

2. Serum Uromodulin and Mortality Risk in Patients Undergoing Coronary Angiography Graciela E. Delgado, Marcus E. Kleber, Hubert Scharnagl, Bernhard K. Krämer, Winfried März, Jürgen E. Scherberich J Am Soc Nephrol. 2017 Jul; 28(7): 2201–2210.
3. Gudbjartsson DF, Holm H, Indridason OS, et al. Association of Variants at *UMOD* with Chronic Kidney Disease and Kidney Stones—Role of Age and Comorbid Diseases. McCarthy MI, ed. *PLoS Genetics*. 2010;6(7):e1001039.
4. Bailie C, Kilner J, Maxwell AP, McKnight AJ. Development of next generation sequencing panel for *UMOD* and association with kidney disease. Shimosawa T, ed. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0178321. doi:10.1371/journal.pone.0178321.
5. Köttgen A, Hwang S-J, Larson MG, et al. Uromodulin Levels Associate with a Common *UMOD* Variant and Risk for Incident CKD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2010;21(2):337-344. doi:10.1681/ASN.2009070725.

СТАБИЛЬНОСТЬ ФИКСИРОВАННОЙ ОБСТРУКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПО ДАННЫМ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Знахуренко А.А., Реброва С.А., Асатиани Н.З.

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

STABILITY OF FIXED AIRFLOW LIMITATION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA: A RETROSPECTIVE STUDY.

Sergeeva G.R., Emelyanov A.V., Leshenkova E.V., Znakhurenko AA., Rebrova S.A., Asatiani N.Z.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Введение: Бронхиальная астма (БА) в целом характеризуется обратимым нарушением бронхиальной проходимости [1]. Однако у части больных формируется фиксированная обструкция (ФО), которая определяется как отсутствие нормализации соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ (ОФВ1/ФЖЕЛ < 0.70) после ингаляции бронхолитика [2-4]. В последние годы эту форму болезни рекомендовано выделять в качестве отдельного фенотипа [1]. По данным публикаций последних лет, ФО чаще выявляется при более тяжелой астме [5-6], у мужчин [5], при наличии анамнеза курения [5]. Целью настоящего исследования явилась оценка стабильности этой формы болезни по результатам длительного ретроспективного наблюдения.

Материалы и методы: обследованы 24 амбулаторных пациента с астмой легкого течения, 51

пациент со среднетяжелой БА и 48 больных тяжелой астмой по определению ERS/ATS (2014) в возрасте 18-82 лет без сопутствующей ХОБЛ, длительно (более 1 года) наблюдавшихся на кафедре пульмонологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Пациентам выполнялись спирометрия (Vitalograph 2120) с бронхолитической пробой. Атопический статус оценивался по результатам кожных проб или уровню специфических IgE в сыворотке крови к распространенным ингаляционным аллергенам. FeNO измерялся на газоанализаторе Logan 4100. Контроль астмы и качество жизни оценивались по русскоязычным версиям вопросника ACQ-5 и SGRQ, соответственно. При использовании медицинской документации (амбулаторных карт, выписных справок из стационаров, результатов ранее выполненного спирометрического обследования

и проч.) были получены ретроспективные данные о состоянии функции легких для пациентов с легкой астмой (срок наблюдения 1,25-6,75 лет, в среднем $2,6 \pm 0,29$ года), с БА средней тяжести (срок наблюдения 1,25-9,5 лет, в среднем $4,1 \pm 0,31$ года) и у пациентов с тяжелой астмой (срок наблюдения 1,25-9,75 лет, в среднем $4,7 \pm 0,37$ года). Корреляции рассчитывались отдельно в группах пациентов, исходно имевших и не имевших ФО.

Результаты: среди обследованных больных БА исходно доля пациентов с ФО составила 13% при легком течении, 37% при среднетяжелой астме и 75% при тяжелом течении БА ($p < 0.001$). Ранее не получали базисную терапию ИГКС 50% больных при легкой астме, 31% пациентов ($p < 0.01$) с БА средней тяжести и 6% больных при тяжелой астме ($p < 0.001$). Анамнез курения имели 32% пациентов. Частота активного курения в начале периода наблюдения составила 17% при легкой астме, 10% при БА средней тяжести и 6% при тяжелой астме. Ранее курили 25% больных легкой БА, 16% пациентов со среднетяжелой и 27% больных тяжелой БА.

При ретроспективном анализе данных (от 1,25 до 9,75 лет, в среднем $4,0 \pm 0,21$ года) у 79% пациентов с астмой ФО дыхательных путей явилась стабильным фенотипом. Отсутствие нормализации соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ после ингаляции бронхолитика сохранялась у 13% ($p > 0.05$) пациентов с легкой астмой, 41% ($p > 0.05$) больных со среднетяжелой БА и 73% ($p > 0.05$) пациентов с тяжелой астмой. Исчезновение ФО в ходе наблюдения отмечено у 12 пациентов. При легкой БА у 1 больного через 0,5 года от начала наблюдения был зафиксирован переход ФО в обратимую обструкцию (ОО), т.е. восстановление отношения ОФВ1/ФЖЕЛ > 0.70 после ингаляции бронхолитика, также у 5 пациентов со среднетяжелой БА (срок перехода от 0,25 до 4,25 лет, в среднем $2,5 \pm 0,79$ года) и 6 пациентов с тяжелым течением астмы (срок перехода от 1,25 до 6,5 лет, в среднем $4,1 \pm 0,90$ года). Возникновение ранее отсутствовавшей ФО отмечено у 11 больных - у 5 пациентов с астмой средней тяжести (срок появления ФО составил от 0,25 до 4,0 лет, в среднем $2,0 \pm 0,79$ года) и у 6 больных с тяжелой БА (срок перехода $2,8 \pm 1,12$ года).

Спирометрическими показателями, ассоциированными с переходом ФО в обратимую, явились исходно более высокие (но менее 0.70) значения ОФВ1/ФЖЕЛ после ингаляции бронхолитика ($r = 0.70$, $p < 0.05$), более высокие относительные ($r = 0.34$, $p < 0.05$) и абсолютные ($r = 0.33$, $p < 0.05$) значения ОФВ1, а также величина абсолютного прироста ($r = 0.31$, $p < 0.05$) ОФВ1 в пробе с бронхолитиком. Среди пациентов с исчезнувшей ФО не было страдающих аспириновой и гормонозависимой астмой, которые встречались в 10% ($p > 0.05$) и 16% ($p > 0.05$) при стабильно необратимой обструкции. Атопия была выявлена у 100% больных с переходом в ОО и у 85% ($p > 0.05$) пациентов со стойкой ФО, при этом в обеих группах самым частым ингаляционным аллергеном были клещи домашней пыли (80% vs 94%, $p > 0.05$).

Такие факторы, как тяжесть бронхиальной астмы ($r = 0.29$, $p < 0.05$), возраст пациентов ($r = 0.26$, $p < 0.05$), длительность астмы ($r = 0.27$, $p < 0.05$), наличие в анамнезе госпитализаций ($r = 0.36$, $p < 0.05$), в том числе в отделение интенсивной терапии по поводу обострений БА ($r = 0.26$, $p < 0.05$), перенесенных пневмоний ($r = 0.30$, $p < 0.05$) и тяжелых затяжных бронхитов ($r = 0.36$, $p < 0.05$), были связаны, напротив, со стабильностью ФО при ретроспективном анализе. Также стойкость ФО коррелировала с частотой стойкой утраты трудоспособности ($r = 0.30$, $p < 0.05$), с более высокой суточной дозой ИГКС ($r = 0.31$, $p < 0.05$) и регулярностью применения этих препаратов больными ($r = 0.31$, $p < 0.05$), с большей длительностью использования ИГКС ($r = 0.30$, $p < 0.05$). Худшие показатели качества жизни SGRQ по шкале активности коррелировали со стабильностью ФО при многолетнем наблюдении ($r = 0.37$, $p < 0.05$).

Пол пациентов, величина ИМТ, наличие в анамнезе активного курения и профессиональных вредностей, уровни маркеров эозинофильного воспаления дыхательных путей (FeNO, эозинофилов периферической крови), уровень контроля астмы не были ассоциированы со стабильностью ФО.

В ходе длительного наблюдения при нетяжелой астме обратимость обструкции была достигнута у 6 пациентов при регулярном использовании терапии ИГКС в дозах, соот-

ветствующих степени тяжести астмы (100% больных), в том числе и у пациентов, ранее не применявших ИГКС ($n=2$), а также прекративших курение (15% больных). Следует отметить, что даже при тяжелой астме с ФО у части пациентов возможно восстановление обратимости после длительного современного лечения – в нашей выборке это произошло у 6 больных с тяжелой БА, 5 из которых в течение нескольких лет дополнительно к стандартным назначениям получали биологическую терапию (омализумаб, анти-ИЛ5 или анти-ИЛ13).

Не менее интересным представлялось выявить факторы, ассоциированные с вновь возникающей ФО. Из спирометрических показателей при переходе ОО в фиксированную имели значение исходно более низкие значения ОФВ1/ФЖЕЛ после ингаляции бронхолитика ($r=0.31$, $p<0.05$) и в конце срока длительного наблюдения ($r=0.65$, $p<0.05$). Менее высокие исходные относительные ($r=0.37$, $p<0.05$) и абсолютные ($r=0.29$, $p<0.05$) значения ОФВ1, совместно с большей величиной относительного прироста ($r=0.25$, $p<0.05$) ОФВ1 в пробе с бронхолитиком, а также более высокой частоты положительной бронхолитической пробы ($r=0.29$, $p<0.05$) также были связаны с возникновением необратимой обструкции. Появление ФО было связано с тяжестью БА ($r=0.43$, $p<0.05$), наличием аспириновой астмы ($r=0.27$, $p<0.05$), более высоким уровнем общего IgE ($r=0.41$, $p<0.05$), наличием в анамнезе госпитализаций ($r=0.30$, $p<0.05$), в том числе интубаций по поводу обострений БА ($r=0.37$, $p<0.05$). Также возникновение ФО коррелировало с частотой пассивного курения ($r=0.38$, $p<0.05$) и его длительностью ($r=0.35$, $p<0.05$), с худшим контролем астмы ($r=0.31$, $p<0.05$). Появление ФО было ассоциировано с более низкими показателями качества жизни по шкалам SGRQ, при этом исходно значение имели только показатели шкалы активности ($r=0.32$, $p<0.05$), тогда как в конце анализируемого срока отмечалась связь со всеми шкалами: симптомов ($r=0.35$, $p<0.05$), активности ($r=0.34$, $p<0.05$), влияния ($r=0.41$, $p<0.05$) и общего балла качества жизни ($r=0.39$, $p<0.05$). Отмечена связь появления необратимой обструкции и более частой потребности в КДБА ($r=0.38$, $p<0.05$), более частого использования ИГКС ($r=0.30$, $p<0.05$)

и более высокой суточной дозы ИГКС ($r=0.34$, $p<0.05$). Формированию ФО у наших пациентов могли способствовать нерегулярная терапия ИГКС либо дозы, не соответствующие тяжести астмы (60% больных), продолжающееся активное курение (18% пациентов), невыполнение рекомендаций по созданию гипоаллергенного быта (27% больных).

В целом, результаты анализа ретроспективных данных по стабильности ФО у пациентов с БА подтверждают результаты опубликованного нами ранее проспективного наблюдения [7], согласно которому у 86% больных астмой фиксированная бронхиальная обструкция в течение года явилась стабильным фенотипом.

Заключение: фиксированная бронхиальная обструкция представляется преимущественно стабильной и чаще наблюдается при тяжелой астме, у пациентов старшего возраста и при длительном течении заболевания. При этом фенотипе у больных отмечается более низкий контроль и качество жизни, большая частота госпитализаций и стойкой утраты трудоспособности, чем при обратимой бронхиальной обструкции. Переходу ранее обратимой бронхиальной обструкции в фиксированную способствуют более низкие показатели функции легких и неадекватное лечение астмы. С другой стороны, использование регулярной терапии ИГКС, современных биологических препаратов, отказ от курения и выполнение рекомендаций по элиминационной терапии у части пациентов может привести к восстановлению обратимости обструкции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Global Initiative for asthma.- NHLB/WHO Workshop Report.-National Heart Lung Blood Institute, updated 2017//www.ginasthma.org.
2. Contoli M, Baraldo, Marku B et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up. J Allergy Clin Immunol 2010; vol 125, p. 830-837.
3. Lee T L, Lee YS, Bae YJ et al. Smoking, longer disease duration and absence of rhinosinusitis are related to fixed airway obstruction in Koreans with severe asthma: findings from the COREA study. Respiratory Research 2011, vol 12, p.1
4. Lee JH, Haselkorn T, Borish L, et al. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult- to-treat asthma: insights from the TENOR study. Chest 2007, Vol 132, p.1882-1889.

5. Yii AC, Tan GL, Tan KL, Lapperre TS, Koh MS. Fixed airways obstruction among patients with severe asthma: findings from the Singapore General Hospital-Severe Asthma Phenotype Study. *BMC Pulmonary Medicine* 2014;14:191.
6. Bennett GH1, Carpenter L2, Hao W2, Song P2, Steinberg J3, Baptist AP4. Risk factors and clinical outcomes associated with fixed airflow obstruction in older adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017 Dec 28. pii: S1081-1206(17) 31166-3. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.004. [Epub ahead of print].
7. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Знахуренко А.А., Реброва С.А., Асатиани Н.З. Стабильность фиксированной обструкции дыхательных путей у больных бронхиальной астмой // Российский аллергологический журнал. - №1. - 2017. - С.130-131.

ДИНАМИКА БАКТЕРИАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ ПРИ МЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ВАКЦИНЫ ИММУНОВАК-ВП-4

Серова Т.А., Бишева И.В., Фошина Е.П., Слатинова О.В.
ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва.

DYNAMICS OF BACTERIAL ANTIBODIES OF ADULTS AND CHILDREN IN MUCOSAL APPLYING THERAPEUTIC VACCINE IMMUNOVAK VP-4

Serova T.A., Bisheva I.V., Foshina E.P., Slatinova O.V.
FSBSI «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», Moscow

Одним из приоритетных направлений современной иммунотерапии и профилактики заболеваний инфекционной этиологии является применение бактериальных терапевтических вакцин, так называемых поликомпонентных бактериальных вакцин, содержащих лизаты наиболее распространенных условно-патогенных возбудителей гнойно-воспалительных процессов – *E. coli*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* и др. (1, 2, 3). Учитывая, что 90% патогенов проникает в организм через слизистые, становится очевидным перспективность разработки и применения методов мукозальной иммунизации, как наиболее физиологичного способа приобретения специфической устойчивости к инфекционным заболеваниям (4). Первая отечественная бактериальная терапевтическая поликомпонентная вакцина «Иммуновак ВП-4», созданная сотрудниками Института вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова под руководством проф. Егоровой Н.Б., предназначена для терапии и профилактики воспалительных за-

болеваний органов дыхания и включает в себя лизаты четырех условно-патогенных микроорганизмов: *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *E. coli*. Разработана специальная назально-оральная схема применения вакцины, дающая высокий профилактический и терапевтический эффект при различных нозологических формах инфекционных заболеваний. Для повышения эффективности терапии и выбора критерия её применения необходимо оценить специфический иммунный ответ к составляющим бактериальным антигенам, и не только в сыворотке, но и в слюне и назальном секрете. Это особенно важно при оценке эффективности местной комбинированной схемы применения вакцины - пероральной в сочетании с интраназальной, так как в этом случае в процесс формирования поствакцинального ответа активно вовлекаются все факторы местной иммунологической системы.

Целью нашей работы являлось изучение динамики специфических антител различных изо-типов в сыворотке, слюне и назальном секрете