Shibata T., Takahashi K., Uchida M. et al. Necrotizing sarcoid granulomatosis with natural resolution after a surgical lung biopsy. *Intern. Med.* 2018; 57 (11): 1625–1629. DOI: 10.2169/internalmedicine.9813-17.
 31. Kanaji N., Nakashima N., Inoue T. et al. Pulmonary multiloculated “lotus torus-like” sarcoidosis mimicking lung adenocarcinoma. *Intern. Med.* 2019; 58 (3): 419–422. DOI: 10.2169/internalmedicine.1541-18.
 32. Gera K., Panjabi C., Dash D., Shah A. Cavitory alveolar sarcoidosis complicated by an aspergilloma. *BMJ Case Rep.* 2014; 2014: bcr2014206280. DOI: 10.1136/bcr-2014-206280.
 33. Yamaguchi M., Ohta K., Takizawa H. et al. [A case of sarcoidosis with right pneumothorax and multiple cavities in both lung fields]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1995; 33 (5): 533–537 (in Japanese).
 34. Kanematsu T., Ohgushi F., Ogawa H. et al. [Bullous sarcoidosis – a case report]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2001; 39 (2): 117–121 (in Japanese).
 35. Churg A., Carrington C.B., Gupta R. Necrotizing sarcoid granulomatosis. *Chest*. 1979; 76 (4): 406–413. DOI: 10.1378/chest.76.4.406.
 36. Mukhopadhyay S., Farver C.F., Vaszar L.T. et al. Causes of pulmonary granulomas: a retrospective study of 500 cases

- from seven countries. *J. Clin. Pathol.* 2012; 65 (1): 51–57. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200336.
 37. Rosen Y., Moon S., Huang C.T. et al. Granulomatous pulmonary angitis in sarcoidosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1977; 101 (4): 170–174.
 38. Ricker W., Clark M. Sarcoidosis: a clinicopathologic review of three hundred cases, including twenty two autopsies. *Am. J. Clin. Pathol.* 1949; 19 (8): 725–749. DOI: 10.1093/ajcp/19.8.725.
 39. Takemura T., Matsui Y., Saiki S., Mikami R. Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: a report of 40 autopsy cases. *Hum. Pathol.* 1992; 23 (11): 1216–1223. DOI: 10.1016/0046-8177(92)90288-E.
- Поступила 02.09.19
- ## References
1. Vize A.A., ed. [Sarcoidosis: from hypothesis to practice]. Kazan: FEN; 2004 (in Russian).
 2. Dem'yanenko N.G., Lepekha L.N. [A complex case of differential diagnosis of disseminated pulmonary tuberculosis and necrotizing sarcoid granulomatosis]. *Tuberkulez i bolezni legkih.* 2013; 90 (1): 53–56 (in Russian).
 3. Belokurov M., Basancova N., Zinchenko Yu., Starshinova A. [Difficulties of respiratory tuberculosis and sarcoidosis differential diagnosis (literature review)]. *Meditsinskiy al'yans.* 2018; (3): 16–24 (in Russian).
 4. Ohshimo S., Guzman J., Costabel U., Bonella F. Differential diagnosis of granulomatous lung disease: clues and pitfalls. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (145): 170012. DOI: 10.1183/16000617.0012-2017.
 5. Handa A., Dhooria S., Sehgal I.S., Agarwal R. Primary cavitary sarcoidosis: A case report, systematic review, and proposal of new diagnostic criteria. *Lung India.* 2018; 35 (1): 41–46. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_225_17.
 6. Chong Y., Lee E.J., Kang C.S. et al. Necrotizing sarcoid granulomatosis: possibly veiled disease in endemic area of Mycobacterial infection. *J. Pathol. Transl. Med.* 2015; 49 (4): 346–350. DOI: 10.4132/jptm.2015.04.17.
 7. Liebow A.A. The J. Burns Amberson lecture – pulmonary angitis and granulomatosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1973; 108 (1): 1–18.
 8. Hours S., Nunes H., Kambouchner M. et al. Pulmonary cavitary sarcoidosis: clinico-radiologic characteristics and natural history of a rare form of sarcoidosis. *Medicine (Baltimore).* 2008; 87 (3): 142–151. DOI: 10.1097/MD.0b013e3181775a73.
 9. Rosen Y. Four decades of necrotizing sarcoid granulomatosis: What do we know now? *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2015; 139 (2): 252–262. DOI: 10.5858/arpa.2014-0051-RA.
 10. McArdle D.J.T., McArdle J.P., Jessup P. et al. Necrotizing sarcoid granulomatosis: clinico-radio-pathologic diagnosis. *Am. J. Med.* 2017; 130 (7): e283–286. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.03.015.
 11. Lepekha L.N., Berezovskiy Yu.S., Burtseva S.A. et al. [Differential diagnosis of disseminated pulmonary tuberculosis and necrotizing sarcoid granulomatosis according to morphological evidence]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2013; 90 (2): 36–41 (in Russian).
 12. Vasil'ev V.I., Pal'shina S.G., Chal'tsev B.D. et al. [Necrotizing sarcoid granulomatosis with clinical presentations of recurrent acute abdomen. Case report and literature review]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017; 89 (11): 60–68. DOI: 10.17116/terarkh2017891160-68 (in Russian).
 13. Semenova L.A., Berezovskiy Yu.S., Gretsov E.M. [Vasculitis – as the necrotizing sarcoid granulomatosis (review)]. *Meditsina (Almaty).* 2018; 3 (189): 93–96 (in Russian).
 14. Karpathiou G., Batistatou A., Boglou P. et al. Necrotizing sarcoid granulomatosis: A distinctive form of pulmonary granulomatous disease. *Clin. Respir. J.* 2018; 12 (4): 1313–1319. DOI: 10.1111/crj.12673.
 15. Leshin A.V., Il'in A.V., Odireev A.N., Kraynov S.A. [Lymphomas of mediastinum: postprocessing of tomographic images]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2018; (67): 117–130 (in Russian).
 16. Shikama Y., Takase H., Takamiya Y. et al. [Case of primary cavitary sarcoidosis: exacerbation after 16 years from onset]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2006; 44 (10): 779–785 (in Japanese).
 17. Zhan X., Zhang L., Wang Z. et al. Reversed halo sign: presents in different pulmonary diseases. *PLoS One.* 2015; 10 (6): e0128153. DOI: 10.1371/journal.pone.0128153.
 18. Sajawal Ali M., Ciftci Olsen F., Franco R. Primary cavitary sarcoidosis: A diagnostic challenge for the clinician. *Arch. Bronconeumol.* 2017; 54 (7): 387. DOI: 10.1016/j.arbr.2017.11.023.
 19. Gil Guerra A.B., Lopes Pedreira M.R., Carton Sánchez P., Santos Velasco P. Primary cavitary sarcoidosis, an extremely rare form of presentation. *Arch. Bronconeumol.* 2018; 54 (9): 483–484. DOI: 10.1016/j.arbr.2018.07.004.
 20. Speranskaya A.A., Baranova O.P., Vasil'eva M.A., Amosov I.V. [Radiation diagnosis of rare forms of respiratory organ sarcoidosis]. *Vestnik rentgenologii i radiologii.* 2018; 99 (4): 175–183 (in Russian).
 21. Uzunhan Y., Nunes H., Jeny F. et al. Chronic pulmonary aspergillosis complicating sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (6): 1602396. DOI: 10.1183/13993003.02396-2016.
 22. Il'kovich M.M., Baranova O.P., Speranskaya A.A. et al. [Causes of lung hemorrhage and hemoptysis in patients with pulmonary sarcoidosis]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2010; 3 (4): 17–23 (in Russian).
 23. Lewis M.M., Mortelliti M.P., Yeager H. Jr, Tsou E. Clinical bronchiectasis complicating pulmonary sarcoidosis: case series of seven patients. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2002; 19 (2): 154–159.
 24. Jungraithmayr W., Leggeri E., Weder W., Vrugt B. Sarcoidosis as a rare cause for symmetrical giant bullous disease. *BMC Pulm. Med.* 2017; 17: 88. DOI: 10.1186/s12890-017-0429-z.
 25. Tellis C.J., Putnam J.S. Cavitation in large multinodular pulmonary disease a rare manifestation of sarcoidosis. *Chest.* 1977; 71 (6): 792–793. DOI: 10.1378/chest.71.6.792.
 26. Sarcoidosis with lung cavitation. *Postgrad. Med. J.* 1950; 26: 494–503. DOI: 10.1136/pgmj.26.299.494.
 27. Popper H.H., Klemen H., Colby Th.V., Churg A. Necrotizing sarcoid granulomatosis – is it different from nodular sarcoidosis? *Pneumologie.* 2003; 57 (5): 268–271. DOI: 10.1055/s-2003-39365.
 28. Quaden C., Tillie-Leblond I., Delobbe A. et al. Necrotizing sarcoid granulomatosis: clinical, functional, endoscopic and radiographical evaluations. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 778–785. DOI: 10.1183/09031936.05.00024205.
 29. Chittock D.R., Joseph M.G., Paterson N.A.M., McFadden R.G. Necrotizing sarcoid granulomatosis with pleural involvement: clinical and radiographic features. *Chest.* 1994; 106 (3): 672–676. DOI: 10.1378/chest.106.3.672.
 30. Shibata T., Takahashi K., Uchida M. et al. Necrotizing sarcoid granulomatosis with natural resolution after a surgical lung biopsy. *Intern. Med.* 2018; 57 (11): 1625–1629. DOI: 10.2169/internalmedicine.9813-17.
 31. Kanaji N., Nakashima N., Inoue T. et al. Pulmonary multi-loculated “lotus torus-like” sarcoidosis mimicking lung ade-

- nocarcinoma. *Intern. Med.* 2019; 58 (3): 419–422. DOI: 10.2169/internalmedicine.1541-18.
32. Gera K., Panjabi C., Dash D., Shah A. Cavitory alveolar sarcoidosis complicated by an aspergilloma. *BMJ Case Rep.* 2014; 2014: bcr2014206280. DOI: 10.1136/bcr-2014-206280.
 33. Yamaguchi M., Ohta K., Takizawa H. et al. [A case of sarcoidosis with right pneumothorax and multiple cavities in both lung fields]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* 1995; 33 (5): 533–537 (in Japanese).
 34. Kanematsu T., Ohgushi F., Ogawa H. et al. [Bullous sarcoidosis – a case report]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2001; 39 (2): 117–121 (in Japanese).
 35. Churg A., Carrington C.B., Gupta R. Necrotizing sarcoid granulomatosis. *Chest.* 1979; 76 (4): 406–413. DOI: 10.1378/chest.76.4.406.
 36. Mukhopadhyay S., Farver C.F., Vaszar L.T. et al. Causes of pulmonary granulomas: a retrospective study of 500 cases from seven countries. *J. Clin. Pathol.* 2012; 65 (1): 51–57. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200336.
 37. Rosen Y., Moon S., Huang C.T. et al. Granulomatous pulmonary angiitis in sarcoidosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1977; 101 (4): 170–174.
 38. Ricker W., Clark M. Sarcoidosis: a clinicopathologic review of three hundred cases, including twenty two autopsies. *Am. J. Clin. Pathol.* 1949; 19 (8): 725–749. DOI: 10.1093/ajcp/19.8.725.
 39. Takemura T., Matsui Y., Saiki S., Mikami R. Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: a report of 40 autopsy cases. *Hum. Pathol.* 1992; 23 (11): 1216–1223. DOI: 10.1016/0046-8177(92)90288-E.

Received: September 09, 2019

Информация об авторах / Author information

Леншин Анатолий Васильевич — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (914) 558-19-37; e-mail: lenshin42@mail.ru

Anatoliy V. Lenshin, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; tel.: (914) 558-19-37; e-mail: lenshin42@mail.ru

Ильин Андрей Валерьевич — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярных и трансляционных исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (914) 561-69-52; e-mail: alero82@yandex.ru

Andrey V. Il'in, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; tel.: (914) 561-69-52; e-mail: alero82@yandex.ru

Перельман Юрий Михайлович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, руководитель лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (4162) 77-28-01; e-mail: jperelman@mail.ru

Yuliy M. Perelman, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory of Functional Investigations of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; tel.: (4162) 77-28-01; e-mail: jperelman@mail.ru

Пациент с одышкой в практике врача-терапевта

Н.В.Гордеева^{1,2}, И.В.Демко^{1,2}, М.Г.Мамаева^{1,2}, С.В.Зеленый², А.Ю.Крапошина^{1,2} ✉, И.А.Соловьева^{1,2}, В.А.Мосина^{1,2}, Е.А.Вербицкая¹, Ю.А.Толстокорова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А

Резюме

Одышка — субъективное чувство нехватки воздуха — является одной из самых распространенных жалоб у пациентов на приеме участкового терапевта или врача любой другой специальности. Круг патологических состояний и заболеваний, которые сопровождаются одышкой, очень разнообразен и зачастую ставит перед врачом сложную диагностическую задачу, включая такие угрожающие жизни патологии, как инфаркт миокарда или тромбоэмболия легочной артерии, с одной стороны, и достаточно «безобидные» с прогностической точки зрения расстройства, такие как гипервентиляционный синдром и детренированность — с другой. Чем больше опыт врача, тем шире этот диагностический путь. Но на практике обычно сбываются определенные стереотипы при ведении таких пациентов и та патология, с которой участковые терапевты в своей рутинной работе сталкиваются, каждый день выходит на первый план. По данным клинического наблюдения отмечено, что при наличии патологии сердечно-сосудистой системы (гипертонической болезни) маскируются другие признаки, и появление одышки легко объясняется осложнением гипертонической болезни — сердечной недостаточностью. В действительности все оказалось значительно сложнее. Показаны определенные проблемы дифференциальной диагностики одышки в практической деятельности врача-терапевта. Подчеркивается необходимость мультидисциплинарного подхода при установлении диагноза и определении тактики лечения у пациентов с одышкой.

Ключевые слова: одышка, дифференциальный диагноз, диагностические ошибки, туберкулез легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Для цитирования: Гордеева Н.В., Демко И.В., Мамаева М.Г., Зеленый С.В., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А., Мосина В.А., Вербицкая Е.А., Толстокорова Ю.А. Пациент с одышкой в практике врача-терапевта. *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 842–846. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-842-846

Patients with dyspnea in the practice of a general practitioner

Natalya V. Gordeeva^{1,2}, Irina V. Demko^{1,2}, Marina G. Mamaeva^{1,2}, Sergey V. Zelenyy², Angelina Yu. Kraposhina^{1,2} ✉, Irina A. Solov'eva^{1,2}, Valentina A. Mosina^{1,2}, Elena A. Verbitskaya¹, Yuliya A. Tolstokorova¹

¹ V.F.Voyno-Yasenevskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital: ul. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Shortness of breath, a subjective feeling of lack of air, is one of the most common complaints that patients present to a general practitioner or any other primary care doctor. The range of pathological conditions and diseases accompanied by shortness of breath is diverse and often poses a difficult diagnostic task for the doctor. These conditions may include such life-threatening pathologies as myocardial infarction or pulmonary embolism on the one hand, and conditions that are relatively “harmless” from a prognostic point of view, such as hyperventilation syndrome and detraining, on the other. The more experienced a doctor is, the wider this range will be. However, certain stereotypes are usually triggered in the management of such patients in the routine practice and the pathology that the general practitioner faces most often, prevails. Our clinical example clearly shows how the present cardiovascular condition (hypertension) masks other signs, and the shortness of breath is easily explained by a complication of hypertension — heart failure. Nevertheless, this case turned out to be more complicated. This clinical example shows the main problems of differential diagnosis of shortness of breath in the practice of a general practitioner or a family doctor. This case emphasizes that a multidisciplinary approach should be applied to the diagnosis and treatment of patients with dyspnea.

Key words: dyspnea, differential diagnosis, diagnostic errors, pulmonary tuberculosis.

Conflict of interest. The authors do not declare a conflict of interest.

For citation: Gordeeva N.V., Demko I.V., Mamaeva M.G., Zelenyy S.V., Kraposhina A.Yu., Solov'eva I.A., Mosina V.A., Verbitskaya E.A., Tolstokorova Yu.A. Patients with dyspnea in the practice of a general practitioner. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 842–846 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-842-846

Одышка — одно из наиболее тягостных и мучительных субъективных ощущений дыхательного дискомфорта. Одышка является самой распространенной жалобой у пациентов первичного звена здравоохранения и стационарных больных [1].

Несмотря на частое использование термина «одышка», дать точное определение ему не так просто. Обычно одышка определяется как затрудненное,

требующее усилий или некомфортное дыхание, которое может возникать за счет стимуляции рецепторов в легочной ткани, механорецепторов дыхательных мышц, хеморецепторов или сосудистых рецепторов. [2, 3]. J.H. Comroe [3] одышка определена как затрудненное, требующее усилий или стесненное дыхание, при этом отмечено, что одышка субъективна по своей природе, поэтому она включает

как восприятие ощущения, так и реакцию на это ощущение, поэтому на выраженность одышки могут оказать влияние не только соматические, но и психологические факторы.

Причиной одышки являются бронхолегочные, сердечно-сосудистые патологии и заболевания, входящие в смешанную группу, — нервно-мышечные, метаболические нарушения и состояния, связанные с проблемами нервно-психической сферы. Одышка проявляется при основных заболеваниях органов дыхания — пневмонии, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астме, диффузных заболеваниях легких, плевритах, а также при заболеваниях легочных сосудов (первичная легочная гипертензия, перенесенная тромбоэмболия легочной артерии с развитием вторичной легочной гипертензии). Кардиологические причины одышки включают ишемию миокарда и сердечную недостаточность. Одышка напряжения (при физической нагрузке) может быть связана с анемией, дисфункцией щитовидной железы, метаболическим ацидозом (например, при декомпенсации сахарного диабета). Если при тщательном обследовании не выявлена причина одышки, необходимо исключить психогенные причины — гипервентиляцию, панические атаки, депрессию [4, 5].

Дифференцировать эти состояния не всегда просто. Причины этого часто связаны со сложностью патологического процесса, многообразием физиологических, патофизиологических и психологических механизмов, составляющих основу одышки, иногда — с проблемами взаимодействия со смежными специалистами (особенно при подозрении на психопатологию), реже — с узкой специализацией либо недостаточно широким клиническим мышлением врача [6, 7].

В связи с определенными трудностями ведения пациентов с одышкой приводится клиническое наблюдение с описанием некоторых особенностей клинической картины.

Клиническое наблюдение

Пациентка Т. 61 года поступила в отделение кардиологии № 1 Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (КГБУЗ «ККБ») с жалобами на одышку при обычной физической нагрузке, периодическое повышение артериального давления (АД) до 180 / 70 мм рт. ст., тахикардию, боли в области сердца давящего характера при повышении АД, утренний кашель с отхождением незначительного количества слизистой мокроты, периодическую пастозность голеней, утреннюю скованность в суставах кистей до 30 мин, постоянные головные боли, головокружение, ухудшение памяти, снижение массы тела на 3 кг за последний месяц.

Из анамнеза известно, что женщина страдает артериальной гипертензией (АГ) > 10 лет, с 2013 г. наблюдается амбулаторно у кардиолога с диагнозом гипертоническая болезнь. Регулярно принимает лозартан 50 мг 1 раз в сутки, аторвастатин 20 мг 1 раз в сутки, кардиомагнил 75 мг 1 раз в сутки. На протяжении последних 3 мес. отмечает значительное ухудшение самочувствия — нестабильное течение АГ на фоне привычной терапии, стала быстро прогрессировать одышка. Ухудшение самочувствия пациентка связывает со стрессом (дома муж-инвалид, требующий постоянного ухода, 3 мес. назад умерла родная сестра). Диагноз при поступлении — гипертоническая болезнь III стадии, риск 4, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохраненной

фракцией выброса (ФВ), I стадии, II функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association — NYHA).

При поступлении состояние средней степени тяжести. При общем осмотре отмечается бледность и сухость кожных покровов, ломкость ногтей, незначительная ульнарная девиация кистей, воспалительно-геморрагические высыпания с переходом в пигментацию на голенях и стопах (рис. 1, 2). Ожирение I степени (индекс массы тела — 31,2 кг / м²). Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание через нос затруднено. Частота дыхательных движений — 18 в минуту. Грудная — клетка правильной формы, при перкуссии — ясный легочный звук, при аускультации — инспираторные хрипы над нижними отделами легких с обеих сторон. Насыщение крови кислородом (SpO₂) — 97 %. Тоны сердца ритмичные, шумы не выслушиваются, повышенные частоты сердечных сокращений до 100 в минуту, АД — до 140 / 90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме, стул регулярный, оформленный. При оценке одышки с помощью модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale — mMRC) пациентка набрала 2 балла, при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) смогла пройти 325 м. В анализах крови отмечена анемия (Hb — 99 г / л, цветовой показатель — 0,83) с повышением ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки до 59,2 мкмоль / л, снижением уровня сывороточного железа до 3,9 мкмоль / л, увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 61 мм / ч и резким повышением уровня С-реактивного белка (СРБ) — до 174,5 мг / л. По данным общего анализа мочи удельный вес снижен до 1005, в осадке выделены единичные эритроциты (измененные и неизмененные).

Таким образом, у пациентки установлены симптомы и признаки, которые нельзя полностью объяснить входящим диагнозом. Дифференциальная диагностика проводилась с анемией, системными заболеваниями соединительной ткани, паранеопластическим процессом, интерстициальными заболеваниями органов дыхания.

Для уточнения или исключения кардиальных причин одышки и поражения органов-мишеней в первую очередь намечено обследование сердечно-сосудистой системы. Клинические проявления стенокардии отсутствуют. По данным эхокардиографии отмечено



Рис. 1. Истонченная ногтевая пластина большого пальца правой руки
Figure 1. Thinned nail plate of the right thumb



Рис. 2. Воспалительно-геморрагические высыпания с переходом в пигментацию на голенях и стопах
Figure 2. Inflammatory hemorrhagic rash with a transition to pigmentation on the legs and feet

нарушение диастолической функции левого желудочка по 1-му типу. Сократительная способность миокарда удовлетворительная (ФВ — 61 %). Признаков легочной гипертензии нет, систолическое давление в легочной артерии — 28 мм рт. ст. При дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий с цветовым картированием — признаки атеросклеротического поражения со стенозированием внутренней сонной артерии справа (20 %), общей сонной артерии слева, бифуркации (20 %), внутренней сонной артерии слева (25 %). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) вен нижних конечностей отмечается недостаточность клапанов. Для исключения сердечной недостаточности проводилось определение уровня мозгового натрийуретического пептида (proBNP). Выявлено незначительное повышение показателя до 158 пг / мл (норма — до 125 пг / мл), что отражает диастолическую дисфункцию левого желудочка при АГ. С учетом клинической картины и проведенных обследований объяснение одышки заболеванием сердца затруднительно.

Параллельно при дифференциальной диагностике синдрома одышки с заболеваниями органов дыхания проводилось цитологическое исследование мокроты — кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) не выявлены. При бактериологическом исследовании посев роста не дал. На рентгенограмме органов грудной клетки выявлено снижение пневматизации легочной ткани в нижних отделах слева и справа за счет деформации легочного рисунка, на фоне которого прослеживается ячеистая перестройка; нижние отделы левого легкого уменьшены в объеме; слева в S3 отмечается уплотнение легочной ткани. Заключение: данные изменения наиболее характерны для бронхоэктатической болезни. С учетом рентгенологического заключения и анамнеза пациентки (нет указаний на частые простудные заболевания) выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки (рис. 3). По данным МСКТ на фоне диффузных интерстициальных изменений выявлены двусторонние очаговые изменения в проекции средней и верхней долей справа и верхней и нижней долей слева. По данным МСКТ не исключается двусторонняя полисегментарная пневмония, однако клинических данных за пневмонию не получено. Обращал на себя внимание резкий диссонанс между объемом поражения легочной ткани и отсутствием характерной клинической картины — отсутствие лихорадочного, интоксикационного синдромов, признаков дыхательной недостаточности, насыщение крови кислородом SpO_2 — 97 %. По результатам лабораторных анализов выявлены признаки активного воспалительного процесса (СОЭ — 61 мм / ч, СРБ до 174,5 мг / л), но без нейтрофильного лейкоцитоза. Учитывая данные МСКТ легких, активность воспалительного процесса и анемию по лабораторным данным, жалобы на утреннюю скованность в суставах, выявленную при осмотре незначительную ульнарную девиацию кистей, наличие воспалительно-геморрагических высыпаний с переходом в пигментацию на голенях и стопах, диагностический поиск направлен на выявление системного заболевания соединительной ткани с поражением легких. При обследовании выявлено повышение ревматоидного фактора в незначимом титре (15,4 МЕ / мл), иммунологическая панель (антитела к экстрагируемым ядерным антигенам, ядерным антигенам, нативным ДНК) отрицательная, LE-клетки («клетки красной волчанки») не выявлены. При рентгенографии кистей рук выявлены признаки остеоартроза дистальных межфаланговых суставов. В связи с жалобами на наличие высыпаний на голенях и пятна на коже волосистой части головы пациентка осмотрена дерматовенерологом, диагностированы экзема, пурпура Майокки, очаговая алопеция. По заключению нефролога-ревматолога данных за наличие системного заболевания соединительной ткани не выявлено, установлен диагноз первичный полиостеоартроз с преимущественным поражением дистальных межфаланговых суставов кистей, болевой синдром (БС) II степени, функциональная недостаточность (ФН) I степени.

Параллельно проводился онкопоиск. По данным УЗИ органов брюшной полости и почек выявлены диффузные изменения в печени и поджелудочной железе. На УЗИ щитовидной (ЩЖ) и паращитовидных желез отмечаются экзоструктурные изменения ЩЖ; очаговое образование левой доли ЩЖ; гормоны ЩЖ в норме. При осмотрах эндокринологом, гинекологом патологии не выявлено. По результатам УЗИ матки и придатков дополнительных образований в полости малого таза не установлено. По данным фиброгастроудоденоскопии выявлен диффузный поверх-

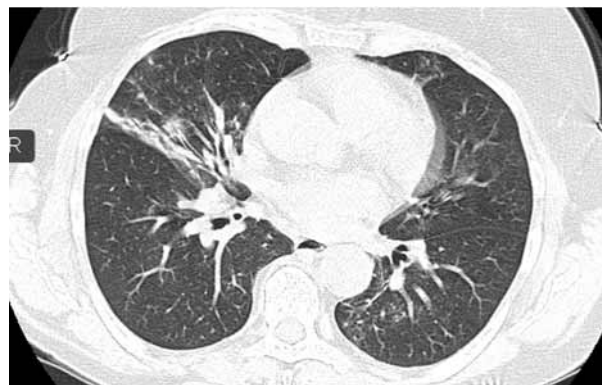


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография легких при поступлении пациентки Т. 61 года

Figure 3. Multispiral computed tomography of the lungs of the patient T, 61 years old, upon admission

ностный гастрит с признаками атрофии слизистой оболочки желудка; при проведении колоноскопии — анальный полип; консультирована колопроктологом — данные за онкопатологию отсутствуют. Гематолог подтвердил железодефицитную анемию легкой степени тяжести. Учитывая проведенный объем обследований, наличие паранеопластического процесса осталось под сомнением.

Для уточнения патологии респираторной системы проведено исследование функции внешнего дыхания. Показатели спирографии и бодиплетизмографии — в пределах нормы. При исследовании диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) выявлено снижение показателя до 64,8 %. В динамике через 2 нед. повторно выполнена МСКТ легких (рис. 4), по результатам которой отмечена резкая отрицательная динамика в виде увеличения объема и степени уплотнения ранее выявленных изменений. С учетом жалоб, снижения показателя DL_{CO} до 64,8 % и данных МСКТ складывается впечатление о диссеминированном процессе неясной этиологии.

Для уточнения диагноза диссеминированный процесс в легких 06.02.18 пациентка переведена в отделение пульмонологии КГБУЗ «ККБ». С диагностической целью проведена чрезбронхиальная биопсия легочной ткани. При бактериологическом исследовании промывных вод бронхов выделен золотистый стафилококк, чувствительный к оксацилину, в диагностически значимом титре (1×10^6 КОЕ / мл), к терапии добавлен цефтриаксон 2 г в сутки курсом 8 дней. Цитологическое исследование мокроты — без особенностей. При морфологическом исследовании биопсийного материала легочной ткани (рис. 5) выявлены множественные неправильной формы эпителиоидноклеточные гранулемы, содержащие клетки Пирогова—Лангханса. В отдельных гранулемах отмечались признаки некроза в центре. КУМ-. По заключению патоморфологов и с учетом отсутствия КУМ, показано, что данная морфологическая картина наиболее характерна для саркоидоза. Однако учитывая клинко-лабораторные показатели (анемия, выраженная активность воспалительного процесса, неоднородность гранул с наличием некроза в центре) и стремительную отрицательную динамику по МСКТ, диагноз

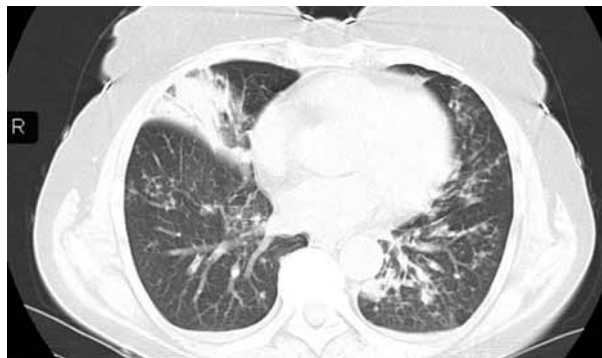


Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томография легких в динамике (через 2 нед.)

Figure 4. Multislice computed tomography of the lungs after 2 weeks

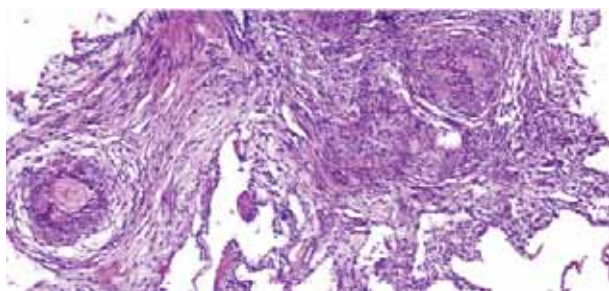


Рис. 5. Фрагмент биоптата легких
Figure 5. Fragment of the lung biopsy material

саркоидоз вызывал сомнения. 21.02.18 состоялся консилиум в составе заведующего отделением пульмонологии КГБУЗ «ККБ», заведующего легочно-аллергологическим центром КГБУЗ «ККБ», фтизиатра, рентгенолога и патоморфолога. По заключению консилиума с учетом клинической картины, патогистологического заключения, отрицательной динамики по МСКТ складывается впечатление о диссеминированном туберкулезе легких в фазе инфильтрации. Установлен диагноз диссеминированный туберкулез легких — отрицательный. Сопутствующий диагноз — гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. ХСН с сохраненной ФВ I стадии, II ФК. Первичный полиостеоартроз с преимущественным поражением дистальных межфаланговых суставов кистей. БС II степени, ФН I степени. Железодефицитная анемия легкой степени. Экзематоидная пурпура Майокки. Очаговая алопеция.

Пациентка переведена в Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер, где находилась на лечении 26.02–04.05.18. За период лечения в противотуберкулезном диспансере получала 60 доз по I-му режиму химиотерапии (рифампицин — 0,6, изониазид — 0,6, тизамид — 2,0, этамбутол — 1,8) и сопутствующую терапию (витамин В₆, тиосульфат натрия, глутаксим, фосфоглив, сорбифер, вальсокор, индапамид). На фоне терапии получена положительная клиничко-рентгенологическая динамика — по данным МСКТ от 26.04.18 в сравнении с результатами от января 2018 г. наблюдается рассасывание инфильтрации и очаговых теней в обеих легких, сохраняется уплотнение интерстициальных структур, деструктивных изменений нет, видимые внутригрудные лимфатические узлы ≤ 10 мм в диаметре, синусы свободные. В анализах крови отмечается повышение Нб до 118 г / л, СОЭ снизилась до 26 мм / ч, СРБ — до 5 мг / л. Возросла переносимость физической нагрузки — оценка по mMRC — 1 балл, при выполнении 6-МШТ пациентка прошла 530 м. При выписке даны рекомендации продолжить лечение по I-му режиму химиотерапии (фаза продолжения) (изониазид 0,6 + рифампицин 0,6) и сопутствующую терапию (витамин В₆, фосфоглив, сорбифер, вальсокор, индапамид). В мае 2019 г. пациентка переведена на диспансерный учет (III группа), через 1 год после проведения необходимых лабораторно-инструментальных методов исследования планируется снять ее с учета.

Заключение

Несомненно, данный клинический пример вызывает интерес у врачей разных специальностей, но в первую очередь — терапевтов, поскольку пациенты с жалобой на одышку на приеме встречаются каждый день. Сложность дифференциальной диагностики в данном случае обусловлена сочетанием нескольких нозологий, при которых отмечаются схожие симптомы и признаки. Возможно, это связано с тем, что у пациентки не выявлено выраженных факторов риска (клинических, эпидемиологических) по туберкулезу. В современных условиях возможности диаг-

ностики туберкулеза в общей лечебной сети не всегда являются информативными, что затрудняет процесс. На основании приведенного клинического наблюдения подчеркивается, что туберкулез часто развивается на фоне сопутствующей патологии и представляет трудности не только в плане дифференциальной диагностики и подходов к лечению, но и требует от врача дополнительных знаний, а также вовлечения в процесс, кроме фтизиатра, врачей смежных специальностей.

Литература

1. Немеров Е.В., Тюкалова Л.И., Черногорюк Г.Э., Еремина Е.М. Анализ клинических случаев с синдромом одышки. *Сибирский медицинский журнал* (Томск). 2013; 28 (2): 64–69.
2. Верткин А.Л., Тополянский А.В., Петровская Т.П. Пациент с одышкой на амбулаторном приеме. *Амбулаторный прием*. 2016; 2 (1): 13–20.
3. Гиляревский С.Р. Практические подходы к дифференциальной диагностике одышки. *Журнал сердечная недостаточность*. 2007; 8 (3): 156–158.
4. Сыров А., Шмелева Н. Пациент с одышкой на амбулаторном приеме. *Врач*. 2016; (1): 86–87.
5. Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. Т. 1.
6. Долецкий А.А., Шекочихин Д.Ю., Максимов М.Л. Дифференциальный диагноз одышки в клинической практике. *Русский медицинский журнал*. 2014; 22 (6): 458–461.
7. Штегман О.А., Выва П.В., Петрова М.М. Предикторы наличия сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса среди амбулаторных больных артериальной гипертензией с одышкой старше 60 лет. *Артериальная гипертензия*. 2018; 24 (1): 41–47.

Поступила 21.02.19

References

1. Nemerov E.V., Tjukalova L.I., Chernogorjuk G.Je., Eremina E.M. [The analysis of clinical cases of patients with the shortness of breath syndrome]. *Sibirskiy medicinskiy zhurnal* (Tomsk). 2013; 28 (2): 64–69 (in Russian).
2. Vyortkin A.L., Topoljanskiy A.V., Petrovskaya T.P. [Patient with dyspnea at the outpatient stage]. *Ambulatornyy priem*. 2016; 2 (1): 13–20 (in Russian).
3. Gilyarevskiy S.R. [Practical approaches to differential diagnosis of dyspnea]. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*. 2007; 8 (3): 156–158 (in Russian).
4. Syrov A., Shmeleva N. [A patient with dyspnea at the outpatient reception]. *Vrach*. 2016; (1): 86–87 (in Russian).
5. Chuchalin A.G., ed. [Respiratory Medicine]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. Vol. 1 (in Russian).
6. Doleckiy A.A., Schekochihin D.Ju., Maksimov M.L. [Predictors of heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive outpatients with dyspnea]. *Russkiy medicinskiy zhurnal*. 2014; 22 (6): 458–461 (in Russian).
7. Shtegman O.A., Vyryva P.V., Petrova M.M. [Predictors of heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive outpatients with dyspnea]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2018; 24 (1): 41–47 (in Russian).

Received: February 02, 2019

Информация об авторах / Author information

Гордеева Наталья Владимировна — к. м. н., доцент кафедры 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, врач-пульмонолог легочно-аллергологического центра Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 199-06-53; e-mail: natagorday@yandex.ru

Natalya V. Gordeeva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; pulmonologist of the pulmonary-allergy center, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (913) 199-06-53; e-mail: natagorday@yandex.ru

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

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

Мамаева Марина Геннадьевна — к. м. н., ассистент кафедры 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, врач-пульмонолог отделения пульмонологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 836-18-30; e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

Marina G. Mamaeva, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; pulmonologist, Department of pulmonology, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (913) 836-18-30; e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

Зеленый Сергей Владимирович — заведующий отделением пульмонологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 831-98-54; e-mail: zelenyy@inbox.ru

Sergey V. Zelenyy, Head of Pulmonology Department, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (913) 831-98-54; e-mail: zelenyy@inbox.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры 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, врач-пульмонолог легочно-аллергологического центра Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (902) 990-37-67; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Angelina Yu. Kraposhina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, pulmonologist, Pulmonary-allergy center, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (902) 990-37-67; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Соловьева Ирина Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры 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, врач-пульмонолог легочно-аллергологического центра Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Irina A. Solov'eva, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Мосина Валентина Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры 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, врач-кардиолог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 558-98-59; e-mail: carolina@kraslan.ru

Valentina A. Mosina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, cardiologist, Department of cardiology, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (913) 558-98-59; e-mail: carolina@kraslan.ru

Вербичкая Елена Александровна — студентка VI курса Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (923) 577-52-89; e-mail: verb.elena2013@yandex.ru

Elena A. Verbitskaya, VI year student, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (923) 577-52-89; e-mail: verb.elena2013@yandex.ru

Толстокорова Юлия Александровна — студентка VI курса Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (909) 524-38-30; e-mail: yuliyatolstokorova@mail.ru

Yuliya A. Tolstokorova, VI year student, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (909) 524-38-30; e-mail: yuliyatolstokorova@mail.ru

Яков Нахманович Шойхет. К 80-летию со дня рождения

Yakov N. Shoykhet. To the 80th birthday



18 декабря 2020 г. Якову Нахмановичу Шойхету — д. м. н., профессору, члену-корреспонденту РАН, заведующему кафедрой факультетской хирургии имени И.И.Неймарка и госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России исполняется 80 лет.

В 1964 г. Яков Нахманович с отличием окончил Алтайский государственный медицинский институт (в настоящее время — АГМУ). Прошел путь от ассистента до заведующего кафедрой АГМУ, руководит кафедрой хирургии с 1974 г. по настоящее время.

В 1969 г. Яков Нахманович защитил кандидатскую диссертацию, в 1983 г. — докторскую, в 1977 г. присвоено ученое звание доцента, в 1985 г. — профессора, в 2002 г. избран членом-корреспондентом РАН.

При участии Я.Н.Шойхета в Алтайском крае создана пульмонологическая служба; он является научным руководителем Алтайского регионального пульмонологического центра и Алтайского краевого гепатологического центра, председателем Алтайского отделения РРО, в течение 10 лет возглавлял Алтайское краевое хирургическое общество.

Я.Н.Шойхет — соавтор 1 644 научных работ, в т. ч. 8 федеральных руководств для практических врачей, регионального руководства, рекомендованного экспертным советом по рецензированию учебных изданий ФГУ «Федеральный институт развития образования» в качестве учебных пособий для врачей и ординаторов, 80 лекций по хирургии, 57 монографий, 28 учебных пособий.

Под научным руководством и при научных консультациях Якова Нахмановича защищены 35 докторских и 87 кандидатских диссертаций. В течение ряда лет он являлся председателем совета по защите кандидатских и докторских диссертаций по специальностям «Хирургия», «Пульмонология», «Нормальная анатомия».

Сферой научных интересов Якова Нахмановича являются проблемы торакальной хирургии, хирургии печени и внепеченочных желчных путей, сосудистой хирургии, вопросы диагностики и лечения нагноительных заболеваний легких и плевры.

По инициативе Якова Нахмановича при АГМУ созданы научно-исследовательский институт региональных медико-экологических проблем, научно-исследовательская лаборатория пульмонологии и хирургии при Центральной научно-исследовательской лаборатории. При помощи созданной под его руководством системы оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями легких и плевры существенно снизились летальность и инвалидизация при нагноительных процессах легких, патологии плевры, улучшилась диагностика заболеваний легких и их исходы.

Яков Нахманович — высококвалифицированный преподаватель, его лекции отличаются высокой информативностью и культурой изложения, четкостью логического построения и клинической направленностью.

Я.Н.Шойхету присвоены звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» (1996) «Почетный гражданин Алтайского края» (2009); награжден орденом Почета (2001), орденами «За заслуги перед Алтайским краем» II (2007) и I степени (2015) степени, ведомственными нагрудными знаками «Отличник здравоохранения» (1996), «Почетный знак МЧС России» (2002), медалями «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2016), Российской академии медицинских наук (2000), дипломами лауреата премии Алтайского края в области науки и техники (1999, 2001, 2008, 2012), золотой медалью имени Н.Н.Блохина (2012), Почетной грамотой Президиума Сибирского отделения РАМН (2000), памятной серебряной медалью Сибирского отделения РАН (2017).

Высочайший профессионализм, эрудиция, огромная работоспособность, принципиальность и доброжелательность Якова Нахмановича заслуживают глубокого уважения.

Коллеги, друзья, члены редакционной коллегии и редакционного совета журнала «Пульмонология» сердечно поздравляют Якова Нахмановича Шойхета с юбилеем и желают доброго здоровья, активного творческого долголетия, дальнейшей плодотворной профессиональной деятельности и новых научных достижений!

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® (дупилумаб)

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 **дупилумаб в дозе 300 мг к2н** в сочетании с базисной терапией^{*2}

ПОЛНАЯ ОТМЕНА
ПГКС

у **48%**

пациентов, получавших **дупилумаб 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 **дупилумаб в дозе 300 мг к2н** в сочетании с базисной терапией^{*4}

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ЭОЗ — эозинофилы; кл/мкл — клеток в микролитре; к2н — каждые 2 недели; ПГКС — пероральные глюкокортикостероиды; 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® (дупилумаб). Регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупилумаб — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субъединице рецептора интерлейкина-4. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 6 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. В качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим полипозным риносинуситом. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 6 лет у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения, детский возраст до 12 лет для пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными 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 две 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 6-17 лет: для пациентов с массой тела от 15 до 30 кг начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 4 недели, для пациентов с массой тела от 30 до 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 или начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 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®. Хронический полипозный риносинусит: начальная рекомендуемая доза для взрослых пациентов — 300 мг, далее 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 пациентов в возрасте 6 лет и старше со среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом и у пациентов 12 лет и старше с бронхиальной астмой был сопоставим с таковым у взрослых. Частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, были конъюнктивит, реакции и отек в месте инъекции.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер: ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупилумаб — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субъединице рецептора интерлейкина-4. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 6 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. В качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим полипозным риносинуситом. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 6 лет у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения, детский возраст до 12 лет для пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными 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 две 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 6-17 лет: для пациентов с массой тела от 15 до 30 кг начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 4 недели, для пациентов с массой тела от 30 до 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 или начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 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®. Хронический полипозный риносинусит: начальная рекомендуемая доза для взрослых пациентов — 300 мг, далее 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 пациентов в возрасте 6 лет и старше со среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом и у пациентов 12 лет и старше с бронхиальной астмой был сопоставим с таковым у взрослых. Частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, были конъюнктивит, реакции и отек в месте инъекции.

Для работников здравоохранения.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)

125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
MAT-RU-2001023-2-0-09/2020

SANOFI GENZYME

Дупиксент® (дупилумаб)



PARI SINUS

УНИВЕРСАЛЬНАЯ ИНГАЛЯЦИОННАЯ СИСТЕМА

С ФУНКЦИЕЙ ПУЛЬСИРУЮЩЕЙ

ПОДАЧИ АЭРОЗОЛЯ



- Целевое, неинвазивное и безболезненное лечение риносинуситов
- Быстрое уменьшение симптомов воспаления и восстановление носового дыхания
- С дополнительным небулайзером **PARI LC SPRINT®** компрессор **PARI SINUS** может применяться для терапии нижних дыхательных путей, например, при бронхите или бронхиальной астме

Производитель:

PARI GmbH Spezialisten in effektive Inhalation
Moosstrasse 3, Starnberg, Germany
www.pari.com/de
info@pari.de

Уполномоченный представитель в РФ:

ООО „**ПАРИ** синергия в медицине“
117418 Москва, а/я 15
+7 (495) 718 75 91
e-mail: sales@parinebuliser.ru

www.pari.com.ru



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