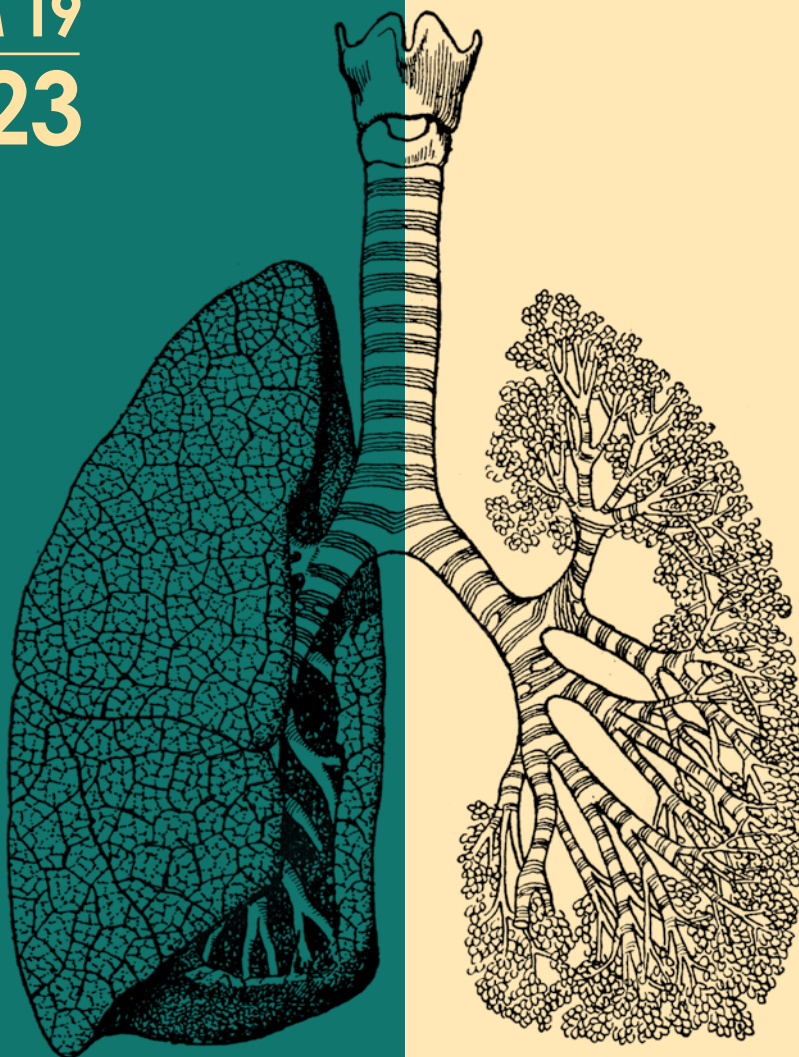


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **20** **ТОМ 19**
2023



ПУЛЬМОНОЛОГИЯ И ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ №2

Особенности течения
хронической обструктивной
болезни у женщин

12

Микобактериоз легких:
сложности в лечении

22

Редкие формы
интерстициальных
болезней легких

26



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU**

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>

Эффективная фармакотерапия. 2023.

Том 19. № 20.

Пульмонология и оториноларингология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru

Научный редактор выпуска

О.В. ФЕСЕНКО, д.м.н., проф.

Руководитель проекта

«Пульмонология и оториноларингология»

А. ПЕРЕВЕЗЕНЦЕВА

(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2023.

Volume 19. Issue 20.

Pulmonology & Otorhinolaryngology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

Scientific Editor of the Issue

O.V. FESENKO, PhD, Prof.

Advertising Manager

«Pulmonology & Otorhinolaryngology»

A.PEREVEZENTSEVA

(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ДАЙХЕС, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
К.В. ОРЛОВА, к.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nikolay A. DAIKHES, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNYAZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Kristina V. ORLOVA, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология
Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology
Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHEHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Тираж 25 000 экз. Выходит 5 раз в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 25 000 copies. Published 5 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Обзор

- А.С. БЕЛОУСОВ, О.В. ФЕСЕНКО, Е.А. ЛЕОНОВА,
М.Н. АГАРАГИМОВА, Е.А. ЗОЛОТОВА, Ю.А. ПЕРСОВА
Гендерные различия механизмов воспаления
и современные возможности их коррекции 6

Лекции для врачей

- М.Н. АГАРАГИМОВА, О.В. ФЕСЕНКО, А.С. БЕЛОУСОВ,
Е.А. ЛЕОНОВА, Е.А. ЗОЛОТОВА, Ю.А. ПЕРСОВА
Хроническая обструктивная болезнь легких у женщин:
клинические проявления и прогноз 12

- Е.А. ЛЕОНОВА, О.В. ФЕСЕНКО, А.С. БЕЛОУСОВ,
М.Н. АГАРАГИМОВА, Е.А. ЗОЛОТОВА, Ю.А. ПЕРСОВА
Никотинзаместительная терапия: возможности
и ограничения 16

Клиническая практика

- Т.Р. КАСЬЯНОВА, Е.М. ЛИПЧАНСКАЯ, В.Н. ГОРОВЕНКО,
Г.Н. МУХАМБЕТОВА, Н.Р. КУЛЕСHEVСКАЯ
Микобактериоз легких: сложности в лечении 22

- А.А. ШУМИЛИН, А.И. ПАВЛОВ, А.А. ПРОХОРЧИК,
А.Г. КАРАКОЗОВ, А.И. МОЛОДОВА, И.В. ТЕЛЯТНИКОВ
Редкие формы интерстициальных болезней легких.
Клинический случай легочного гистиоцитоза X 26

Contents

Review

- A.S. BELOUSOV, O.V. FESENKO, Ye.A. LEONOVA,
M.N. AGARAGIMOVA, Ye.A. ZOLOTOVA, Yu.A. PERSOVA
Gender Differences in the Mechanisms of Inflammation
and Modern Possibilities for Their Correction

Clinical Lectures

- M.N. AGARAGIMOVA, O.V. FESENKO, A.S. BELOUSOV,
Ye.A. LEONOVA, Ye.A. ZOLOTOVA, Yu.A. PERSOVA
Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Women: Clinical
Manifestations and Prognosis

- Ye.A. LEONOVA, O.V. FESENKO, A.S. BELOUSOV,
M.N. AGARAGIMOVA, Ye.A. ZOLOTOVA, Yu.A. PERSOVA
Nicotine Replacement Therapy: Opportunities
and Limitations

Clinical Practice

- T.R. KASYANOVA, Ye.M. LIPCHANSKAYA, V.N. GOROVENKO,
G.N. MUKHAMBETOVA, N.R. KULESHEVSKAYA
Pulmonary Mycobacteriosis: Difficulties in Treatment

- A.A. SHUMILIN, A.I. PAVLOV, A.A. PROKHORCHIK,
A.G. KARAKOZOV, A.I. MOLODOVA, I.V. TELYATNIKOV
Rare Forms of Interstitial Lung Diseases.
Clinical Case of Pulmonary Histiocytosis X



Никсар®

Биластин

Неседативный антигистаминный препарат, предназначенный для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита и крапивницы¹



RU-NIX-13-2022-v1 - print. Одобрено: июль 2022

Реклама

Никсар улучшает качество жизни²⁻⁴

Сокращенная информация по применению препарата Никсар® (биластин, 20 мг, таблетки).

Показания к применению: симптоматическое лечение аллергического (сезонного и круглогодичного) риноконъюнктивита; для облегчения чихания, ринореи, зуда и заложенности носа, ощущения зуда и жжения в глазах, покраснения глаз, слезотечения; симптоматическое лечение крапивницы; для уменьшения кожного зуда и сыпи. Биластин 20 мг показан к применению у взрослых и детей старше 12 лет. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к биластину или вспомогательным компонентам препарата; возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Взрослые и дети старше 12 лет: по 1 таблетке препарата Никсар® (20 мг биластина), один раз в сутки. Таблетку принимают за 1 час до или через 2 часа после еды (или фруктового сока), запивая достаточным количеством воды. Риска на таблетке предназначена только для деления таблетки с целью облегчения проглатывания, но не для деления таблетки на две равные дозы. Рекомендуется принимать суточную дозу целиком за один прием. Пациентам с нарушением функции печени, пациентам с нарушением функции почек и пожилым пациентам коррекция дозы не требуется. **Побочное действие:** у пациентов с аллергическим ринитом или хронической идиопатической крапивницей, получавших биластин в дозе 20 мг, общая частота возникновения нежелательных явлений была сопоставима с таковой у пациентов, получавших плацебо (12,7% и 12,8%, соответственно). **Особые указания:** У пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени следует избегать одновременного применения ингибиторов биластина и Р-гликопротеина таких как, например, кетоконазол, эритромицин, циклоспорин, ритонавир или дилтиазем. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Подробная информация содержится в полном тексте инструкции по применению препарата Никсар® ЛП-003735-290422. Пожалуйста, прочтите полный текст инструкции, чтобы ознакомиться с полным перечнем нежелательных явлений, противопоказаний и мерами предосторожности при применении препарата. Информация для специалистов здравоохранения.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Никсар® ЛП-003735-290422.

² Jauregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2011; 21:16-23

³ Bachert C et al. Allergy. 2009;64:158-65.

⁴ Zuberbier T et al. Allergy 2010;65:516-528

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, www.berlin-chemie.ru.



Гендерные различия механизмов воспаления и современные возможности их коррекции

А.С. Белоусов¹, О.В. Фесенко, д.м.н., проф.¹, Е.А. Леонова¹, М.Н. Агарагимова¹, Е.А. Золотова², Ю.А. Персова²

Адрес для переписки: Александр Сергеевич Белоусов, sasha.belousov1997.belousov@mail.ru

Для цитирования: Белоусов А.С., Фесенко О.В., Леонова Е.А. и др. Гендерные различия механизмов воспаления и современные возможности их коррекции. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (20): 6–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-20-6-11

Появляется все больше данных о гендерных различиях механизмов действия противовоспалительных препаратов, главными представителями которых являются глюкокортикостероиды (ГКС). Согласно результатам исследований, этот класс лекарственных средств более эффективен у мужчин. Уровень чувствительности к ГКС у женщин во многом зависит от уровня эстрадиола в крови. В совокупности имеющиеся данные позволяют понять механизмы возможной профилактики и лечения заболеваний, в основе которых лежит не только острый, но и хронический воспалительный процесс. Речь, в частности, идет о распространенной патологии органов дыхания – бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Базисная терапия ХОБЛ и бронхиальной астмы основана на применении ингаляционных ГКС, поэтому оценка гендерных различий крайне важна для повышения эффективности лечебных программ. В реальной клинической практике имеет место недостаточная осведомленность врачей о влиянии гендерных различий на дозирование и возможный спектр нежелательных реакций. В статье проанализированы публикации, посвященные оценке гендерных различий в отношении фармакокинетики и фармакодинамики противовоспалительных препаратов, в частности ингаляционных ГКС.

Ключевые слова: глюкокортикостероиды, гендерные различия, мужчины, женщины, воспаление, курение, ХОБЛ, бронхиальная астма

Введение

В условиях, когда персонализированная медицина приобретает все большее значение, учет гендерных особенностей должен стать неотъемлемой частью будущих исследований. За последние пять лет количество работ, посвященных изучению половых различий, в том числе в отношении эффективности и безопасности лекарственных средств, увеличилось, но их результаты весьма противоречивы [1]. Кроме того, отсутствуют систематические отчеты о клинических испытаниях лекарственных средств с разделением популяции по полу.

Давно установлено, что заболеваемость по отдельным нозологиям у мужчин и женщин различна. Например, женщины чаще и тяжелее страдают

остеопорозом [2], бронхиальной астмой (БА) [3], мигренью [4], депрессией [5], синдромом раздраженного кишечника [6] или аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз [7]. Напротив, у мужчин чаще диагностируют различные формы рака, например гепатоцеллюлярную карциному, злокачественные новообразования легких [8], хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ). При этом в большинстве проведенных исследований новых лекарственных средств участвовали в основном мужчины [9]. Лечение же большинства заболеваний предусматривает единый фармакологический подход независимо от пола. Женщинам назначают препараты в дозах, установ-

ленных в ходе исследований с участием мужской популяции. Таким образом, у женщин в два раза чаще регистрируются побочные эффекты, обусловленные приемом лекарственных средств [10]. На их фармакокинетику и фармакодинамику влияют такие показатели, как рост и масса тела пациентов. Неправильно подобранная доза препарата ассоциируется с более высокой или, наоборот, низкой плазменной концентрацией действующего вещества. Кроме того, для женского организма характерно более высокое соотношение жира и меньшее соотношение воды, что существенно влияет на концентрацию, распределение и продолжительность действия лекарственных средств [11]. Следовательно, у женщин липофильные агенты имеют более высокий объем распределения по сравнению с гидрофильными. Сказанное означает, что одинаковые дозы липофильного препарата приводят к более низким концентрациям в плазме крови у женщин, чем у мужчин, а гидрофильного – к более высоким концентрациям в плазме крови [11]. Наиболее яркой моделью гендерных различий служит процесс воспаления.

Современный взгляд на процесс воспаления

Воспаление – системная защитная реакция уничтожения и элиминации всего чужеродного, достигающая биологической цели в основном посредством активации системы комплемента, дегрануляции тучных клеток, роста проницаемости микрососудов и адгезивной способности эндотелия, миграции плазмы крови в межклеточное пространство, адгезии к эндотелиальным клеткам нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов циркулирующей крови и их выхода в интерстиций, бактерицидного и цитолитического действия фагоцитов, расширения, спазма и тромбоза микрососудов, замещения дефекта тканей через ангиогенез [12].

Как правило, организм сначала реагирует на повреждение тканей или проникновение патогенов (например, вирусов, бактерий, грибковых инфекций или паразитов) острым воспалением. Воспаление смягчает вредное воздействие и запускает процессы заживления и регенерации. Если этот тонко настроенный каскад выходит из-под контроля, воспаление невозможно остановить, оно неизбежно приведет к хроническому воспалительному заболеванию [13]. При этом хронический воспалительный процесс характеризуется усилением воспалительной реакции за счет нарастания концентрации медиаторов воспаления – цитокинов, хемокинов и простагландинов и усилением миграции лейкоцитов и тромбоцитов к очагу воспаления [12].

Гендерные особенности воспаления

Иммунный ответ, инициирующий процесс воспаления, у женщин и мужчин различен. S.L. Klein и соавт. в систематическом обзоре, обобщившем многочисленные исследования, указали на наличие сложных

половых различий активности как врожденного, так и приобретенного иммунитета, во многом зависящих от возраста [14]. Так, иммунные реакции и соответственно воспалительная активность в большей степени выражены у мальчиков до полового созревания, а затем у девочек [15]. У пожилых женщин реакции иммунитета более активные, чем у мужчин того же возраста [16].

В настоящее время активно изучаются клеточные механизмы, объясняющие гендерные особенности иммунитета. В частности, показано, что фагоцитоз нейтрофилами и макрофагами, активность дендритных клеток и эффективность антигенпрезентирующих клеток более выражены у лиц женского пола [14]. Напротив, у мужчин выше количество естественных киллеров и экспрессия Толл-подобных рецепторов на макрофагах и нейтрофилах [14].

Имеются особенности и приобретенного иммунитета. Для женщин характерны большее количество В-лимфоцитов и, следовательно, более активная продукция антител, большее количество активных Т-лимфоцитов с более высокой скоростью их пролиферации, CD4+-клеток и выраженная Т-клеточная цитотоксичность. Различные провоспалительные процессы, например высвобождение иммуностимулирующего интерферона гамма и интерлейкина (ИЛ) 17 Т-лимфоцитами или повышение в плазме цитокинов, таких как фактор некроза опухоли и ИЛ-6, более выражены у женщин [14]. У мужчин отмечаются более высокие концентрации CD8+-клеток и более выражено высвобождение ингибирующих воспаление цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) после стимуляции лейкоцитов [14].

Во многом указанные половые особенности объясняются генетикой [17]. Ряд генов женской X-хромосомы, с одной стороны, активируют реакции иммунитета, с другой, провоцируют аутоиммунные заболевания у женщин [14, 17]. Полиморфизм мужской Y-хромосомы обуславливает более высокую восприимчивость к вирусным инфекциям. Подтверждает гипотезу так называемый синдром Клайнфельтера, который развивается у мужчин с дополнительной X-хромосомой и связан со сниженным уровнем тестостерона и повышенным уровнем эстрогена [18]. У мужчин с синдромом Клайнфельтера чаще развиваются аутоиммунные заболевания, а их иммунный ответ соответствует женскому. Так, концентрация иммуноглобулина, число В-клеток и CD4+-Т-клеток у мужчин с синдромом Клайнфельтера повышены. Однако эти показатели снижаются на фоне терапии тестостероном [19].

Половые гормоны влияют не только на патофизиологию воспаления, но и на фармакологию лекарственных средств [20]. Например, эстрадиол замедляет опорожнение желудка, увеличивает соотношение жира в организме и снижает количество альфа-1-гликопротеина, который неспецифически связывает щелочные препараты [20].

БА и ХОБЛ – примеры хронического воспаления органов дыхания, которое также имеет гендерные особенности. До периода полового созревания БА более распространена и тяжелее протекает у мальчиков, но впоследствии все диаметрально меняется, поскольку эстроген и прогестерон напрямую активируют иммунные пути, усиливающие хронический воспалительный процесс, а тестостерон, наоборот, его подавляет [21]. Согласно данным литературы, БА у женщин характеризуется более высокими показателями заболеваемости и смертности. У женщин отмечается повышенный риск госпитализации по поводу обострений заболевания.

В ряде случаев у женщин с БА симптомы утяжеляются в определенные фазы менструального цикла и во время беременности [21]. Циклическое обострение БА во время лютеиновой фазы можно объяснить повышением уровня женских половых гормонов (эстрогена и прогестерона) в крови. По статистике, данная особенность отмечается у 11–45% женщин с БА. Использование гормональных контрацептивов снижает частоту обострений и степень выраженности симптомов БА, а также может уменьшить риск развития заболевания в репродуктивном возрасте благодаря подавлению уровня эстрогена и прогестерона [21].

Период менопаузы ассоциируется с более тяжелым течением БА и повышенным риском дебюта заболевания [21]. Заместительная гормональная терапия также связана с повышенным риском развития астмы. Исследование «случай – контроль», основанное на данных датских регистров ($n = 379\ 649$), показало, что монотерапия эстрогенами и в сочетании с прогестероном увеличивает риск развития новой астмы, в то время как монотерапия прогестероном снижает его [21].

Беременность по-разному влияет на тяжесть и уровень контроля над астмой. В одних случаях не отмечается существенных изменений в течении заболевания во время беременности, в других наблюдается улучшение. Однако у ряда пациенток течение БА на фоне беременности принимает тяжелый характер. Это обусловлено сложными иммунологическими механизмами, активируемыми гормональной перестройкой организма, а иногда отказом женщины от продолжения базисной терапии из-за необоснованных соображений безопасности [21].

Гендерные особенности воспалительного процесса имеют место и при ХОБЛ и преимущественно связаны с курением. Установлена более высокая экспрессия хемокиновых рецепторов (CCR5 и CXCR3) на клетках CD8+ в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) и крови у курящих женщин. Кроме того, у таких пациенток иммунный клеточный ответ Th1/Tc1 связан с количеством макрофагов в БАЛ и количеством бокаловидных клеток, а степень эмфиземы – с активностью клеток Th2/Tc2 [22]. И наоборот, экспрессия CCR5 на клетках CD4+ и CD8+ ниже в БАЛ у курящих

мужчин [22]. В целом эти данные могут быть использованы в дальнейших исследованиях выявления связи между клеточными процессами, воспалением и клиническими проявлениями ХОБЛ у женщин и мужчин.

Эффекты глюкокортикостероидов

Механизм действия глюкокортикостероидов (ГКС) основан на регуляции экспрессии широкого спектра генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях после их связывания с внутриклеточными стероидными рецепторами.

ГКС играют важную роль в адаптации организма к негативному воздействию внешней среды, оказывая многостороннее влияние на обмен веществ. ГКС способствуют развитию гипергликемии за счет стимуляции глюконеогенеза в печени, снижения потребления и использования глюкозы жировой тканью, повышения эффективности действия гормонов, стимулирующих глюконеогенез [12].

ГКС усиливают липолитическое действие катехоламинов и соматотропного гормона, повышают содержание свободных жирных кислот в плазме, оказывают анаболическое действие на обмен белков в печени и катаболическое в мышцах, жировой и лимфоидной тканях, коже, костях [12].

ГКС подавляют рост и деление фибробластов и синтез коллагена, вследствие чего нарушается репаративная фаза воспаления. На фоне избытка ГКС усиливается костная резорбция, подавляется костеобразование, что может привести к развитию остеопороза [23].

ГКС обладают сильным противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектами, тормозят активность разрушающих ткани ферментов – протеаз и нуклеаз, матриксных металлопротеиназ, гиалуронидазы, фосфолипазы А2, экссудацию в очаг воспаления жидкости и белковых молекул, перекисное окисление липидов, образование в очаге воспаления свободных радикалов, блокируют синтез простагландинов, кининов, лейкотриенов, снижают проницаемость тканевых барьеров и стенок сосудов, замедляют пролиферацию соединительной ткани и миграцию лейкоцитов в воспалительный очаг, стабилизируют клеточные мембраны [1].

Значение глюкокортикостероидов в лечении воспалительных заболеваний органов дыхания

Из всех известных противовоспалительных препаратов ГКС обладают самым широким спектром противовоспалительного действия. Они снижают содержание провоспалительных клеток в легких, тормозят их активацию. Кроме того, ГКС уменьшают уровень основных провоспалительных медиаторов в респираторной системе, характеризуются антиоксидантным эффектом. Системные ГКС (преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон) применяются только короткими курсами при обострении заболевания, поскольку

вызывают множество побочных эффектов. Наряду с хорошо известными побочными эффектами системных ГКС нередко наблюдается стероидная миопатия, усугубляющая синдром утомления дыхательной мускулатуры и усиливающая дыхательную недостаточность [23].

Регулярное лечение с использованием ингаляционных ГКС (иГКС) улучшает симптомы при ХОБЛ, легочные функциональные показатели, качество жизни и снижает частоту обострений. Эффективность иГКС в качестве средств, уменьшающих выраженность бронхиальной обструкции, у больных ХОБЛ при длительном стаже курения неодинакова. иГКС не влияют на темпы ежегодного снижения объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) и смертность среди больных ХОБЛ. Для лечения больных ХОБЛ иГКС применяются только в сочетании с длительно действующими бронхолитиками. На фоне комбинированной терапии улучшается легочная функция, повышается качество жизни и снижается частота обострений [23].

иГКС являются средствами эффективной базисной терапии БА. Разработаны препараты на основании различных молекул (беклометазон, будесонид, флутиказона пропионат, флутиказона фуруат, мометазона фуруат). ГКС снижают бронхиальную гиперреактивность и частоту обострений БА благодаря широкому спектру противовоспалительного действия. Это действие проявляется наиболее ярко в подавлении лимфоцитарно-эозинофильного воспаления в слизистой оболочке дыхательных путей. Системные ГКС используются при среднетяжелых и тяжелых обострениях БА [23].

Гендерные особенности ответа на терапию БА и ХОБЛ

Одним из первых исследований, посвященных изучению этого вопроса, стало исследование К.Н. Lew и соавт., в котором сравнили фармакодинамику и фармакокинетику метилпреднизолона у мужчин и женщин. Согласно полученным данным, женщины более чувствительны к метилпреднизолону: у них отмечаются усиленный метаболизм препарата, больший клиренс и более короткий период полувыведения ($p < 0,05$). Однако авторы предположили, что повышенная чувствительность женщин к метилпреднизолону уравновешивается более быстрой элиминацией препарата [24].

В исследовании E. Charmandari и соавт. анализировали фармакокинетику гидрокортизона. Половых различий в отношении длительности периода биотрансформации препарата не зафиксировано. Клиренс свободного кортизола существенно не различался между мужчинами и женщинами, однако объем распределения с поправкой на индекс массы тела был выше у мужчин, а период полувыведения был значительно короче у женщин ($p < 0,05$) [25].

К.Н. Lee и соавт. в исследовании с участием 100 женщин и 100 мужчин сравнивали фармакокинетику

и эффекты преднизолона. Согласно данным анализа, значимых различий в фармакокинетике (по распределению в тканях организма и периоду полувыведения) преднизолона между мужчинами и женщинами не выявлено ($p < 0,05$). Побочные эффекты от приема преднизолона регистрировались и у мужчин, и у женщин. Тем не менее чаще о нежелательных лекарственных реакциях сообщали женщины (52%), чем мужчины (31,2%) ($p < 0,05$), что в некоторых случаях требовало снижения дозы препарата. Кроме того, побочные эффекты со стороны психики у женщин наблюдались чаще (3,1%), чем у мужчин (0,05%) [26].

В настоящее время активно проводятся исследования эффективности иГКС при БА и ХОБЛ у мужчин и женщин. В частности, R.P. Convery и соавт. установили, что прерывистая импульсная терапия с двухнедельными интервалами применения флутиказона пропионата 2000 мкг один раз в день в течение шести недель способствует более выраженному снижению реактивности дыхательных путей при легкой БА у мужчин, ранее не получавших базисной терапии ($p < 0,05$) [22].

Во французском перекрестном исследовании у женщин с БА, получавших монотерапию иГКС в предшествовавшем исследованию году, риск неконтролируемого течения заболевания был существенно ($p < 0,05$) выше, чем у мужчин. У мужчин, получавших иГКС, отмечались значительное снижение риска тяжелых обострений ($p = 0,05$) и меньшая выраженность симптомов (отношение шансов (ОШ) 0,30, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,15–0,59; $p < 0,001$) [22].

В исследовании A. Dijkstra и соавт. были включены мужчины и женщины с БА средней и тяжелой степени. У мужчин лечение иГКС в течение нескольких лет приводило к уменьшению темпов падения спирометрического показателя $ОФВ_1$ на 20,6 мл в год по сравнению со временем до начала базисной терапии ($p < 0,05$). У женщин подобного эффекта не наблюдалось [22]. Кроме того, у мужчин, куривших менее пяти пачек сигарет в год, регулярное использование иГКС заметно замедляло темпы снижения $ОФВ_1$ ($p < 0,01$). Различия по полу были статистически значимыми ($p < 0,05$) [22]. Как у мужчин, так и у женщин, куривших более пяти пачек сигарет в год, базисная терапия иГКС не приводила к замедлению темпов снижения $ОФВ_1$ [22].

В двух рандомизированных клинических испытаниях, проведенных параллельно, у пациентов с тяжелой симптоматической БА, получавших комбинированную базисную терапию в виде иГКС, антихолинергического препарата длительного действия и агониста бета-2-адренорецепторов длительного действия, по сравнению с базисной терапией в виде иГКС и длительно действующих агонистов бета-2-адренорецепторов пол не оказывал влияния на улучшение пикового $ОФВ_1$, а также на продолжительность периода до первого тяжелого обострения астмы [22].

На сегодняшний день выполнено несколько исследований, посвященных гендерным различиям в отношении эффективности иГКС при ХОБЛ.

Так, согласно проспективному исследованию [22], проведенному в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, женщины с диагностированной ХОБЛ, прекратившие прием иГКС, подвергались значительно более высокому риску неблагоприятных исходов, чем мужчины (отношение рисков 2,14; 95% ДИ 1,31–3,50; $p < 0,01$).

Анализ нескольких исследований, обобщенных Европейским респираторным обществом, показал, что в отличие от плацебо терапия ингаляционным будесонидом 400 мкг два раза в сутки в течение трех лет уменьшает выраженность продуктивного кашля преимущественно у мужчин (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,52–0,83; $p < 0,05$). При этом такая терапия независимо от пола не влияет на площадь распространенности сухих хрипов, выраженность одышки и непродуктивного кашля [22].

Объединенный анализ семи рандомизированных клинических исследований эффективности ингаляционных ГКС при ХОБЛ средней и тяжелой степени продемонстрировал, что в течение первых шести месяцев лечения иГКС показатели ОФВ₁ улучшаются как у мужчин (на 42 мл), так и у женщин (на 29 мл) (по сравнению с плацебо; $p < 0,01$). В группе лиц, ранее зависимых от табакокурения, увеличение ОФВ₁ было более выраженным у женщин. При увеличении сроков терапии иГКС от шести до 36 месяцев наблюдалось одинаковое значимое ($p < 0,05$) замедление темпов снижения ОФВ₁ и у мужчин, и у женщин [22].

Заключение

Пол является важным фактором в аспекте эпидемиологии, патофизиологии, клинических проявлений, прогрессирования заболевания и ответа на лечение. Область гендерных исследований медленно набирает обороты [27]. В идеале демографические данные, характеристики заболевания, исходы следует представлять по мужчинам и женщинам отдельно [28].

Выполненные на сегодняшний день исследования продемонстрировали биологические различия между мужчинами и женщинами, обусловленные генетикой, регуляцией генома и эндогенными факторами. Очевидно, что данные особенности обуславливают различия в фармакокинетике и фармакодинамике многих лекарственных препаратов у мужчин и женщин.

Эффективность терапии БА и ХОБЛ может зависеть от пола. В частности, терапия иГКС более эффективна у мужчин в отношении улучшения функциональных показателей легких, снижения выраженности симптомов и лучшем контроле над заболеванием, а комбинация иГКС, длительно действующего бета-2-адреномиметика и длительно действующего антихолинергика одинаково эффективна как у мужчин, так и у женщин в улучшении функции легких и уровня контроля над заболеванием. При ХОБЛ терапия, включающая длительное применение иГКС, одинаково эффективна у мужчин и женщин в отношении функции легких.

Осведомленность клиницистов в вопросе принятия решений с учетом гендерного признака должна повышаться за счет соответствующего непрерывного медицинского образования. Пол, который должен стать предметом изучения будущих исследований, необходимо учитывать при назначении пациентам лечения.

Литература

1. Farkouh A., Baumgärtel C., Gottardi R., et al. Sex-related differences in drugs with anti-inflammatory properties. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (7): 1441.
2. Alswat K.A. Gender disparities in osteoporosis. *J. Clin. Med. Res.* 2017; 9 (5): 382–387.
3. Fuseini H., Newcomb D.C. Mechanisms driving gender differences in asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2017; 17 (3): 19–28.
4. Stewart W.F., Wood C., Reed M.L., et al. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia.* 2008; 28 (11): 1170–1178.
5. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry.* 2017; 4 (2): 146–158.
6. Chang L., Heitkemper M.M. Gender differences in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002; 123 (5): 1686–1701.
7. Ngo S.T., Steyn F.J., McCombe P.A. Gender differences in autoimmune disease. *Front. Neuroendocrinol.* 2014; 35 (3): 347–369.
8. Beutler B.D., Ulanja M.B., Krishan R., et al. Sociodemographic characteristics as predictors of outcomes in hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer Control.* 2020; 27 (1): 1–11.
9. Gao Z., Chen Z., Sun A., et al. Gender differences in cardiovascular disease. *Med. Nov. Technol. Devices.* 2019; 4 (100025): 1–6.
10. Martin R.M., Biswas P.N., Freemantle S.N., et al. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1998; 46 (5): 505–511.
11. Soldin O.P., Mattison D.R. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacokinet.* 2009; 48 (3): 143–157.

12. Морозов А.М., Сороковикова Т.В., Жуков С.В. и др. Актуальные маркеры воспаления в клинической практике. Современные проблемы науки и образования. 2022; 3: 139–148.
13. Tabas I., Glass C.K. Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science*. 2013; 339 (6116): 166–172.
14. Klein S.L., Flanagan K.L. Sex differences in immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2016; 16 (10): 626–638.
15. Bupp M.R.G., Potluri T., Fink A.L., Klein S.L. The confluence of sex hormones and aging on immunity. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1269.
16. Al-Attar A., Presnell S.R., Peterson C.A., et al. The effect of sex on immune cells in healthy aging: elderly women have more robust natural killer lymphocytes than do elderly men. *Mech. Ageing Dev.* 2016; 156: 25–33.
17. Ansar Ahmed S., Penhale W.J., Talal N. Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases. Mechanisms of sex hormone action. *Am. J. Pathol.* 1985; 121 (3): 531–551.
18. Bizzarro A., Valentini G., Di Martino G., et al. Influence of testosterone therapy on clinical and immunological features of autoimmune diseases associated with Klinefelter's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 64 (1): 32–36.
19. Koçar I.H., Yesilova Z., Özata M., et al. The effect of testosterone replacement treatment on immunological features of patients with Klinefelter's syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 2000; 121 (3): 448–452.
20. Farkouh A., Riedl T., Gottardi R., et al. Sex-related differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of frequently prescribed drugs: a review of the literature. *Adv. Ther.* 2020; 37 (2): 644–655.
21. Jenkins C.R., Boulet L.P., Lavoie K.L., et al. Personalized treatment of asthma: the importance of sex and gender differences. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10 (4): 963–971.
22. Rogliani P., Cavalli F., Ritondo B.L., et al. Sex differences in adult asthma and COPD therapy: a systematic review. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 222.
23. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
24. Lew K.H., Ludwig E.A., Milad M.A., et al. Gender-based effects on methylprednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1993; 54 (4): 402–414.
25. Charmandari E., Hindmarsh P.C., Johnston A., Brook C.G. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86 (6): 2701–2708.
26. Lee I., Kaminski H.J., McPherson T., et al. Gender differences in prednisone adverse effects: survey result from the MG registry. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2018; 5 (6): e507.
27. Wainer Z., Carcel C., Hickey M., et al. Sex and gender in health research: updating policy to reflect evidence. *Med. J. Aust.* 2020; 212 (2): 57–62.e1.
28. Clayton J.A., Tannenbaum C. Reporting sex, gender, or both in clinical research? *JAMA*. 2016; 316 (18): 1863–1864.

Gender Differences in the Mechanisms of Inflammation and Modern Possibilities for Their Correction

A.S. Belousov¹, O.V. Fesenko, PhD, Prof.¹, Ye.A. Leonova¹, M.N. Agaragimova¹, Ye.A. Zolotova², Yu.A. Persova²

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

² City Clinical Hospital named after V.P. Demikhov

Contact person: Aleksandr S. Belousov, sasha.belousov1997.belousov@mail.ru

There is more and more data on gender differences in the mechanisms of action of anti-inflammatory drugs, the main representatives of which are glucocorticosteroids (GCS). According to research results, this class of drugs is more effective in men. The level of sensitivity to GCS in women largely depends on the level of estradiol in the blood. Taken together, these data make it possible to understand the mechanisms of possible prevention and treatment of diseases based on not only acute, but also chronic inflammatory process. Bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are among the common respiratory pathologies. The basic therapy of COPD and bronchial asthma is based on the use of inhaled GCS, therefore, the assessment of gender differences is extremely important to increase the effectiveness of treatment programs. In real clinical practice, there is a lack of awareness among doctors about the impact of gender differences on dosing and the possible range of adverse reactions. The article analyzes publications devoted to the evaluation of sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-inflammatory drugs, in particular inhaled GCS.

Key words: glucocorticosteroids, gender differences, men, women, inflammation, smoking, COPD, bronchial asthma



Хроническая обструктивная болезнь легких у женщин: клинические проявления и прогноз

М.Н. Агарагимова¹, О.В. Фесенко, д.м.н., проф.¹, А.С. Белоусов¹,
Е.А. Леонова¹, Е.А. Золотова², Ю.А. Персова²

Адрес для переписки: Александр Сергеевич Белоусов, sasha.belousov1997.belousov@mail.ru

Для цитирования: Агарагимова М.Н., Фесенко О.В., Белоусов А.С. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких у женщин: клинические проявления и прогноз. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (20): 12–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-20-12-15

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из наиболее актуальных проблем медицины. В течение последних лет число женщин с данным заболеванием возросло. В связи с этим возникает вопрос, какие факторы помимо значительного увеличения распространенности курения среди молодых женщин ответственны за подобные эпидемиологические изменения. В статье обсуждаются особенности течения ХОБЛ у женщин, включая частоту ее распространения, чувствительность к факторам риска и возрастные аспекты развития и прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, особенности течения ХОБЛ у женщин, факторы риска, курение

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется высокой смертностью во всем мире и является одним из самых распространенных заболеваний. Согласно экспертным оценкам, в 2022 г. ХОБЛ занимала третье место среди причин смерти – 5,5 млн случаев, причем истинные показатели существенно выше [2, 3].

ХОБЛ ассоциируется со значительным экономическим и социальным ущербом и тяжелым бременем для здравоохранения [1].

Гендерные различия в развитии и течении заболевания требуют дополнительного изучения и принятия мер для предотвращения прогрессирования заболевания и улучшения качества жизни пациентов.

ХОБЛ – заболевание, при котором развивается воспаление дыхательных путей, сопровождающееся структурными изменениями, мукоцилиарной дисфункцией, бронхиальной обструкцией с накоплением слизи, ростом и колонизацией бактерий.

В развивающихся странах существенное повреждающее действие на органы дыхания оказывает сжигание биомассы для приготовления пищи и обогрева жилых помещений. Этиологическую роль также могут играть профессиональные вредности, пассивное курение и загрязнение воздуха вне помещений. В Европе и Северной Америке вклад загрязнения

воздуха на рабочем месте в развитие ХОБЛ составляет 15–20% [2]. Вероятно, этот вклад существенно выше в странах, где профессиональные вредности контролируются менее тщательно. Загрязнение воздуха на рабочем месте биологической, минеральной пылью, газами и дымом ассоциируется с более высокой распространенностью ХОБЛ [3].

Ранее считалось, что ХОБЛ чаще всего развивается у мужчин старшего возраста, преимущественно у курящих. Однако недавние исследования показали, что у женщин данный диагноз устанавливается намного чаще [3]. Кроме того, показано, что ХОБЛ у женщин протекает тяжелее и сопровождается высоким риском развития осложнений, таких как дыхательная недостаточность и пневмония. Это может быть обусловлено биологическими особенностями женского организма, а также тем, что в ряде стран женщины начинают курить раньше и чаще, чем мужчины [4].

На развитие ХОБЛ влияют как эндогенные факторы, так и факторы внешней среды. Под эндогенными факторами риска понимают генетические, эпигенетические и другие характеристики пациента, например бронхиальную гиперреактивность и бронхиальную астму (БА) в анамнезе, а также тяжелые респираторные инфекции, перенесенные в детском возрасте. При этом бронхиальная гиперреактивность является



фактором риска развития ХОБЛ даже в отсутствие БА [3]. Курение остается основной причиной ХОБЛ. По некоторым оценкам, в индустриальных странах курение вносит вклад в смертность около 80% мужчин и 60% женщин, а в развивающихся странах – 45 и 20% соответственно [1, 2].

Гендерные особенности ХОБЛ

Традиционно ХОБЛ считается заболеванием второй половины жизни, встречается преимущественно у курящих мужчин. В связи с этим ХОБЛ диагностируют значительно чаще у курящих мужчин, чем у женщин (58 против 42%; $p < 0,05$). В то же время современные эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой распространенности ХОБЛ среди женщин независимо от статуса курения [3].

Согласно эпидемиологическим данным, в США, Канаде, Италии, Швеции и Великобритании ХОБЛ страдают от 3 до 15% женщин. Частота встречаемости ХОБЛ среди женщин составляет 7,3 на 1 тыс. населения, что немногим отличается от частоты встречаемости ХОБЛ среди мужчин – 9,3 на 1 тыс. населения [2]. Кроме того, у чернокожих женщин распространенность ХОБЛ (7%) выше, чем у белых женщин (5,2%), белых мужчин (2,9%) и чернокожих мужчин (2,4%). Заболеваемость ХОБЛ среди женщин существенно выше в более молодых возрастных группах (50–60 лет) по сравнению с мужчинами. Медицинская практика показывает, что в настоящее время диагноз ХОБЛ все чаще устанавливается как курящим, так и некурящим женщинам среднего возраста [5, 6].

Из всех эпидемиологических показателей, характеризующих ХОБЛ, смертность – наиболее информативный параметр. Эксперты отмечают, что показатель смертности от ХОБЛ возрастает быстрее, чем показатель смертности от других заболеваний, и к началу 2030 г. увеличится практически вдвое [5]. Тенденция к увеличению показателя смертности от ХОБЛ отчетливо прослеживается и в женской популяции. В России за последние два десятилетия этот показатель среди женщин старше 55 лет возрос в 15 раз, в то время как среди мужчин старше 75 лет – в три раза. Рост этого показателя среди женщин отмечается и в других странах. Так, в США с 1999 по 2009 г. он увеличился на 19% среди женщин и только на 5% среди мужчин. В Швеции начиная с 1999 г. наблюдается непрерывное увеличение данного показателя среди женщин. При этом продолжительность жизни женщин с ХОБЛ уменьшилась на 9,4 года, а мужчин – на 7,4 года [5, 6].

Доказано, что ХОБЛ у курящих женщин развивается быстрее, чем у мужчин.

О более высокой склонности женщин к развитию тяжелой ХОБЛ свидетельствуют низкий спирометрический показатель объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) и высокая тяжесть заболевания при меньшем стаже и интенсивности

курения у женщин моложе 60 лет. Показано также, что при индексе курильщика менее 20 пачка/лет у женщин более выражено ограничение скорости воздушного потока ($ОФВ_1$) по сравнению с мужчинами, а при индексе 25 пачка/лет гендерные различия отсутствуют [3].

В исследовании J. Ancochea и соавт. установлено, что женщины с ХОБЛ могут курить значительно меньше, чем мужчины. При одинаковом количестве выкуриваемых сигарет степень бронхиальной обструкции и тяжесть течения ХОБЛ у женщин выше, чем у мужчин [7].

В то же время исследование J. Connett и соавт. [8] показало, что после отказа от курения у женщин функция легких восстанавливается лучше, чем у мужчин (3,7 и 1,6% соответственно; $p < 0,001$).

Одной из главных причин смерти при ХОБЛ является тяжелое обострение заболевания. В ряде исследований изучены гендерные различия у больных ХОБЛ по частоте обострений, госпитализаций и смертности. В исследовании A.V. Gonzales и соавт. [9] при одинаковом уровне медицинской помощи обострения ХОБЛ у женщин фиксировались чаще, чем у мужчин. Авторы объяснили этот факт тем, что женщины менее склонны обращаться за экстренной медицинской помощью в случае обострения заболевания. Между тем, по данным других исследователей, среди некурящих больных обострения ХОБЛ развиваются чаще у женщин, что обусловлено наличием у них большего числа сопутствующих заболеваний. Кроме того, у женщин отмечается более низкий риск смерти после обострения заболевания. Имеются различия и в характеристике фенотипов заболевания у мужчин и женщин. Женщины с ХОБЛ со степенью бронхиальной обструкции, соответствующей таковой у мужчин, чаще сообщают об одышке [10–14], но реже о выделении мокроты. Женщины с ХОБЛ чаще испытывают депрессию, беспокойство, усталость по сравнению с мужчинами, даже при аналогичных изменениях функции легких [3].

Одним из наиболее распространенных осложнений ХОБЛ у женщин является остеопороз. Как известно, его частота достаточно высока у больных ХОБЛ, принимающих системные глюкокортикостероиды (ГКС) и высокие дозы ингаляционных ГКС [11]. Однако даже у женщин с ХОБЛ, не использующих эти препараты, частота развития остеопороза достигает 50%, что вдвое выше, чем среди лиц той же возрастной категории, но не страдающих ХОБЛ.

Появляется все больше данных, позволяющих с биологической точки зрения объяснить гендерные особенности ХОБЛ. Патоморфология заболевания различна между полами: у мужчин превалирует эмфизема, у женщин – поражение мелких дыхательных путей. Исследования легких с помощью компьютерной томографии также подтверждают более выраженные признаки тяжелой эмфиземы у лиц мужского пола [15, 16]. Экспериментальные исследования



указывают на биологическую основу этих различий, которая может быть связана с действием половых гормонов [16]. В экспериментах на животных хроническое воздействие сигаретного дыма приводило к заболеванию мелких дыхательных путей и обструкции дыхательных путей у самок мышей, в то время как у самцов животных, получавших такое же воздействие, чаще развивалась эмфизема [16]. Снижение уровня женских половых гормонов в результате овариотомии способствовало прогрессированию эмфиземы [16]. Аналогичные результаты отмечались при введении тамоксифена – блокатора эстрогенных рецепторов. На основании полученных экспериментальных данных было высказано предположение об эстрогене как главном факторе, отвечающем за формирование гендерных различий при ХОБЛ [16]. Ряд обсервационных исследований подтверждает эту точку зрения. Так, показано, что ранняя менопауза связана со значительно более низким риском обструкции дыхательных путей. В то же время сопоставление роли уровня тестостерона и функции легких демонстрирует лучшие показатели ОФВ₁ у лиц с более высоким уровнем тестостерона после поправки расчетов на такие факторы, как возраст, рост, индекс массы тела, курение [17].

Вклад X-хромосомы в предрасположенность к ХОБЛ подтверждается повышенным риском раннего начала ХОБЛ у курящих женщин, матери которых страдали ХОБЛ.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что женский пол является значительным фактором риска раннего начала ХОБЛ [18], эстроген может снижать функцию легких, в то время как тестостерон способен оказывать защитное действие.

Тем не менее повышенная восприимчивость женщин к курению сигарет может быть обусловлена множеством других механизмов, включающих анатомические факторы, такие как меньший размер легких и дыхательных путей, и вследствие этого повышенным отложением компонентов сигаретного дыма в дыхательных путях. У женщин в отличие от мужчин воспалительный ответ более выражен [3]. Эти данные говорят о необходимости усиления профилактических мероприятий по прекращению курения среди женщин как представителей группы населения с высоким риском развития ХОБЛ.

Лечение бронходилататорами одинаково эффективно с точки зрения улучшения функции легких и качества жизни у мужчин и женщин [19].

Вторичный анализ исследования FLAME не выявил различий в реакции на двойные бронходилататоры по сравнению с ингаляционными ГКС у мужчин и женщин [20].

Небольшое количество исследований свидетельствуют о более высокой бронхорасширяющей реакции у женщин по сравнению с мужчинами [21, 22]. Меньше данных доступно об эффективности других подходов к лечению ХОБЛ. Исследования не обнаружили половых различий в ответе на лечение азитромицином. Отсутствуют данные, позволяющие предположить гендерные различия эффективности легочной реабилитации [3, 23].

Заключение

Несмотря на то что ХОБЛ у женщин возникает с такой же частотой, как и у мужчин, особенности заболевания недостаточно изучены. Кроме того, в большинстве проведенных исследований участвовали только мужчины, что ограничивает возможность разработки целенаправленных фармакологических способов профилактики и лечения ХОБЛ у женщин. В связи с этим актуальным представляется проведение дополнительных исследований с учетом гендерных различий в развитии и прогрессировании ХОБЛ. В целом улучшение диагностики, профилактики и лечения ХОБЛ у женщин может значительно снизить бремя заболеваемости, инвалидности и преждевременной смерти.

Важным направлением изучения гендерных особенностей ХОБЛ являются молекулярно-генетические исследования. Разработка индивидуальной терапии, направленной на устранение общих и специфических нарушений у женщин, основанной на оптимизации доз и сочетаний лекарственных препаратов, считается одной из главных составляющих лечения данного заболевания. Существующие программы терапии у женщин с ХОБЛ должны быть уточнены и оптимизированы исходя из гендерных особенностей.

Одним из основных методов лечения ХОБЛ является отказ от курения и уменьшение воздействия бытовых загрязнителей. ☺

Литература

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022; 32 (3): 356–392.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report // goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINALver1.2-03Dec19_WMV.pdf.
3. Somayaji R., Chalmers J.D. Just breathe: a review of sex and gender in chronic lung disease. Eur. Respir. Rev. 2022; 31: 210111.



4. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2017 году. Статистические материалы. Часть VII. М., 2018.
5. Всемирная организация здравоохранения. 10 ведущих причин смерти в мире: информационный бюллетень // www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death/
6. Российское респираторное общество. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. М., 2018.
7. Ancochea J., Miravittles M., García-Río F, et al. Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in women: quantification of the problem. Arch. Bronconeumol. 2013; 49 (6): 229–231.
8. Connett J., Murray R.P., Buist A.S., et al. Lung Health Study Research Group. Change sin smoking status affect women more than men: results of the lung health study. Am. J. Epidemiol. 2003; 157 (11): 973–979.
9. Gonzales A.V., Suissa S., Ernst P. Gender differences in survival following hospitalisation for COPD. Thorax. 2011; 66 (1): 3842.
10. Feenstra T., van Genugten M.L., Hoogenveen R.T., et al. The impact of aging and smoking on the future burden of chronic obstructive pulmonary disease: a model analysis in the Netherlands. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164 (4): 590–596.
11. Kim Y.I., Schroeder J., Lynch D., et al. Gender differences of airway dimensions in anatomic CT in smokers. COPD. 2011; 8 (4): 285–292.
12. Овчаренко С., Капустина В. Хроническая обструктивная болезнь легких: особенности у женщин. Пульмонология. 2009; 2: 102–112.
13. Nattori K., Kida K. Management of older adults with COPD. Nihon Rinsho. 2016; 74 (5): 858–863.
14. Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. Современные аспекты распространенности хронических бронхологических заболеваний. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017; 64: 94–100.
15. Jiménez-Ruiz C.A., Andreas S., Lewis K.E., et al. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. Eur. Respir. J. 2015; 46 (1): 61–79.
16. Tam A., Churg A., Wright J.L., et al. Sex differences in airway remodeling in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2016; 193 (8): 825–834.
17. Lenoir A., Fuertes E., Gómez-Real F, et al. Lung function changes over 8 years and testosterone markers in both sexes: UK Biobank. ERJ Open Res. 2020; 6 (3): 00070–002020.
18. Foreman M.G., Zhang L., Murphy J., et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011; 184 (4): 414–420.
19. Singh D., Agusti A., Anzueto A., et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. Eur. Respir. J. 2019; 53 (5): 1900164.
20. Wedzicha J.A., Singh D., Tsiligianni I., et al. Treatment response to indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticasone in exacerbating COPD patients by gender: a post-hoc analysis in the FLAME study. Respir. Res. 2019; 20 (1): 4.
21. Chalmers J.D., Miravittles M. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD. Eur. Respir. J. 2020; 56 (1): 2001778.
22. Li X., Obeidat M., Zhou G., et al. Responsiveness to ipratropium bromide in male and female patients with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. EBioMedicine. 2017; 19: 139–145.
23. Tsiligianni I., Mezzi K., Fucile S., et al. Response to Indacaterol/Glycopyrronium (IND/GLY) by sex in patients with COPD: a pooled analysis from the IGNITE program. COPD. 2017; 14: 375–381.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Women: Clinical Manifestations and Prognosis

M.N. Agaragimova¹, O.V. Fesenko, PhD, Prof.¹, A.S. Belousov¹, Ye.A. Leonova¹, Ye.A. Zolotova², Yu.A. Persova²

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

² City Clinical Hospital named after V.P. Demikhov

Contact person: Aleksandr S. Belousov, sasha.belousov1997.belousov@mail.ru

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remains one of the most pressing medical problems. In recent years, the number of women with this disease has increased. In this regard, the question arises, which factors, in addition to a significant increase in the prevalence of smoking among young women, are responsible for such epidemiological changes. The article discusses the features of the course of COPD in women, including the frequency of its spread, sensitivity to risk factors and age-related aspects of the development and progression of the disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, features of the course of COPD in women, risk factors, smoking



Никотинзаместительная терапия: возможности и ограничения

Е.А. Леонова¹, О.В. Фесенко, д.м.н., проф.¹, А.С. Белоусов¹, М.Н. Агарагимова¹, Е.А. Золотова², Ю.А. Персова²

Адрес для переписки: Елена Алексеевна Леонова, irileonova@yandex.ru

Для цитирования: Леонова Е.А., Фесенко О.В., Белоусов А.С. и др. Никотинзаместительная терапия: возможности и ограничения. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (20): 16–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-20-16-21

Потребление табака вызывает множество заболеваний и представляет собой серьезную угрозу для общественного здравоохранения всего мира. Курение – хроническое заболевание, характеризующееся развитием зависимости, главным образом из-за никотина. Содействие прекращению курения является наиболее важным вмешательством, способствующим поддержанию здоровья как курящих, так и некурящих людей и экономии финансовых затрат. Никотинзаместительные препараты – основа базовой терапии. Назначая препарат, врач определяет его дозу исходя из степени никотиновой зависимости пациента, соблюдая принцип ступенчатой терапии. Никотинзаместительная терапия направлена как на стимуляцию никотиновых рецепторов, что устраняет тягу к курению и симптомы отмены (эффект проявляется немедленно), так и на уменьшение количества никотиновых рецепторов (эффект проявляется медленнее и продолжается в течение нескольких недель, постепенно снижая табачную зависимость). В обзоре приводятся данные о распространенности и последствиях табакокурения, анализируются молекулярные основы никотиновой зависимости, а также оцениваются эффективность и безопасность никотинзаместительной терапии.

Ключевые слова: никотинзаместительная терапия, никотиновая зависимость, курение, табак

Введение

Употребление табака – одна из основных проблем общественного здравоохранения и предотвратимая причина заболеваемости и смертности в мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, из 1,3 млрд курильщиков в мире 80% – жители стран с низким и средним уровнем дохода. В 2020 г. табак употребляли 22,3% населения планеты: 36,7% мужчин и 7,8% женщин. Несмотря на значительное снижение распространенности ежедневного курения, число курильщиков сигарет в мире увеличилось с 721 млн в 1980 г. до 967 млн в 2012 г. В 2020 г. этот показатель достиг 1,3 млрд [1, 2].

Продолжительность жизни курильщиков в среднем на 10–15 лет меньше, чем некурящих [3]. Курение ассоциируется с повышением бремени мутаций и риска развития злокачественных новообразований различной локализации, прежде всего рака легкого, вероятность летального исхода при котором может достигать 37% [4, 5]. Помимо участия в патофизиологии злокачественных новообразований курение

является главной причиной хронических респираторных заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [6, 7], а также основной детерминантой сердечно-сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда, инсульта и заболеваний периферических артерий. У пациентов, страдающих артериальной гипертензией, даже при достижении оптимального контроля артериального давления курение служит независимым провокатором развития раннего атеросклероза [8]. Доказано, что 10–30% всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире связаны с курением. Экспериментальные, эпидемиологические и клинические исследования продемонстрировали нелинейную зависимость между дозой вдыхаемого сигаретного дыма и сердечно-сосудистым повреждением. Поэтому даже небольшая концентрация сигаретного дыма во вдыхаемом воздухе способна обусловить непропорционально высокий риск ССЗ [9]. Эта нелинейная тенденция объясняет, почему некурящие, но подвергающиеся пассивному курению люди



имеют повышенный на 25–30% риск ССЗ. Крайне важно предупреждать всех пациентов с ССЗ избегать пассивного курения [3].

На сегодняшний день уточнены многие патофизиологические механизмы, инициированные курением. Курение увеличивает адгезию тромбоцитов и макрофагов и создает так называемую прокоагулянтную и воспалительную среду, в которой ускоряется развитие ССЗ. При этом повышается выработка провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов 1, 6, 8 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора). В то же время на фоне курения снижаются уровни противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 10. Курение приводит к повышению концентрации иммуноглобулина Е и предрасполагает к последующему развитию атопических заболеваний и бронхиальной астмы тяжелого течения. Курение снижает активность действия ингаляционных глюкокортикостероидов [10], стимулирует выработку протеаз и оксидантов альвеолярными макрофагами и нейтрофилами, что приводит к повреждению тканей и способствует развитию ХОБЛ [11]. Согласно метаанализу, курение практически в два раза повышает риск инфицирования туберкулезом (95%-ный доверительный интервал 1,46–2,04) [12]. Курение также увеличивает риск развития ряда интерстициальных заболеваний легких [13]. Давно доказана связь между курением и желудочно-кишечными заболеваниями (например, язвенной болезнью, воспалительными заболеваниями кишечника) [14–16].

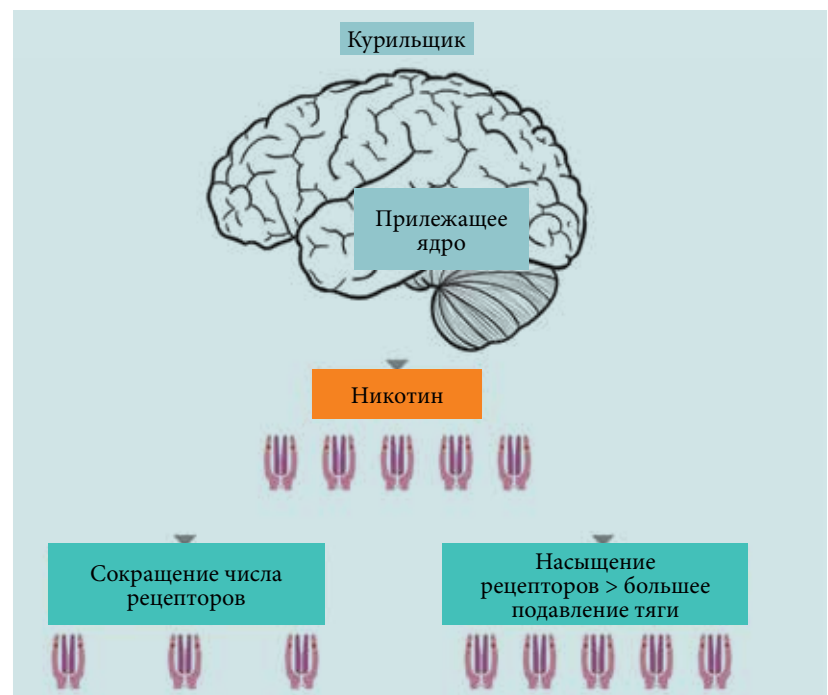
Курение обуславливает более высокую восприимчивость к легочным бактериальным и вирусным инфекциям, вызывая структурные изменения в дыхательных путях и снижая активность иммунного ответа. Многочисленные исследования показали, что курильщики в два раза чаще заболевают гриппом и имеют более тяжелые симптомы по сравнению с некурящими [17, 18]. Кроме того, в эпоху пандемии COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, получены данные, указывающие на то, что курение, возможно, утяжеляет прогноз при этой инфекции. Недавно проведенное исследование продемонстрировало, что у постоянно курящих людей или бывших курильщиков усилена экспрессия гена легочного ангиотензинпревращающего фермента 2, что приводит к повышенному риску связывания вируса и проникновения его в легкие [19]. Таким образом, курение представляет собой серьезную угрозу общественному здоровью и экономике всего мира. Отказ от курения представляется наиболее эффективной контрмерой.

Механизмы никотиновой зависимости

Как правило, курильщики не могут бросить курить самостоятельно вследствие развития у них никотиновой зависимости (НЗ), проявляющейся чрезвычайно сильным стремлением ощутить на себе фармакологические эффекты никотина. Подобное состояние представляет собой отдельную нозологи-

ческую единицу и не является просто вредной привычкой. Никотин – основная детерминанта табачной НЗ. Как и другие хронические заболевания, НЗ – хроническая рецидивирующая патология, требующая длительного комплексного лечения. НЗ имеет два компонента – физический и психологический [20]. Механизм, ответственный за развитие зависимости и последующее хроническое и повторное употребление, основан на фармакодинамике никотина (рисунок). Никотин растворим в липидах, имеет скорость связывания с белками плазмы около 5% и легко проходит через гематоэнцефалический барьер. Он связывает специфические ацетилхолиновые рецепторы подтипов альфа-4-бета-2. При связывании с этими рецепторами открываются ионные каналы и высвобождается дофамин. Он вызывает кратковременное чувство удовольствия и вознаграждения. Затем никотин быстро метаболизируется в печени в котинин и выводится с мочой. В течение часа концентрация никотина снижается, рецептор инактивируется, и у курильщика вновь возникает сильная потребность в никотине [21]. При повторном курении развивается физическая НЗ. Никотин также участвует в высвобождении нейротрансмиттеров, таких как норадреналин, серотонин и гамма-аминомасляная кислота [22].

Степень НЗ оценивается количественно с помощью простых и проверенных временем инструментов скрининга – теста Фагерстрема [23] и индекса тяжести курения [24]. Баллы, полученные в результате этих тестов, могут предсказать как вероятность возобновления употребления табака после прекращения курения (рецидив), так и выбор наиболее благоприятной терапевтической стратегии для отказа от курения.



Фармакодинамика никотина



Как и другие синдромы патологической зависимости, НЗ характеризуется специфическим синдромом отмены. Синдром отмены никотина развивается в первые 4–12 часов после прекращения курения. Основные симптомы включают тягу к курению, раздражительность/агрессивность/ярость, тревогу, беспокойство, утомляемость, повышенный аппетит, трудности с концентрацией внимания, депрессию, головную боль, бессонницу, головокружение. Спектр симптомов у людей может быть разным. Все проявления носят временный характер и достигают наибольшей интенсивности в первые 24–72 часа, постепенно уменьшаясь в последующие три-четыре недели. У 40% пациентов симптомы обычно сохраняются свыше трех-четырех недель [25].

Эпидемиологические данные показывают, что НЗ является не только хроническим, но и рецидивирующим заболеванием. Рецидив означает возобновление регулярного курения после его прекращения. Рецидив считается распространенным явлением и возникает чаще всего в первые дни после попытки бросить курить, когда симптомы отмены обычно сильно выражены. Более чем у 75% людей, пытающихся бросить курить самостоятельно, в течение первой недели возникает рецидив, что делает этот период критическим [26]. Тем не менее риск рецидива распространен даже у курильщиков, которые отказались от курения в течение более длительного периода. У пациентов, воздерживающихся от курения не менее 12 месяцев, вероятность рецидива в течение жизни составляет 35% [25].

Принципы отказа от табакокурения

Для отказа от курения разработан алгоритм, известный как модель «5А» (спросите, посоветуйте, оцените, помогите и организуйте) [27]. Курильщикам, желающим бросить курить, рекомендуется оказать немедленную комплексную поддержку (фармакологическую и поведенческую). Пациентов, не желающих бросить курить, необходимо мотивировать.

Показатель отказа от курения на фоне терапии

Фармакотерапия	Расчетный QR (95% ДИ) воздержания	Расчетный показатель воздержания (95% ДИ)
Плацебо	1,0	13,8
<i>Монотерапия</i>		
Никотиновый пластырь	1,9 (1,7–2,2)	23,4 (21,3–25,8)
Пластырь с высокой дозой	2,3 (1,7–3,0)	26,5 (21,3–32,5)
Никотиновый ингалятор	2,1 (1,5–2,9)	24,8 (19,1–31,6)
Никотиновая жевательная резинка	1,5 (1,2–1,7)	19,0 (16,5–21,9)
<i>Комбинированная терапия</i>		
Пластырь + ингалятор	2,2 (1,3–2,6)	25,8 (17,3–36,5)
Пластырь + жевательная резинка	2,6 (2,5–5,2)	26,5 (28,6–45,3)
Пластырь длительного действия > 14 недель + НЗТ (жевательная резинка или спрей)	3,6 (2,5–5,2)	36,5 (28,6–45,3)

НЗ предполагает самостоятельную титрацию. Поэтому, если пациент уменьшит количество выкуриваемых сигарет, он будет непроизвольно делать глубокие и частые затяжки сигаретой во время курения. Следовательно, уменьшение количества сигарет не является эффективным средством отказа от курения, и врачи не должны рекомендовать уменьшение количества сигарет пациентам, которые не могут самостоятельно бросить курить.

Лечение НЗ должно быть комплексным и включать как немедикаментозные стратегии (поведенческое консультирование), представляющие собой проверенные подходы к содействию процесса отказа от курения, так и фармакотерапевтические вмешательства.

Фармакотерапевтические вмешательства для прекращения курения

Для лечения НЗ разработан ряд фармакологических стратегий [28]. В общем виде фармакологические методы лечения для прекращения курения предусматривают применение никотинзаместительной терапии (НЗТ), варениклина, бупропиона и др.

Никотинзаместительные препараты – основа базовой терапии. Назначая препарат, врач определяет его дозу исходя из степени НЗ пациента, соблюдая принцип ступенчатой терапии. НЗТ основана на контролируемом введении никотина, что облегчает воздержание от курения за счет частичной замены поступления никотина. НЗТ направлена как на стимуляцию никотиновых рецепторов, что устраняет тягу к курению и симптомы отмены (эффект проявляется немедленно), так и на уменьшение количества никотиновых рецепторов (эффект проявляется медленнее и продолжается в течение нескольких недель, постепенно снижая табачную зависимость).

Контролируемое введение никотина при НЗТ мягко снижает эффекты, вызванные курением, благодаря более низкой дозировке и более медленной фармакокинетики. Никотин поглощается медленнее, вызывая более низкие, но продолжительные пиковые концентрации в крови по сравнению с сигаретами, что снижает симптомы отмены, включая раздражительность, беспокойство, трудности с концентрацией внимания, дисфорию, повышенный аппетит, увеличение веса и нарушения сна [25].

Каждый отдельный продукт НЗТ продемонстрировал одинаковую эффективность в достижении прекращения курения. Благодаря более благоприятному фармакокинетическому профилю комбинированная НЗТ (использование препаратов короткого и длительного действия) эффективнее монотерапии. Так, исследование комбинации никотинового пластыря и жевательной резинки показало, что комбинированный подход превосходит монотерапию [29]. Показатель отказа от курения на фоне комбинированной терапии составляет 34%, при использовании никотинового пластыря в режиме 12-недельной монотерапии – 24% (таблица).



Трансдермальные никотиновые пластыри доставляют никотин с относительно постоянной скоростью (контролирующие НЗТ), поэтому они считаются наиболее оправданным выбором для пролонгированного уменьшения симптомов отмены. В то же время жевательные резинки, пастилки, ингаляторы и назальные спреи (облегчающие НЗТ) ликвидируют симптомы быстрее, чем пластыри, но не обеспечивают долгосрочного эффекта [25].

Неконтролируемое использование никотиновых ингаляторов или спреев приводит к высоким пикам никотина в крови, сопровождающимся ощущениями, аналогичными традиционному курению, что замедляет процесс отказа.

Пероральные препараты НЗТ содержат никотин, который всасывается в слизистой оболочке полости рта. Основным недостатком НЗТ этого класса является необходимость следования строгой схеме дозирования, иногда с фиксированным коротким интервалом один-два часа. Кроме того, никотин всасывается слизистой оболочкой полости рта только при нейтральном значении pH во рту. В связи с этим пациенту следует избегать приема пищи или напитков во время или за 15 минут до приема препарата, а также исключить из рациона кислые продукты и напитки. К преимуществам ингаляторов относят имитацию курения сигарет – сохранение привычного при курении положения «руки во рту» [2, 25].

Продолжительность НЗТ индивидуальна. Терапия должна проводиться до тех пор, пока пациент не почувствует себя уверенно, чтобы избежать рецидива. Обычно продолжительность НЗТ составляет 12 недель. Доказано, что длительная НЗТ не связана с повышенным риском возникновения нежелательных лекарственных реакций. Пролонгированные курсы НЗТ особенно показаны пациентам с психическими расстройствами.

Хорошая переносимость НЗТ подтверждена клиническими исследованиями. Они не выявили повышенного риска нежелательных побочных явлений по сравнению с плацебо у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Исследователи отмечали некоторое учащение сердечно-сосудистых симптомов, таких как тахикардия, обусловленных, по всей видимости, действием никотина на симпатическую нервную систему [9].

Для всех продуктов НЗТ типичны такие нежелательные явления, как желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, боль в животе, диарея), головокружение, головная боль, местное раздражение в зависимости от способа введения препарата. Выраженность побочного эффекта, связанного с НЗТ, можно контролировать, регулируя дозу.

Пациенты часто интерпретируют симптомы как нежелательные явления НЗТ, а не как синдром отмены. Например, депрессия и нарушения сна – наиболее распространенные симптомы отмены, ошибочно принимаемые за побочные эффекты лечения.

Стандартная схема назначения НЗТ зависит от мотивации пациентов. Так, при наличии мотивации совместно с пациентом выбирается дата отказа, начиная с которой полностью прекращается потребление табачной продукции. Выбор начальных доз никотинсодержащих препаратов проводится с учетом степени НЗ и/или числа ежедневно выкуриваемых сигарет, а также выбора формы никотинсодержащего препарата.

Стандартная схема назначения жевательной резинки следующая. При полном отказе от табака количество жевательных резинок в сутки определяется степенью зависимости от никотина и обычно составляет 8–12 штук, но не более 15. Основной критерий – максимальное снижение симптомов отмены. Применять жевательную резинку в указанном количестве следует до трех месяцев. После этого ежедневное число резинок следует постепенно снижать до полной отмены. Жевательную резинку отменяют тогда, когда ее суточная доза составляет одну-две штуки в сутки. Регулярное использование жевательной резинки более 12 месяцев обычно не рекомендуется, однако в некоторых случаях требуется более длительная терапия, чтобы не возобновить потребление табака. Если при использовании максимальной дозы жевательной резинки симптомы отмены не удается контролировать, следует перейти на комбинированную НЗТ [2].

Длительность применения трансдермального пластыря составляет 12 недель. При выкуривании более 20 сигарет в день или степени никотиновой зависимости выше 8 лечение проходит в три этапа, начиная с использования пластыря с максимальной дозой 25 мг, а затем доза постепенно снижается. Если пациент выкуривает 20 и менее сигарет в день или степень никотиновой зависимости более 6–8, лечение проводят в два этапа, начиная с пластыря в дозе 15 мг с последующим снижением дозы до 10 мг. При сохранении симптомов отмены применение пластыря продолжают или переходят на использование комбинированной терапии с применением других форм никотинсодержащих препаратов. В большинстве случаев применение трансдермального пластыря свыше шести месяцев не рекомендуется. Однако может потребоваться и более длительная терапия во избежание возобновления потребления табачных продуктов. Пациента необходимо предупредить о невозможности потребления табака и никотина при использовании трансдермального пластыря.

Спрей используют в период, когда обычно пациент потреблял табачные продукты, а также в случае появления тяги к их приему. В таких случаях необходимо сделать одно-два впрыскивания из спрея. Если после однократного впрыскивания тяга к табаку в течение нескольких минут не снижается, необходимо выполнить второе впрыскивание. При необходимости использования двух доз применение спрея может состоять из двух последовательных впрыскиваний. Большинству пациентов требуются одна-две дозы спрея каждые 30 минут или один час. Каждый час



разрешается принимать не более четырех дозированных впрыскиваний спрея. Не следует впрыскивать более двух доз спрея одновременно или применять более 64 доз в течение суток (или четыре дозы в час в течение 16 часов) [2].

Если в процессе оценки статуса курения выявлена средняя мотивация к отказу от табака и/или никотина, пациенту можно рекомендовать отсроченный полный отказ от табака с периодом предварительного снижения числа потребляемой табачной или никотинсодержащей продукции в день на фоне дискретного приема дозированного препарата. Пациент должен осознавать, что данная схема лечения направлена на полный отказ от табака/никотина, а предварительное снижение количества употребляемой продукции только подготовительный период, в процессе которого проводятся беседы по усилению мотивации к отказу от табака. Таким образом, сразу же с пациентом оговаривается дата полного отказа от табака/никотина, лечение разбивается на два этапа. Этап снижения количества употребляемой продукции не должен продолжаться более шести недель, но желательно его максимально сократить. Дозированный препарат выбирается по желанию пациента. Одновременное проведение мотивационного консультирования повышает эффективность терапии. После назначенной даты отказа от табака/никотина пациенту следует полностью прекратить употребление продукции и перейти только на прием НЗТ. На этапе полного отказа от табака/никотина можно использовать любую схему назначения НЗТ, включая комбинированную терапию, как и для мотивированных пациентов. При выборе любой схемы не-

обходимо учитывать, что доза никотинсодержащих препаратов должна быть повышена по сравнению с дозой, которую пациент принимал в конце этапа снижения количества употребляемого продукта.

Заключение

Табакокурение – уникальное социально значимое общественное явление с доказанным патогенным действием на здоровье человека, многократно повышающее риск развития сердечно-сосудистых, легочных, злокачественных заболеваний и достоверно приводящее к преждевременной смерти курящего человека. Быстрое привыкание к потреблению табака и высокий уровень курения определяются выраженной никотиновой зависимостью – связыванию никотина с ацетилхолинергическими рецепторами головного мозга, активация которых приводит к выделению дофамина и норадреналина, изменению в психоэмоциональной сфере, ощущению удовольствия, возбуждению. Эти эффекты определяют статус комфортного самочувствия, формируют психическую и физическую зависимость, что относит потребление никотина при курении табака к классическим типам наркотического пристрастия. Стратегии отказа от курения следует применять в каждом клиническом контексте. Согласно результатам исследований, НЗТ может помочь людям, которые пытаются бросить курить, и увеличить их шансы на успешное прекращение курения. Никотинзаместительные препараты являются основой базовой терапии. НЗТ повышает частоту отказа от курения на 50–60%. Фармакологический подход к прекращению курения, основанный на НЗТ, безопасен и эффективен. ⁵⁵

Литература

1. www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tobacco.
2. Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О. и др. Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых. Клинические рекомендации. Проект. Сообщение 1. Наркология. 2021; 20 (6): 23–37.
3. Barua R.S., Rigotti N.A., Benowitz N.L., et al. 2018 ACC expert consensus decision pathway on tobacco cessation treatment: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72 (25): 3332–3365.
4. Alexandrov L.B., Ju Y.S., Haase K., et al. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science.* 2016; 354 (6312): 618–622.
5. Huxley R., Jamrozik K., Lam T.H., et al. Impact of smoking and smoking cessation on lung cancer mortality in the Asia-Pacific region. *Am. J. Epidemiol.* 2007; 165 (11): 1280–1286.
6. US Burden of Disease Collaborators; Mokdad A.H., Ballesteros K., Echko M., et al. The state of US Health, 1990–2016: burden of diseases, injuries, and risk factors among US states. *JAMA.* 2018; 319 (14): 1444–1722.
7. Wang C., Xu J., Yang L., et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study. *Lancet.* 2018; 391 (10131): 1706–1717.
8. Giudice R., Izzo R., Manzi M.V., et al. Lifestyle-related risk factors, smoking status and cardiovascular disease. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2012; 19 (2): 85–92.
9. Doll R., Peto R., Boreham J., Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 2004; 328 (7455): 1519.
10. Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A., et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax.* 2002; 57 (3): 226–230.
11. Celli B.R., MacNee W., Force A.E.T. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (6): 932–946.



12. Bates M.N., Khalakdina A., Pai M., et al. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. Arch. Intern. Med. 2007; 167 (4): 335–342.
13. Myers J.L., Veal C.F., Shin M.S., et al. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 135 (4): 880–884.
14. Li L.F., Chan R.L., Lu L., et al. Cigarette smoking and gastrointestinal diseases: the causal relationship and underlying molecular mechanisms (review). Int. J. Mol. Med. 2014; 34 (2): 372–380.
15. Aghapour M., Raei P., Moghaddam S.J., et al. Airway epithelial barrier dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: role of cigarette smoke exposure. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2018; 58 (2): 157–169.
16. Śliwińska-Mossoń M., Milnerowicz H. The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. Diab. Vasc. Dis. Res. 2017; 14 (4): 265–276.
17. Ozasa K., Katanoda K., Tamakoshi A., et al. Reduced life expectancy due to smoking in large-scale cohort studies in Japan. J. Epidemiol. 2008; 18 (3): 111–118.
18. Adams J.M. Smoking cessation – progress, barriers, and new opportunities: the surgeon general's report on smoking cessation. JAMA. 2020.
19. Cai G., Bossé Y., Xiao F., et al. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020; 201 (12): 1557–1559.
20. Picciotto M.R., Kenny P.J. Molecular mechanisms underlying behaviors related to nicotine addiction. Cold Spring Harb. Persp. Med. 2013; 3 (1): a012112.
21. McNabb M.E., Ebert R.V., McCusker K. Plasma nicotine levels produced by chewing nicotine gum. JAMA. 1982; 248 (7): 865–868.
22. Jarvis M.J. Why people smoke. BMJ. 2004; 328 (7434): 277–279.
23. Heatherton T.F., Kozlowski L.T., Frecker R.C., Fagerstrom K.O. The fagerstrom test for nicotine dependence: a revision of the fagerstrom tolerance questionnaire. Br. J. Addict. 1991; 86 (9): 1119–1127.
24. Heatherton T.F., Kozlowski L.T., Frecker R.C., et al. Measuring the heaviness of smoking: using self-reported time to the first cigarette of the day and number of cigarettes smoked per day. Br. J. Addict. 1989; 84 (7): 791–799.
25. US Department of Health and Human Services. Smoking cessation. Surgeon General's Report, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office of Smoking and Health, 2020.
26. Hughes J.R. Motivating and helping smokers to stop smoking. J. Gen. Intern. Med. 2003; 18 (12): 1053–1057.
27. Всемирная организация здравоохранения. Инструментарий для проведения кратких мероприятий по борьбе с табакокурением по 5А и 5R в первичной медико-санитарной помощи. 2014.
28. European Network for Tobacco Control and Prevention. ESC Guidelines for the Treatment of Tobacco Addiction a comprehensive guide to the implementation of treatment methods and strategies for the treatment of tobacco addiction. 2016.
29. Schneider N.G., Jarvik M.E., Forsythe A.B., et al. Nicotine gum in smoking cessation: a placebo-controlled, double-blind trial. Addict. Behav. 1983; 8 (3): 253–261.

Nicotine Replacement Therapy: Opportunities and Limitations

Ye.A. Leonova¹, O.V. Fesenko, PhD, Prof.¹, A.S. Belousov¹, M.N. Agaragimova¹, Ye.A. Zolotova², Yu.A. Persova²

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

² City Clinical Hospital named after V.P. Demikhov

Contact person: Yelena A. Leonova, irileonova@yandex.ru

Tobacco consumption causes many diseases and poses a serious threat to public health around the world. Smoking is a chronic disease characterized by the development of addiction, mainly due to nicotine. Promoting smoking cessation is the most important intervention contributing to the maintenance of health for both smokers and non-smokers and saving financial costs. Nicotine replacement drugs are the basis of basic therapy. When prescribing the drug, the doctor determines the dose of the drug based on the degree of nicotine dependence of the patient, observing the principle of step therapy. Nicotine replacement therapy is aimed both at stimulating nicotine receptors, which eliminates cravings for smoking and withdrawal symptoms (the effect manifests itself immediately), and at reducing the number of nicotine receptors (the effect manifests itself more slowly and lasts for several weeks, gradually reducing tobacco dependence). The review provides data on the prevalence and consequences of smoking, analyzes the molecular basis of nicotine addiction, and evaluates the effectiveness and safety of nicotine replacement therapy.

Key words: nicotine replacement therapy, nicotine addiction, smoking, tobacco



¹ Астраханский
государственный
медицинский
университет

² Александро-
Маршинская
областная
клиническая больница,
Астрахань

Микобактериоз легких: сложности в лечении

Т.Р. Касьянова, д.м.н., проф.¹, Е.М. Липчанская², В.Н. Горовенко, к.м.н.²,
Г.Н. Мухамбетова, к.м.н.², Н.Р. Кулешевская, к.м.н.²

Адрес для переписки: Татьяна Рудольфовна Касьянова, kasyanova.tatjana@yandex.ru

Для цитирования: Касьянова Т.Р., Липчанская Е.М., Горовенко В.Н. и др. Микобактериоз легких: сложности в лечении. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (20): 22–25.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-20-22-25

В мире все чаще регистрируют случаи микобактериоза (МБ), вызванного нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), что обусловлено как улучшением лабораторной диагностики, так и ростом хронических заболеваний и патологий, требующих иммуносупрессивной терапии. В настоящее время описано свыше 170 микобактерий. Из них 60 НТМБ вызывают в основном заболевания органов дыхания. Проблемы диагностики МБ заключаются в отсутствии специфических симптомов и схожести клинических и рентгенологических признаков с туберкулезной инфекцией. Не случайно МБ диагностируют обычно фтизиатры. В России отмечается неуклонный рост числа МБ как у ВИЧ-инфицированных больных, так и у лиц с хроническими заболеваниями легких. Эти пациенты находятся в группе риска по развитию МБ. Лечение МБ представляет собой сложную задачу, при решении которой необходимо учитывать показания для назначения терапии, сопутствующие заболевания и степень их компенсации, настроенность пациента на длительное лечение, переносимость комбинированной химиотерапии, организацию лекарственного обеспечения. Эффективность терапии МБ крайне низкая из-за природной устойчивости НТМБ к антибактериальным препаратам, длительности и зачастую низкой приверженности пациентов терапии, наличия иммуносупрессивных состояний. При МБ применяют различные группы антибактериальных препаратов, чаще макролиды, респираторные фторхинолоны, аминогликозиды и противотуберкулезные лекарственные средства – этамбутол, изониазид, рифабутин, рифампицин. Длительность лечения и выбор препарата зависят от вида НТМБ и течения заболевания. В статье представлен клинический случай МБ кавитарной формы, вызванного сочетанными видами НТМБ.

Ключевые слова: микобактериоз, нетуберкулезные микобактерии, диагностика, лечение

Введение

Последние годы в разных странах мира, в том числе России, отмечается рост микобактериоза (МБ) – инфекционного заболевания, вызываемого нетуберкулезными микобактериями (НТМБ) и проявляющегося гранулематозным воспалением в пораженных органах [1]. Возросшая частота обнаружения МБ объясня-

ется улучшением его диагностики, увеличением объема исследований для его выявления, ростом числа пациентов с коморбидной патологией, неинфекционными хроническими заболеваниями легких, иммуносупрессией [2, 3]. До сих пор медицинское сообщество не пришло к консенсусу в аспекте организации лечения пациентов с данной патологией. Обсуждается



роль пульмонологической и фтизиатрической помощи при ведении таких больных, что указывает на важность данной проблемы и наличие множества нерешенных вопросов, касающихся диагностики и лечения НТМБ [3]. Фтизиатры и пульмонологи признают, что у значительного числа пациентов, получающих терапию по поводу туберкулеза легких, причем нередко с множественной лекарственной устойчивостью, может быть диагностирован МБ [2, 3]. НТМБ отличаются от *Mycobacterium tuberculosis complex* (МБТ), но, как и МБТ, являются кислотоустойчивыми, при этом встречаются повсеместно в водных резервуарах, почве, у животных [3].

На данный момент, по разным источникам, описано свыше 170 видов микобактерий, которые, согласно клинической значимости, подразделяют на патогенные (*M. tuberculosis*, *M. leprae*), условно-патогенные (*M. avium*, *M. kansasii* и др.) и непатогенные (*M. flavescens*) [2–4]. Около 60 видов НТМБ, будучи условно-патогенными бактериями, вызывают различные заболевания [1, 4]. В отсутствие общепринятой классификации МБ такие НТМБ принято делить на быстро- и медленно растущие [3, 4].

В настоящее время в России официальной статистики в отношении заболеваемости МБ нет, выявляемость патологии ограничена отсутствием простых чувствительных методов для микробиологической диагностики [3, 5]. Проблемы обнаружения МБ заключаются в отсутствии специфических симптомов и схожести клинических и рентгенологических проявлений (при выполнении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) чаще обнаруживают очаговые или полостные изменения легких или множественные бронхоэктазы [3]) с туберкулезной инфекцией. Не случайно диагностикой МБ занимаются обычно фтизиатры. Большинство исследователей признается факт неуклонного роста числа МБ в России как у ВИЧ-инфицированных больных, так и у лиц с хроническими заболеваниями легких [6, 7]. МБ легких может сочетаться с такой легочной патологией, как хроническая обструктивная болезнь, бронхоэктатическая болезнь, пневмокониоз. Отсутствие патогномичных для данной инфекции симптомов приводит к ее поздней диагностике – свыше двух лет [4].

Алгоритм обследования пациентов с подозрением на МБ предложен в 2017 г. Британским торакальным обществом (BTS), опубликовавшим рекомендацию по ведению пациентов с МБ легких, регламентирующие постановку диагноза и лечение [8]. Сегодня для диагностики МБ используют методы ДНК-гибридизации для верификации НТМБ, масс-спектрометрию и мультилокусное секвенирование [9].

Алгоритм обследования пациентов с подозрением на микобактериоз предложен в 2017 г. Британским торакальным обществом. В опубликованных им рекомендациях по ведению пациентов с микобактериозом легких регламентированы постановка диагноза и лечение. В настоящее время в целях диагностики микобактериоза используют методы ДНК-гибридизации для верификации нетуберкулезных микобактерий, масс-спектрометрию и мультилокусное секвенирование

При лечении пациентов с МБ необходимо учитывать ряд факторов: показания для назначения терапии, наличие сопутствующих заболеваний и степень их компенсации, настроенность больных на длительное лечение (12–24 месяцев), переносимость комбинированной химиотерапии, организацию лекарственного обеспечения. Отметим, что эффективность терапии МБ крайне низка. Согласно одним источникам, эффективность терапии МБ, вызванного *M. avium complex*, *M. malmoense*, *M. xenopi*, достигает 28% [10], согласно другим, эффективность лечения МБ, обусловленного *M. abscessus*, – 30–50%, *M. avium complex* – 50–70%, *M. malmoense* и *M. kansasii* – 80–90% [1]. Причинами такой низкой эффективности лечения являются природная устойчивость НТМБ к антибактериальным препаратам, длительность лечения, иммуносупрессивные состояния [3]. Для лечения МБ применяют антибактериальные препараты разных групп, чаще макролиды, респираторные фторхинолоны, аминогликозиды и противотуберкулезные препараты – этамбутол, изониазид, рифабутин, рифампицин [2, 3, 8]. Длительность лечения и выбор препарата зависят от вида НТМБ и течения заболевания.

Клинический случай

В Астраханской области за период 2022–2023 гг. МБ органов дыхания диагностирован у семи пациентов (НМТБ верифицированы в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России).

У пациентки Т. 1961 г.р. диагностирован МБ органов дыхания. Из анамнеза: изменения в легких выявлены в 2013 г. В 2013–2015 гг. наблюдалась у фтизиатра, ежегодно выполнялась флюорография ОГК – без отрицательной динамики. В связи с прогрессированием одышки 25 апреля 2022 г. проведена КТ ОГК: выявлены изменения в легких с деструкцией в верхней доле правого легкого. Обследована в Областном противотуберкулезном диспансере, где диагностирован инфильтративный туберкулез S2



КТ ОГК пациентки Т. от 9 января 2023 г.: микобактериоз легких, кавитарная форма

правого легкого в фазе распада, обсеменения, МБТ (-). Микобактериоз легких (?).

Пациентка получала рифампицин, пипразинамид, изониазид, протионамид, всего 66 доз – без положительной рентгенологической динамики. Введение протионамида сопровождалось гипертоническим кризом. Пациентку направили (впоследствии была госпитализирована) в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России для проведения дифференциальной диагностики и определения тактики лечения. В результате обследования с 11 августа по 12 октября 2022 г. выставлен диагноз:

- основной: признаки ранее перенесенного туберкулеза легких в виде кальцинатов в легочной ткани;
- сопутствующий: микобактериоз легких, кавитарная форма, вызванный сочетанием *M. fortuitum* и *M. kansasii*. Антибиотик-ассоциированная диарея инфекционного генеза (*Clostridium difficile*), легкое течение, реконвалесцент. Гипертоническая болезнь, 3-я степень, стадия III, кризовое течение, риск 3.

Получала лечение: азитромицин, рифабутин, этамбутол, амикацин, изониазид, имипенем, цефепим. Последний отменен из-за антибиотик-ассоциированной диареи, изониазид – из-за провокации гипертонических кризов. Рекомендовано продолжить лечение МБ по месту жительства под наблюдением пульмонолога согласно установленной чувствительности к азитромицину, этамбутолу, амикацину, рифабутину. После выписки из стационара пациентка не принимала препаратов, поскольку не смогла приобрести их самостоятельно, а фтизиатром уже была снята с учета.

С 1 ноября по 8 декабря 2022 г. пациентка проходила стационарное лечение в пульмонологическом отделении ГБУЗ АО «ГКБ № 3 им. С.М. Кирова», куда поступила по поводу ухудшения состояния, появления лихорадки, усиления одышки. Назначена терапия: цефтриаксон, ципрофлоксацин, азитромицин, амикацин (отменен из-за резкого снижения слуха). Повторная госпитализация в пульмо-

логическое отделение ГБУЗ АО «Александромариинская областная клиническая больница» – 1 января 2023 г. после исключения острого коронарного синдрома, по поводу клинических проявлений которого поступила в лечебно-профилактическое учреждение. В клинической картине преобладали жалобы на повышение давления до 180/100 мм рт. ст., выраженную слабость, малопродуктивный кашель, одышку при небольшой физической нагрузке, прогрессирующее ухудшение слуха. В течение трех недель вновь проводилось полное клинико-лабораторное исследование. Выявлены умеренный анемический, воспалительный синдромы, гипоальбуминемия. КТ ОГК: остаточная фиброзная полость в S2 правого легкого, тяжистый пневмофиброз в S5 правого легкого, фиброателектаз в S5 левого легкого, вторичные тракционные бронхоэктазии в S5, 10 правого легкого и S5 левого легкого; немногочисленные разнокалиберные фиброзные очаги в S1, 2, 3 правого легкого и S3 левого легкого (рисунок). Обращало на себя внимание снижение толерантности к физической нагрузке при шестиминутном тесте с десатурацией с 96 до 92% при ходьбе на 200 метров. Проведена телемедицинская консультация со специалистами ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России. Получены рекомендации по продолжению трехкомпонентной терапии с учетом лекарственной чувствительности, переносимости препаратов и сопутствующих заболеваний с общим сроком лечения 12 месяцев.

В настоящее время пациентка получает моксифлоксацин 400 мг/сут, этамбутол, рифампицин 450 мг/сут. Находится под наблюдением пульмонолога, с учета у фтизиатра снята.


КТ ОГК от 30 марта 2023 г. – без существенной динамики.

Заключение

Представленный клинический случай свидетельствует о проблемах подбора лекарственной терапии МБ, связанных с сочетанием двух видов МБ, наличием кавитарной формы заболевания,



возникновением антибиотик-ассоциированной диареи, также требующей специфического лечения, наличием сопутствующей патологии и возникновением побочных реакций на препараты в виде гипертонических кризов и прогресси-

вания глухоты. Сложности ведения пациентов данной категории связаны в том числе с нерешенными вопросами лекарственного обеспечения, отсутствием опыта ведения и невозможностью диагностики МБ в регионах. 

Литература

1. Зимина В.Н., Дегтярева С.Ю., Белобородова Е.Н. и др. Микобактериозы: современное состояние проблемы. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017; 19 (4): 276–282.
2. Борисова О.В., Мокдык А.В. Эпидемиология. Клинические проявления, диагностика и лечение микобактериозов (обзор литературы). Медицинский альянс. 2019; 2: 35–46.
3. Анисимова А.И., Павлова М.В., Арчакова Л.И. и др. Микобактериозы легких: сложности диагностики и лечения (обзор литературы). Медицинский альянс. 2020; 8 (1): 25–31.
4. Бородина Г.Л., Суркова Л.К., Залуцкая О.М. и др. Микобактериозы легких. Учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2018.
5. Старкова Д.А. Mycobacterium avium – актуальный возбудитель микобактериоза человека. Инфекция и иммунитет. 2013; 3 (1): 7–14.
6. Зюзя Ю.Р., Кузина М.Г., Пархоменко Ю.Г. Морфологические особенности микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями. Клиническая и экспериментальная морфология. 2017; 4: 4–14.
7. Савченко М.А. Клинические и эпидемиологические аспекты микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2019; 11 (2): 27–33.
8. Haworth C.S., Banks J., Capstick T., et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax. 2017; 72 (Suppl 2): iii1–ii64.
9. Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Жестков А.В. и др. Сравнительный анализ методов идентификации нетуберкулезных микобактерий, выделенных из клинического материала. Инфекция и иммунитет. 2017; 7 (3): 285–291.
10. Jenkins P.A., Campbell I., Banks J., et al. Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of Mycobacterium vaccae immunotherapy. Thorax. 2008; 7 (63): 627–634.

Pulmonary Mycobacteriosis: Difficulties in Treatment

T.R. Kasyanova, PhD, Prof.¹, Ye.M. Lipchanskaya², V.N. Gorovenko, PhD², G.N. Mukhambetova, PhD², N.R. Kuleshevskaya, PhD²

¹Astrakhan State Medical University

²Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan

Contact person: Tatyana R. Kasyanova, kasyanova.tatjana@yandex.ru

All over the world, cases of mycobacteriosis (MB) caused by non-tuberculous mycobacteria (NTMB) are increasingly being reported, which is associated both with improved laboratory diagnostics and with the growth of chronic diseases and pathologies requiring immunosuppressive therapy. Currently, more than 170 mycobacteria have been described, of which 60 NTMB cause diseases, mainly of the respiratory system. The problems of diagnosing MB are the absence of specific symptoms and the similarity of clinical and radiological manifestations with tuberculosis infection, in connection with which MB is usually diagnosed by phthisiatricians. In Russia, there is a steady increase in the number of MB both in HIV-infected patients and in people with chronic lung diseases, and therefore these categories of patients are at risk for developing MB. The treatment of MB is a complex task, in which it is necessary to take into account the presence of indications for prescribing therapy, concomitant diseases and the degree of their compensation, the patient's mood for the duration of therapy, the tolerability of combined chemotherapy, and the organization of drug supply. The effectiveness of MB therapy is extremely low due to the natural resistance of NTMB to antibacterial drugs, the duration and often low adherence to therapy, and the presence of immunosuppressive conditions. Various groups of antibacterial drugs are used to treat MB, the most common of which are macrolides, respiratory fluoroquinolones, aminoglycosides, and anti-tuberculosis drugs: ethambutol, isoniazid, rifabutin, rifampicin. The duration of treatment and the choice of drug depends on the type of NTMB and the course of the disease. The article presents a clinical case of MB, a cavitary form, caused by combined types of NTMB.

Key words: mycobacteriosis, nontuberculous mycobacteria, diagnosis, treatment



¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр высоких
медицинских
технологий –
Центральный
военный
клинический
госпиталь
им. А.А. Вишневого
² Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Редкие формы интерстициальных болезней легких. Клинический случай легочного гистиоцитоза Х

А.А. Шумилин¹, А.И. Павлов¹, А.А. Прохорчик¹, А.Г. Каракозов²,
А.И. Молодова², И.В. Телятников²

Адрес для переписки: Арам Григорьевич Каракозов, aram_k@mail.ru

Для цитирования: Шумилин А.А., Павлов А.И., Прохорчик А.А. и др. Редкие формы интерстициальных болезней легких. Клинический случай легочного гистиоцитоза Х. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (20): 26–31.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-20-26-31

Легочный гистиоцитоз клеток Лангерганса (ЛГКЛ) – редкое диффузное кистозное заболевание легких, обусловленное воздействием сигаретного дыма и несущим патогенные мутации MAPK (mitogen-activated protein kinase), вызывающими прогрессирующую нодулоцистную деструкцию легких. В статье представлен клинический случай 43-летнего мужчины с компьютерно-томографической картиной, соответствующей саркоидозу легких с узлами преимущественно в верхних и средних легочных полях. При ЛГКЛ поражение мелких бронхов и бронхиол служит важным звеном патологического процесса, поскольку их просвет обтурируют гистиоцитарные пролифераты, в результате чего возникает расширение мелких бронхов и формируются тонкостенные воздуходерживающие кисты. Предикторами неблагоприятного исхода при ЛГКЛ служат более выраженные кистозные изменения, более низкое соотношение объема форсированного выдоха за первую секунду и форсированной жизненной емкости легких, более высокое соотношение остаточного объема и общей емкости легких, более низкая диффузионная способность легких по монооксиду углерода и наличие легочной гипертензии. ЛГКЛ связан с развитием других новообразований, происходящих из лимфатической и гемопоэтической систем, в том числе хроническим миелогенным лейкозом. Это заболевание также служит предиктором развития рака легких.

Ключевые слова: легочный гистиоцитоз клеток Лангерганса, легочные кисты, кистозные изменения, клетки Лангерганса, сигаретный дым, табакокурение, компьютерная томография, рак легких, миелогенный лейкоз

Введение

Гистиоцитоз клеток Лангерганса – редкое заболевание неизвестной этиологии, вызванное клональной пролиферацией клеток Лангерганса (КЛ), которые гено- и фенотипически изменены и могут поражать любой орган [1]. КЛ имеют миелоидное происхождение, более половины из них экспрессируют онкоген BRAF V600E [2, 3]. КЛ принимают форму узелковых поражений различного размера, инфильтрирующих и повреждающих структуру соседних тканей. Чаще поражаются кости, легкие, кожа и гипофиз, у детей – лимфопоэтические органы (лимфатические узлы, печень, селезенка, костный мозг), пищеварительная и центральная нервная системы.

Легочный гистиоцитоз клеток Лангерганса (ЛГКЛ) – редкое диффузное кистозное заболевание легких, характеризующееся развитием центрилобулярных поражений, состоящих из дендритных клеток CD1a+(DCs) и других воспалительных клеток, различной степени выраженности [4].

ЛГКЛ – обусловленная воздействием сигаретного дыма воспалительная миелоидная неоплазма, при которой дендритные клетки (ДК), несущие патогенные мутации MAPK (mitogen-activated protein kinase), вызывают прогрессирующую нодулоцистную деструкцию легких [3, 5].

Табакокурение приводит к накоплению КЛ в легких. Подобное явление наблюдается у пациентов с ЛГКЛ, а также у здоровых курильщиков, пациентов с хро-



нической обструктивной болезнью легких, десквамативной интерстициальной пневмонией или респираторным бронхитом – интерстициальной болезнью легких [2, 6]. В состав табачного дыма входит множество компонентов, стимулирующих выработку цитокинов, необходимых для привлечения и активации КЛ. Наиболее важными среди цитокинов являются фактор некроза опухоли (ФНО), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), трансформирующий фактор роста (ТФР) бета и хемокин дендритных клеток (CCL20) [1, 7, 8]. ФНО вырабатывается макрофагами и эпителиальными клетками бронхов. Он играет решающую роль в активизации и дифференцировке КЛ [6]. Под воздействием табачного дыма эпителиальные клетки бронхов и фибробласты выделяют ГМ-КСФ – сильный митогенный фактор для КЛ [2].

Поражение мелких бронхов и бронхиол служит важным звеном патологического процесса, поскольку гистиоцитарные пролифераты обтурируют их просвет, что приводит к вздутию мелких бронхов и формированию тонкостенных воздухоносных кист [7]. Диаметр и количество кист имеют прогностическое значение. Неблагоприятным течением отличаются процессы с множественными кистами, кистами больших размеров и увеличением кист в объеме при динамическом наблюдении. Конечной стадией патологического процесса считаются грубые фиброзные изменения с формированием иррегулярной эмфиземы, слиянием кист и их разрывом с развитием спонтанного пневмоторакса [9, 10].

Для ЛГКЛ характерно первоначальное поражение верхних отделов легких с последующим распространением патологического процесса от верхушек к основанию легких. По мере прогрессирования заболевания в легких наблюдаются изменения мозаичного характера: свежие очаги активной клеточной пролиферации соседствуют с участками фиброзных изменений или кистозной трансформации.

Поскольку ЛГКЛ – редкое заболевание, эпидемиологические данные ограничены. ЛГКЛ может возникнуть в любом возрасте, тем не менее чаще диагностируется у пациентов в возрасте 20–40 лет [11]. О гендерной предрасположенности не сообщается. ЛГКЛ в равной степени поражает как мужчин, так и женщин.

По оценкам, ЛГКЛ у взрослых встречается в основном у активных курильщиков. Распространенность заболевания – 0,27 и 0,07 на 100 тыс. населения среди мужчин и женщин соответственно. На долю ЛГКЛ приходится около 5% интерстициальных заболеваний легких, наблюдаемых в специализированных центрах [12].

В Московской области за последние три года зарегистрировано только два случая ЛГКЛ (морфологически верифицированных) у мужчин в возрасте от 30 до 45 лет. Один из них рассмотрен ниже.

Клинический случай

Больной О., 43 года, профессия – водитель. С 1 февраля по 3 марта 2023 г. находился на об-

следовании и лечении в пульмонологическом отделении Национального медицинского исследовательского центра высоких медицинских технологий им. А.А. Вишневого. Жалобы при поступлении на периодический малопродуктивный приступообразный кашель, усиливающийся при умеренной физической нагрузке, одышку смешанного характера при умеренной физической нагрузке, общую слабость, повышенную утомляемость.

Из анамнеза: жалобы на периодическое ощущение покалывания и жжения в нижней части грудной клетки справа впервые появились в 2016 г. В мае 2017 г. при выполнении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки в паренхиме обоих легких были выявлены множественные мелкоочаговые образования различной степени плотности, большинство с нечеткими контурами. В верхних долях обоих легких визуализировались множественные полостные образования диаметром до 7 мм. Обследовался в онкологическом стационаре (Московская городская онкологическая больница № 62). 15 июня 2017 г. выполнена торакоскопическая резекция верхней доли правого легкого.

Гистологическое заключение от 13 июля 2017 г. (Научно-исследовательский институт пульмонологии): в ткани легкого неправильной формы гранулема, состоящая из гистиоцитов (положительная экспрессия CD1a и лангерина при иммуногистохимической реакции), эозинофилов, пигментированных «бурых» макрофагов. В окружающей ткани в просветах альвеол скопление макрофагов и пигментированных макрофагов с примесью эритроцитов. В просветах двух артериол обтурирующие фиброзные тромбы. Диагностирован лангерганс-клеточный гистиоцитоз. В дальнейшем у пульмонолога не наблюдался.

Ухудшение отметил около месяца назад: при привычной физической нагрузке появились периодический приступообразный малопродуктивный кашель с легко отделяемой мокротой слизистого характера, выраженная одышка, повышенная утомляемость, в связи с чем пациент не мог выполнять профессиональные обязанности (кашель с одышкой не позволял подняться в кабину грузовика). При поступлении в стационар медицинских документов представлено не было.

Стаж курения – 20 лет (одна пачка сигарет в день). Данные объективного обследования: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Телосложение гиперстеническое. Питание повышенное (индекс массы тела – 26,5 кг/м²). Кожа физиологичной окраски и влажности, тургор сохранен. Видимые слизистые обычной окраски. Отеков нет. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Крупные суставы внешне не изменены, активные и пассивные движения в суставах и позвоночнике в полном объеме.

Органы дыхания: грудная клетка конической формы, симметрично участвует в акте дыхания. Границы



легких в пределах возрастной нормы. Перкуторный звук над легкими ясный, легочный. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. SpO₂ – 99%.

Сердечно-сосудистая система: область сердца не изменена. Границы относительной тупости сердца: верхняя – треть межреберья, левая на 1,5 см кнутри от левой срединно-ключичной линии, правая – по правому краю грудины. Сердечные тоны ясные, аускультативно ритм правильный, шумов нет. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 90 в минуту, артериальное давление – 130/90 мм рт. ст.

Органы пищеварения, мочевыделения, эндокринная система: язык чистый, влажный, обложен у корня белым налетом. Живот правильной формы, равномерно участвует в дыхании, при пальпации мягкий безболезненный во всех отделах, симптомов раздражения брюшины нет. Печень по краю правой реберной дуги. Размеры печени по Курлову 11 – 9 – 8 см. Пузырные симптомы отрицательные. Селезенка не пальпируется. Область почек не изменена. Поколачивание по поясничной области безболезненное с обеих сторон. Почки не пальпируются. Щитовидная железа не увеличена.

Нервная система: в сознании, ориентирован в пространстве и времени. Очаговой неврологической симптоматики нет. В позе Ромберга устойчив. Пальценосовые пробы выполняет правильно. Зрение и слух не снижены. Восприятие шепотной речи – с 6 метров.

Результаты лабораторных исследований:

- общий анализ крови: эритроциты – $4,84 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 163 г/л, лейкоциты – $9,64 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы – 4%, сегментоядерные нейтрофилы – 56%, лимфоциты – 34%, моноциты – 6%, скорость оседания эритроцитов – 12 мм/ч;
- иммунологический анализ крови: иммуноглобулин (Ig) А – 1,03 мг/мл, IgM – 0,97 мг/мл, IgG – 10,77 мг/мл, IgE – 97,9 Ед/мл, С-реактив-

ный белок – 6 мг/л, раково-эмбриональный антиген – 2,9 нг/мл, альфа-фетопротеин – 2 Ед/мл, простатический специфический антиген общий – 0,41 нг/мл, СА-19-9 – 3,8 Ед/мл;

- биохимический анализ крови: глюкоза – 5,58 ммоль/л, общий белок – 76 г/л, холестерин общий – 5,77 ммоль/л, билирубин общий – 8,4 ммоль/л, аланинаминотрансфераза – 6 Ед/л, аспартатаминотрансфераза – 24 Ед/л, Т3 свободный – 3,78 пг/мл, Т4 свободный – 1,34 пг/мл, тиреотропный гормон – 0,78 мкМЕ/мл, антитела к тиреоидной пероксидазе < 37,0 Ед/мл;
- коагулограмма: протромбиновый индекс – 95,2%, международное нормализованное отношение – 1,05, протромбиновое время – 11,5 с, фибриноген по Клауссу – 4,25 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время – 39,5 с.

КТ органов грудной клетки: форма грудной клетки обычная. Внутренние контуры грудной стенки ровные и четкие во всех отделах. Легкие расправлены, без инфильтративных изменений. В обоих легких мелкие перилимфатические узелки вдоль междольковых перегородок, в субплевральных отделах. Бронхиальное дерево проходимо. Просвет трахеи и главных бронхов не изменен. Сердце обычно расположено и имеет правильную конфигурацию. Камеры сердца не увеличены. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены – до 8 мм по короткой оси. Средостение обычно расположено, не расширено. Новообразований в переднем и заднем средостении не определяется. Крупные сосуды исследуемой области без особенностей. Расположение диафрагмы обычное, ее контуры ровные, четкие. Костные структуры исследуемого уровня, без признаков очаговой патологии. Плевральные полости свободны.

Заключение: КТ-картина может соответствовать саркоидозу легких. Аденопатии внутригрудных лимфатических узлов не выявлено (рис. 1).

Сцинтиграфия легких: признаки очаговых перфузионных изменений S6-сегмента левого легкого (вероятность тромбоэмболии легочной артерии низкая). Спирография: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) снижена (53,0). Маневр форсированная ЖЕЛ не выполняется (кашель во время форсированного дыхания). Умеренное нарушение вентиляционной функции легких: снижение скорости выдоха в средне-дистальном отделе кривой «поток – объем форсированного выдоха (ОФВ)».

После пробы: ЖЕЛ 92; ОФВ 177; ОФВ за первую секунду/ЖЕЛ 84.

Бодиплетизмография: изменения общей емкости легких не выявлено. ЖЕЛ в норме. Бронхиальное сопротивление не увеличено. Увеличение остаточного объема легких легкой степени. Скоростные показатели в средне-дистальном отделе кривой «поток – ОФВ» снижены.

Ключевым методом для постановки диагноза является биопсия легкого с дальнейшим морфологиче-

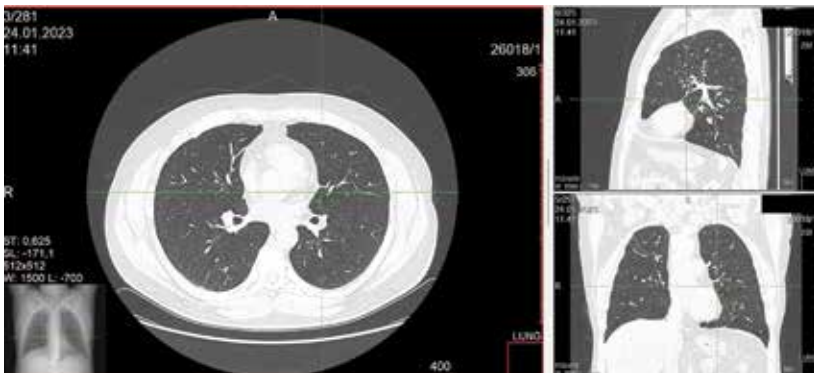


Рис. 1. КТ грудной клетки: узлы, расположенные преимущественно в верхних и средних легочных полях



ским исследованием [13]. При микроскопическом исследовании ранние очаги поражения сосредоточены на терминальных и респирационных бронхиолах. На самой ранней стадии можно увидеть КЛ, которые окрашиваются на CD1a и S100 (хотя последний является неспецифическим признаком), инфильтрируя бронхиолярные стенки и эпителий. Позже КЛ окружены различным количеством лимфоцитов, эозинофилов, фибробластов и плазматических клеток, которые прогрессируют до характерных звездчатых фиброзных рубцов, окруженных кистозными областями (рис. 2).

Ключевая морфологическая особенность КЛ, которая помогает отличить их от других клеток, – сильно извитая ядерная мембрана (рис. 3). У КЛ также отсутствуют заметные ядрышки и обильная цитоплазма с плохо очерченными границами. Пигментные макрофаги, которые связаны с воздействием сигаретного дыма, наблюдаются часто и в ряде ситуаций могут быть настолько обширными, что приводят к поражениям, напоминающим десквамативную интерстициальную пневмонию (как в данном клиническом случае). Легочная паренхима между поражениями КЛ может быть нормальной или иметь другие аномалии, связанные с курением.

Нарастающая обструкция мелких дыхательных путей является причиной расширения воздушного пространства вокруг очага поражения, которое в конечном итоге приводит к образованию кисты, инвазии тяжелой клеткой в окружающую паренхиму и, как следствие, звездчатому виду поражения. Со временем поражения становятся бесклеточными, оставляя после себя фиброзный рубец, часто такой же звездчатой формы, как и первоначальное поражение. Изменения в легких при PLCH характерны, но в случаях, когда имеются сомнения в постановке диагноза, достаточно выполнить иммуногистохимическое окрашивание на CD1a (рис. 4).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: эхографические признаки диффузных изменений паренхимы печени. Эхографические признаки доброкачественной гиперплазии простаты.

Электрокардиограмма (ЭКГ): ритм синусовый, правильный. Вертикальное положение электрической оси сердца, ЧСС – 70 в минуту.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: ритм синусовый. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Среднесуточная ЧСС – 78 в минуту, средняя ЧСС за активный период – 84 в минуту с максимальной ЧСС 121 в минуту, средняя ЧСС за период сна – 70 в минуту с минимальной ЧСС 54 в минуту. Зарегистрированы две изолированные политопные наджелудочковые (предсердные) экстрасистолы. Желудочковая эктопическая активность не зафиксирована. Диагностически значимого смещения (1 мм и более) сегмента ST нет. Значимых пауз (2 с и более) нет.

Бронхоскопия: эндоскопическая картина варианта возрастной нормы.

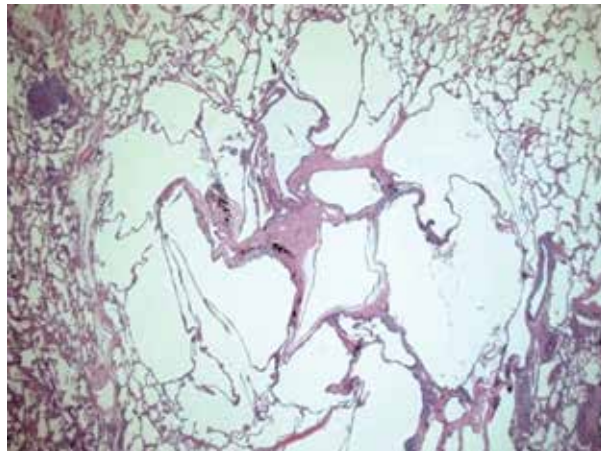


Рис. 2. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса на конечной стадии с центральным звездчатым рубцом, соседними кистозными изменениями и окружающей нормальной паренхиматозной тканью легкого (окраска гематоксилином и эозином, исходное 16-кратное увеличение)

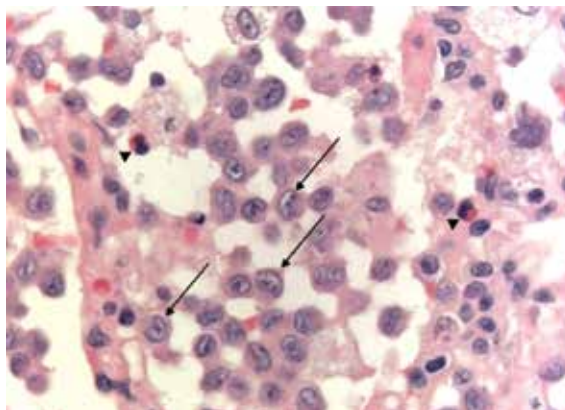


Рис. 3. Клеточный узелок со скоплениями клеток Лангерганса, демонстрирующий характерные ядра в форме фасоли (стрелки) и эозинофилы (наконечники стрелок) (окраска гематоксилином и эозином, исходное 630-кратное увеличение)

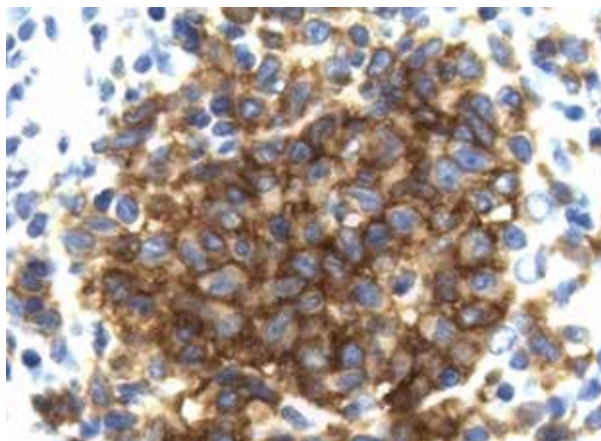


Рис. 4. Иммуногистохимия на CD1a: сильное положительное окрашивание клеток Лангерганса (исходное 630-кратное увеличение)



ЭхоКГ: размеры полостей сердца в пределах нормы. Уплотнение створок аортального клапана. Уплотнение створок и хорд митрального клапана, пролапс его передней створки 6 мм. Митральная регургитация 1-й степени. Трикуспидальная регургитация 1-й степени. Регургитация на клапане легочной артерии 1-й степени. Среднее значение артериального давления в легочной артерии – 30 мм рт. ст. Признаков нарушения локальной и глобальной сократительной функции миокарда левого желудочка не выявлено. Фракция выброса левого желудочка – 62%. TAPSE – 18 мм.

Окончательный диагноз: гистиоцитоз легких клеток Лангерганса, морфологически верифицированный, дыхательная недостаточность – 0 степень.

Пациенту назначили глюкокортикостероид (ГКС) преднизолон 0,5 мг/кг (40 мг) с постепенным снижением дозы на 5 мг один раз в 14 дней до дозы 10 мг на один месяц. Если состояние не ухудшается, снижение на 5 мг в неделю до полной отмены. Настоятельно рекомендован отказ от курения.

В результате проведенного лечения состояние и самочувствие пациента значительно улучшились. Выписан в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано динамическое наблюдение терапевта и пульмонолога поликлиники по месту жительства.

Обсуждение

Некоторые авторы указывают на необходимость системной ГКС-терапии в случае интенсивных симптомов со стороны дыхательной системы, в частности при наличии узелковых поражений легких: преднизолон 1 мг/кг в течение шести месяцев с постепенным снижением дозы. Такая терапия не подтверждена клиническими испытаниями, а в последнее время подчеркивается ее вредный эффект.

На основании данных, полученных в ходе рандомизированных исследований с участием детей, взрослым пациентам с ЛГКЛ назначали различные виды циторедуктивной терапии (метотрексат, винбластин, меркаптопурин, этопозид). Однако у взрослых заболевание протекает по-разному, переносимость препаратов различна.

В ретроспективном исследовании А. Tazi и соавт. оценивали терапию винбластином и ГКС у 35 взрослых больных ЛГКЛ, включая 17 пациентов с легочным поражением [14]. 70% пациентов ответили на лечение, но более чем у 40% пациентов рецидив заболевания произошел в течение пяти лет наблюдения. Ни в одном случае не зафиксировано улучшения параметров вентиляции на фоне лечения.

В группе из 58 взрослых пациентов с гистиоцитозом с множественным поражением костей, включая 28% пациентов с легочным поражением, М.А. Santu и соавт. наблюдали высокую эффективность лечения кладрибином и цитарабином по сравнению с группой винбластина [15]. При агрессивном течении ЛГКЛ рекомендуется шесть циклов клад-

рибина в виде внутривенных инфузий в дозе 6 мг/м² в течение пяти дней каждые четыре недели. Эффективность терапии оценивается более чем в 75%. Спасительной терапией считается введение цитарабина в дозе 100 мг/м² в течение пяти последовательных дней каждые четыре недели. Если лечение эффективно, назначаются следующие шесть циклов. У пациентов с поражением легких цитарабин или кладрибин более эффективен по сравнению с другими препаратами (винбластин и преднизолон).

У пациентов со значительным нарушением вентилирующей функции легких, признаками дыхательной недостаточности и легочной гипертензией трансплантация легких является окончательным терапевтическим вариантом. Легочная гипертензия отмечается у 80–90% пациентов, подходящих для трансплантации, и представляет собой важный фактор риска процедуры. Прогноз пациентов, перенесших трансплантацию, существенно не отличается от прогноза тех, кто подвергся этой процедуре из-за лимфангиолейомиоматоза или эмфиземы. Около 75% пациентов выживают в течение года, а более 50% – пяти лет. Более плохой прогноз после трансплантации у лиц с мультисистемным ЛГКЛ. Примерно в 1/5 случаев обнаруживается рецидив ЛГКЛ в пересаженном органе [2, 8, 16].

Течение ЛГКЛ часто трудно предсказать. В одних случаях болезненный процесс купируется спонтанно или на фоне терапии ГКС, в других – прогрессирует, несмотря на отказ от курения и иммунодепрессивную/цитотоксическую медикаментозную терапию.

Течение заболевания при ЛГКЛ весьма вариательно и непредсказуемо. Медиана выживаемости составляет 12–13 лет [4, 8, 13].

Предикторами неблагоприятного исхода при ЛГКЛ являются более выраженные кистозные изменения (на КТ), пожилой возраст, более низкое отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной ЖЕЛ, более высокое отношение остаточного объема к общей емкости легких, более низкая диффузионная способность легких по монооксиду углерода и наличие легочной гипертензии.

ЛГКЛ связан с развитием других новообразований, происходящих из лимфатической и гемопозитической систем, в том числе хроническим миелогенным лейкозом. Это заболевание также предрасполагает к развитию рака легких. При этом продолжение курения – основной фактор риска.

Основной причиной смерти при ЛГКЛ является дыхательная недостаточность из-за прогрессирующего заболевания и злокачественных новообразований. Кроме того, у пациентов с ЛГКЛ более низкое качество жизни, более низкая средняя выживаемость по сравнению с представителями общей популяции того же пола и возраста. К негативным прогностическим факторам относятся возраст, курение табака, тяжелая обструкция, пониженное PaO₂, более высокий балл по шкале SGRQ, легочная гипертен-



зия и полиорганное поражение. Отметим, что пациенты с более легким или разрешающимся ЛГКЛ не находятся под последующим наблюдением специалиста. Это отражается на статистической оценке их выживаемости.

Заключение

По данным отечественной и зарубежной литературы, табачный дым является основным фактором, вызывающим ЛГКЛ. Отказ от курения – первостепенная рекомендация для пациентов с ЛГКЛ. ☺

Литература

- Goyal G., Shah M.V., Hook C.C., et al. Adult disseminated Langerhans cell histiocytosis: incidence, racial disparities and long-term outcomes. *Br. J. Haematol.* 2018; 182 (4): 579–581.
- Radzikowska E. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *Adv. Respir. Med.* 2017; 85 (5): 277–289.
- Shaw B., Borchers M., Zander D., Gupta N. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 41 (2): 269–279.
- Wajda N., Zhu Z., Jandarov R., et al. Clinical outcomes and survival following lung transplantation in patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Respirology.* 2020; 25 (6): 644–650.
- Jouenne F., Chevret S., Bugnet E., et al. Genetic landscape of adult Langerhans cell histiocytosis with lung involvement. *Eur. Respir. J.* 2020; 55: 1901190.
- Титова О.Н., Суховская О.А., Куликов В.Д. Курение табака и интерстициальные заболевания легких (обзор литературы). *Практическая пульмонология.* 2019; 1: 32–37.
- Gallego C.T., Bueno J., Cruces E., et al. Pulmonary histiocytosis: beyond Langerhans cell histiocytosis related to smoking. *Radiologia (Engl. Ed.).* 2019; 61 (3): 215–224.
- Radzikowska E. Update on pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Front. Med. (Lausanne).* 2021; 7: 582581
- Каменева М.Ю., Баранова О.П., Тишков А.В. и др. Нарушения механики дыхания и легочного газообмена у больных легочным гангリオцитарным гистиоцитозом. *Практическая пульмонология.* 2018; 1: 51–59.
- Фролова И.Г., Величко С.А., Гольдберг А.В. и др. Пульмональный гангリオцитарный гистиоцитоз легких: клиническое наблюдение в стадии раннего поражения. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017; 16 (2): 195–201.
- Потапенко В.Г., Байков В.В., Зинченко А.В., Потихонова Н.А. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослых: обзор литературы. *Онкогематология.* 2022; 4: 16–32.
- Liu H., Osterburg A.R., Flury J., et al. MAPK mutations and cigarette smoke promote the pathogenesis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *JCI Insight.* 2020; 5 (4): e132048.
- Juvel S.C., Hwang D., Downey G.P. Rare lung diseases III: pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Can. Respir. J.* 2010; 17 (3): e55–e62.
- Tazi A., Lorillon G., Haroche J., et al. Vinblastine chemotherapy in adult patients with Langerhans cell histiocytosis: a multicenter retrospective study. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2017; 12 (1): 95.
- Cantu M.A., Lupo P.J., Bilgi M., et al. Optimal therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis bone lesions. *PLoS One.* 2012; 7 (8): e43257.
- Haroche J., Cohen-Aubart F., Rollins B.J., et al. Гистиоцитозы: возникающая неоплазия за воспалением. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (2): e113–e125.

Rare Forms of Interstitial Lung Diseases. Clinical Case of Pulmonary Histiocytosis X

A.A. Shumilin¹, A.I. Pavlov¹, A.A. Prokhorchik¹, A.G. Karakozov², A.I. Molodova², I.V. Telyatnikov²

¹ A.A. Vishnevsky National Medical Research Center for High Medical Technologies

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Aram G. Karakozov, aram_k@mail.ru

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) is a rare diffuse cystic lung disease caused by cigarette smoke and carrying pathogenic MAPK (mitogen-activated protein kinase) mutations, which cause progressive nodulocystic lung destruction.

This paper presents a clinical case of a 43-year-old man with a characteristic computed tomographic picture corresponding to sarcoidosis of the lungs with cysts and nodules predominantly located in the upper and middle lung fields.

In PLCH, involvement of the small bronchi and bronchioles is an important link in the pathological process, as histiocytic proliferates obstruct the lumen, resulting in the ballooning of small bronchi and formation of thin-walled air-containing cysts.

Predictors of poor outcome in PLCH include more severe cystic changes, lower ratio of forced expiratory volume in 1s to forced vital capacity, higher ratio of residual volume to total lung capacity, lower DL (CO), and the presence of pulmonary hypertension.

PLCH is associated with the development of other neoplasms originating from the lymphatic and haematopoietic systems, including LCH overlapping with chronic myelogenous leukaemia. This disease also predisposes to the development of lung cancer.

Key words: *pulmonary Langerhans cell histiocytosis, pulmonary cysts, cystic changes, Langerhans cells, cigarette smoke, tobacco smoking, computed tomography, lung cancer, myeloid leukemia*

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно



Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников



Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru



ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



VIFERON.SU

Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и бактериальных заболеваний (ОРВИ и грипп, пневмония, герпесвирусные, урогенитальные инфекции и др.)



Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам¹



Russian Pharma Awards®

Лауреат премии «Доверие профессионалов в защите здоровья матери и ребенка от вирусных инфекций»³



Входит в клинические рекомендации и федеральные стандарты РФ по оказанию медицинской помощи при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей²



Производится в соответствии с международными стандартами GMP⁴

Реклама



ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель

P N000017/01 P N001142/02 P N001142/01

Для медицинских работников и фармацевтов

¹ Детям: ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель – с рождения; ВИФЕРОН® Мазь – с 1 года. Беременным: ВИФЕРОН® Суппозитории – с 14 недели гестации, ВИФЕРОН® Мазь/Гель – без ограничений. Бочарова И.И., Зароченцева Н.В. и др. Профилактика ОРВИ у новорожденных детей и их матерей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(2): 66–74.

² minzdrav.gov.ru; cr.minzdrav.gov.ru; raspm.ru; niidi.ru.
³ Премия Russian Pharma Awards 2022. Инструкция по медицинскому применению Р N001142/02, Р N001142/01 и Р N000017/01.
⁴ Заключение Минпромторга России GMP-0017-000451/20 от 16.01.2020.