

УДК (616.24-008.811.6-036.12+616.98):616.155.35]616-07

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-78-23-30

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ И КОРРЕКЦИИ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ИНФЕКЦИИ НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Д.Ю.Костенко, И.В.Зайкова-Хелимская

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования
«Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

РЕЗЮМЕ. Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – актуальная проблема современной медицины из-за появления обострений и неизбежного прогрессирования, однако известные на сегодняшний день клинические факторы не могут полностью объяснить течение болезни. **Цель.** Оценить связь между наличием пневмоцистной инфекции и клинической характеристикой ХОБЛ, а также влияние коррекции активности пневмоцистной инфекции на течение ХОБЛ. **Материалы и методы.** Обследовано 90 пациентов с ХОБЛ II, III и IV степенью тяжести заболевания. На фоне стандартной терапии обострения ХОБЛ и терапии комбинацией триметоприм/сульфаметоксазол проводились лабораторные и функциональные методы исследования, оценивалось течение ХОБЛ валидизированными опросниками (CAT-тест, mMRC), определялись титры IgM и IgG к пневмоцистам в сыворотке крови, отслеживалось количество обострений ХОБЛ в течение года. **Результаты.** Маркеры активной пневмоцистной инфекции были выявлены у 62,2% пациентов. Наличие пневмоцистной инфекции при обострении ХОБЛ статистически достоверно увеличивало частоту обострений ХОБЛ ($2,68 \pm 0,08$ vs $2,45 \pm 0,15$; $p < 0,05$). Пневмоцистная инфекция статистически достоверно чаще ($p < 0,05$) встречалась у лиц с ХОБЛ II степени тяжести. В группе с пневмоцистной инфекцией наблюдалось достоверно большее количество эозинофилов, чем в группе без пневмоцистной инфекции в обострении ХОБЛ ($360,46 \pm 15,39$ vs $277,82 \pm 13,63$ кл/мкл; $p < 0,01$) и ремиссии ($398,87 \pm 19,49$ vs $324,21 \pm 26,68$ кл/мкл; $p < 0,05$). После терапии триметоприм/сульфаметоксазол отмечалось исчезновение IgM к пневмоцистам и снижение титра IgG, достоверное снижение уровня лейкоцитов крови ($6,08 \pm 0,13$ vs $6,91 \pm 0,19 \times 10^9 / \text{л}$; $p < 0,01$), улучшение значений ОФВ₁ ($63,59 \pm 1,30$ vs $61,06 \pm 1,29\%$ долж.; $p < 0,01$) и ОФВ₁/ФЖЕЛ ($54,53 \pm 1,0$ vs $52,29 \pm 1,03\%$; $p < 0,01$). Также наблюдалось достоверное снижение активности ХОБЛ по данным САТ-теста, mMRC и уменьшение количества обострений в течение года. **Заключение.** Наличие активной пневмоцистной инфекции при ХОБЛ сопряжено с большим количеством эозинофилов в крови и повышенным риском частых обострений ХОБЛ. Терапия пневмоцистной инфекции при ХОБЛ комбинацией триметоприм/сульфаметоксазол приводит к достоверному улучшению клинико-лабораторных показателей и снижению частоты обострений заболевания в течение следующего года.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, пневмоцистная инфекция, обострения хронической обструктивной болезни легких, эозинофилия.

EVALUATION OF THE INFLUENCE AND CORRECTION OF PNEUMOCYSTIS INFECTION ON CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

D.Y.Kostenko, I.V.Zaikova-Khelimskaia

Far Eastern State Medical University, 35 Muravyov-Amursky Str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation

Контактная информация

Дмитрий Юрьевич Костенко, аспирант кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35. E-mail: mitiacostenko@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Dmitry Y. Kostenko, Postgraduate Student of Department of Hospital Therapy, Far Eastern State Medical University, 35 Muravyov-Amursky Str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation. E-mail: mitiacostenko@yandex.ru

Для цитирования:

Костенко Д.Ю., Зайкова-Хелимская И.В. Оценка влияния и коррекции пневмоцистной инфекции на клинико-лабораторные характеристики хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.78. С.23–30. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-78-23-30

For citation:

Kostenko D.Y., Zaikova-Khelimskaia I.V. Evaluation of the influence and correction of pneumocystis infection on clinical and laboratory characteristics of chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhanija* = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2020; (78):23–30 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-78-23-30

SUMMARY. **Introduction.** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an actual problem of modern medicine due to the appearance of exacerbations and inevitable progression, but currently known clinical factors cannot fully explain the course of the disease. **Aim.** To assess the relationship between the presence of *Pneumocystis* (PC) infection and the clinical characteristics of COPD, as well as the effect of correcting the activity of PC on the course of COPD. **Materials and methods.** 90 patients with COPD of II, III, IV degrees of severity were examined. Against the background of standard therapy for COPD exacerbation and therapy with trimethoprim/sulfamethoxazole, laboratory and functional research methods were performed, the current of COPD was evaluated by validated questionnaires (CAT, mMRC), the titer of IgM and IgG antibodies to PC in the blood serum was determined, and the number of COPD exacerbations was tracked throughout the year. **Results.** Markers of active PC infection were detected in 62.2% of patients. PC infection with COPD exacerbation significantly increased the frequency of COPD exacerbations (2.68 ± 0.08 vs. 2.45 ± 0.15 ; $p < 0.05$). PC infection was statistically ($p < 0.05$) more common in individuals with grade II COPD. In the group with PC infection, a significantly higher number of eosinophils was observed than in the group without PC infection in COPD exacerbation of 360.46 ± 15.39 vs. 277.82 ± 13.63 cells/ μ L ($p < 0.01$) and remission of 398.87 ± 19.49 vs. 324.21 ± 26.68 cells/ μ L ($p < 0.05$). After treatment with trimethoprim /sulfamethoxazole, there was a disappearance of IgM to PC and a decrease in IgG titer, a significant decrease in the level of blood leukocytes (6.08 ± 0.13 vs. $6.91 \pm 0.19 \times 10^9/L$; $p < 0.01$), an improvement in the values of FEV₁ (63.59 ± 1.30 vs. $61.06 \pm 1.29\%$ pred.; $p < 0.01$) and FEV₁/FVC 54.53 ± 1.0 vs. $52.29 \pm 1.03\%$; $p < 0.01$). There was a significant decrease in COPD activity according to the CAT test, mMRC, and a decrease in the number of exacerbations during the year. **Conclusion.** Active PC infection in COPD is associated with a high number of eosinophils in the blood and an increased risk of frequent exacerbations of COPD during the year. Treatment of PC infection in COPD with a combination of trimethoprim/sulfamethoxazole leads to a significant improvement in clinical and laboratory parameters and a decrease in the frequency of exacerbations of the disease over the next year.

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, Pneumocystis infection, exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, eosinophilia.*

Заняв в 2016 году третье место среди причин смерти в мире хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) продолжает приобретать все большую актуальность для здравоохранения всех стран [1]. В Российской Федерации распространённость ХОБЛ составила 21,8% среди лиц с респираторными симптомами и 15,3% среди лиц общей популяции [2]. В Дальневосточном федеральном округе распространённость ХОБЛ по данным проведенного ранее исследования составляет от 5,1 до 15,4% в зависимости от факта курения и наличия профессиональных вредностей [3]. Прогрессирование ХОБЛ и формирование неблагоприятного прогноза для пациента определяются характеристиками течения данного заболевания, прежде всего наличием обострений. Следует отметить, что впервые возникшее явление частых обострений ХОБЛ (два и более обострений) сохраняется в динамике, что определяет сложность ведения и неблагоприятный прогноз таких пациентов. Кроме того, в настоящее время накопленные данные позволяют выделять фенотип ХОБЛ с эозинофильным воспалением, прежде всего из-за ассоциации повышенного уровня эозинофилов в крови с частыми обострениями ХОБЛ [4, 5]. В подавляющем большинстве случаев обострения ХОБЛ возникают из-за инфекционных агентов, однако около трети всех случаев обострений болезни остаются без выясненной причины [6]. Данная особенность может объясняться трудностями при использовании стандартных методов выявления возбудителей [7]. Однако наличие при ХОБЛ постоянного воспаления с развитием вторичного иммунодефицита может создавать условия для персистенции различных атипичных микроорганизмов, которые могут иметь клиническое значение при данном заболевании [8]. Так, в последние годы возрос интерес к пнев-

моцистной инфекции и в единичных зарубежных исследованиях изучается взаимосвязь между наличием пневмоцисты и течением ХОБЛ [9, 10, 11].

Цель нашего исследования – оценить связь между наличием пневмоцистной инфекции и клинической характеристикой ХОБЛ, а также влияние коррекции активности пневмоцистной инфекции на течение ХОБЛ.

Материалы и методы исследования

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Дальневосточного государственного медицинского университета и соответствует Приказу Минздрава России от 01.04.2016 №200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, в том числе исследований биологических материалов» с поправками от 2013 г. От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Было обследовано 90 пациентов с ХОБЛ в период обострения заболевания. Набор больных проводился на базе терапевтического отделения Дорожной клинической больницы города Хабаровска, а также поликлинических учреждений г. Хабаровска. Все пациенты имели документально подтвержденный диагноз ХОБЛ. Перед включением в исследование у пациентов оценивались жалобы, данные анамнеза и объективного осмотра. Подтверждение диагноза проводилось на основании действующих Федеральных клинических рекомендаций Российской Федерации по ХОБЛ от 2018 года [6], с учетом международных рекомендаций по лечению и профилактике ХОБЛ (GOLD, 2017) [12], а также Меж-

дународной классификации болезней 10-го пересмотра. Обострение ХОБЛ диагностировали в случае наличия ухудшения респираторных симптомов, которое выходило за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводило к изменению режима используемой терапии и госпитализации пациента [6].

Критериями включения больных в исследование было наличие установленного ранее диагноза ХОБЛ II, III, IV степени тяжести в стадии обострения. Критериями исключения из исследования было: наличие пневмонии, бронхиальной астмы, интерстициальных болезней лёгких, онкологических заболеваний, сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации.

В период исходного обострения пациентам было выполнено стандартное лабораторно-инструментальное обследование: общий анализ крови и мочи, биохимия крови, анализ мокроты, исследование функции внешнего дыхания с бронхолитиком, электрокардиография, рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки. Использовали анкетирование валидизированными опросниками CAT-тест (COPD Assessment Test) и mMRC (Modified British Medical Research Council), которые оценивают выраженность проявлений ХОБЛ в повседневной жизни больных ХОБЛ. Курящим пациентам рассчитывался индекс курящего человека (ИКЧ) по формуле: ИКЧ (пачка/лет)=количество сигарет, выкуриемых за 1 сутки (шт.)×количество лет курения (годы)/20. Проводилось исследование антител классов M и G к пневмоцисте в сыворотке крови (использовались наборы ИФА для выявления иммуноглобулинов класса M и G к *Pneumocystis carinii* «ПневмоцистоСтрип», производства ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России) в начале лечения обострения ХОБЛ, через 10 дней, а также через 4 недели после купирования обострения. Активная инфекция устанавливалась на основании обнаружения IgM или нарастания титра IgG в парных сыворотках через 10 дней в 4 и более раза. Лабораторные исследования проводились в условиях клинико-диагностической лаборатории Дорожной больницы г. Хабаровска.

После купирования исходного обострения ХОБЛ за всеми больными осуществлялось динамическое наблюдение в течение года с интегральной оценкой клинических симптомов заболевания при помощи опросников CAT-тест и mMRC, а также регистрацией эпизодов обострений ХОБЛ. Пациенты в период ремиссии и обострения ХОБЛ получали терапию согласно рекомендациям и стандартам медицинской помощи больным ХОБЛ. По результатам наблюдения группы с пневмоцистной инфекцией в течение 12 месяцев после исходного обострения была сформирована группа из 37 пациентов с двумя и более произошедшими эпизодами обострения ХОБЛ. Данная группа была повторно обследована на наличие антител к пневмоцисте. Пациентам, у которых были выявлены маркеры активной пневмоцистной инфекции, проводилась терапия комбинированным препаратом триметоприм/сульфаметок-

азол (бисептол) с оценкой клинических, лабораторных и инструментальных данных до начала и после проведения терапии.

Для представления данных использовали среднюю величину показателя (M) и значение ошибки средней ($\pm m$). Достоверность различий между данными двух несвязанных групп определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни, достоверность изменений данных группы в динамике оценивали методом Вилкоксона. Сравнение групп по качественному признаку проводилось с использованием точного критерия Фишера двустороннего. Различие между данными считалось значимым при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Группа пациентов в обострении ХОБЛ состояла из 41 человека с ХОБЛ II степени тяжести, 45 и 4 человек с ХОБЛ III и IV степенью тяжести, соответственно. Средний возраст в общей группе больных ХОБЛ (n=90) составил $63,49\pm0,78$ лет. Курильщиками являлись все обследованные лица, а значение ИКЧ равнялось $34,39\pm0,78$ пачка/лет. Маркеры активной пневмоцистной инфекции были выявлены у 56 (62,2%) пациентов: в 91,1% (n=51) был выявлен IgM, а у 8,9% (n=5) было зафиксировано 4-х кратное увеличение IgG в динамике. С учетом обновленных данных о высокой чувствительности пневмоцисты и её строгой адаптированности к условиям обитания в лёгких, серологические методы являются приемлемыми для подтверждения активности данного микроорганизма в легких [13, 14].

При дальнейшем наблюдении в течение года после исходного обострения ХОБЛ выяснилось, что в группе с активной пневмоцистной инфекцией (n=56) у 66,1% (n=37) пациентов произошло два и более обострения ХОБЛ ($2,68\pm0,08$), тогда как в группе больных без активной пневмоцистной инфекции (n=34) обострения ХОБЛ произошли у 32,4% (n=11) пациентов ($2,45\pm0,15$). Таким образом, у пациентов после обострения ХОБЛ в сочетании с пневмоцистной инфекцией достоверно чаще ($p<0,05$) происходили два и более обострения в последующий год, чем у больных ХОБЛ без пневмоцистной инфекции.

Среди пациентов в обострении ХОБЛ (n=90) активная пневмоцистная инфекция достоверно чаще ($p<0,05$) встречалась в группе с ХОБЛ II степени тяжести – у 55,6% (n=31) больных. В группе ХОБЛ III-IV степеней тяжести пневмоцистная инфекция была обнаружена у 51% (n=25) пациентов. Через 12 месяцев наблюдения в ремиссии заболевания IgM к пневмоцисте были выявлены у 81,8% (n=18) пациентов с ХОБЛ II степенью тяжести и у 33,3% (n=5) пациентов с ХОБЛ III-IV степенями тяжести. Таким образом, пневмоцистная инфекция продолжала достоверно чаще ($p<0,01$) встречаться у пациентов с ХОБЛ II степени тяжести и вне обострения заболевания. Выявленная закономерность может объясняться уникальным для пневмоцисты процессом эволюционной редукции – утрате большей части собст-

венных метаболических путей при адаптации к внутренней среде легких организма хозяина [13, 14]. Например, высокое содержание углекислого газа в легких (5-6%) привело к утрате гена, кодирующего карбоангидразу – ключевого фермента для обеспечения клеток бикарбонатом и регуляции внутриклеточного pH. Утрата пути ферментации пирувата и других генов, необходимых для анаэробного роста, отражает адаптацию исключительно к аэробному дыханию в среде легких со стабильной подачей кислорода. Показатели внутренней среды легких не подвержены выраженным колебаниям в норме. Однако при прогрессировании ХОБЛ изменения в гомеостазе легких возникают все чаще и делятся

дольше, что делает условия обитания для пневмоцисты неподходящими.

В общей группе пациентов (n=90) во время исходного обострения ХОБЛ эозинофилия крови более 300 кл/мкл была выявлена у 42,2% лиц (табл. 1). Через 12 месяцев в группе с частыми обострениями ХОБЛ в период ремиссии уровень эозинофилов крови более 300 кл/мкл был отмечен у 64,9% пациентов. Как видно из таблицы 1, во время исходного обострения ХОБЛ активная пневмоцистная инфекция и уровень эозинофилии крови более 300 кл/мкл достоверно чаще (p<0,01) выявлялись сочетано – у 81,6% пациентов.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп пациентов с зависимостью от статуса пневмоцистной инфекции и уровня эозинофилов в периферической крови

Статус ХОБЛ	Статус пневмоцистной инфекции	Уровень эозинофилов					
		более 300 кл/мкл		менее 300 кл/мкл		Всего	
		n	M±m	n	M±m	n	M±m
Исходное обострение (n=90)	Пц+	31 p<0,01*	464,52±6,21	25	231,44±7,28	56	360,46±15,39 p<0,01**
	Пц-	7	462,14±17,08	27	230,04±7,45	34	277,82±13,63
Частые обострения в течение года (n=37)	Пц+	14	439,36±17,58	9	243,67±8,28	23	398,87±19,49 p<0,05**
	Пц-	10	439,80±19,75	4	242,75±14,00	14	324,21±26,68

Примечание: * – статистический анализ с применением точного критерия Фишера (двустороннего); ** – с использованием критерия Манна-Уитни; p – уровень значимости различий показателей между выборками пациентов с различным статусом пневмоцистной инфекции.

Через год наблюдения сочетание активной пневмоцистной инфекции с эозинофилией крови продолжало встречаться чаще, чем эозинофилия без пневмоцистной инфекции (табл. 1). При сравнении количества эозинофилов крови в период исходного обострения было обнаружено достоверно более высокое (p<0,01) их количество у больных с активной пневмоцистной инфекцией (n=56), по сравнению с пациентами (n=34) без пневмоцистной инфекции. В период ремиссии через 12 месяцев от исходного обострения ХОБЛ больные с пневмоцистной инфекцией продолжали иметь достоверно большее (p<0,05) количество эозинофилов крови, чем пациенты без пневмоцистной инфекции. Полученные данные могут свидетельствовать о наличии связи между пневмоцистной инфекцией и уровнем эозинофилов в крови. При анализе данных таблицы 1 также обращает на себя внимание факт сохранения у части пациентов в динамике уровня эозинофилов крови более 300 кл/мкл. Также была выявлена достоверная связь (p<0,01) между уровнем эозинофилов более 300 кл/мкл и наличием частых обострений ХОБЛ (частые обострения ХОБЛ имели 63,2% пациентов с эозинофилией более 300 кл/мкл, и только 25% пациен-

тов с уровнем эозинофилов менее 300 кл/мкл). Полученные данные подтверждают правомерность выделения фенотипа ХОБЛ с эозинофильным воспалением для определения группы риска развития частых обострений ХОБЛ, а также для коррекции тактики введения пациентов.

В группе больных с частыми обострениями ХОБЛ сопоставимые дозы ингаляционных глюкокортикоидов получали 17,4% лиц с активной пневмоцистной инфекцией (n=23) и 50% пациентов без пневмоцистной инфекции (n=14). При этом в группе с пневмоцистной инфекцией уровень эозинофилов в крови составлял 371,5±52,3 кл/мкл, по сравнению с 327,9±37,7 кл/мкл в группе лиц без пневмоцистной инфекции. Число обострений ХОБЛ на фоне ингаляционных глюкокортикоидов за год составило 2,5±0,3 в группе с пневмоцистной инфекцией и 2,4±0,2 в группе без пневмоцистной инфекции.

Через 12 месяцев от исходного обострения ХОБЛ из 37 пациентов с частыми обострениями антитела класса IgM к пневмоцисте были обнаружены у 23 больных. С учетом сохранения у пациентов в динамике маркеров активной пневмоцистной инфекции и по-

явлений частых обострений ХОБЛ, было решено провести этиотропную терапию фиксированной комбинацией триметоприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМЗ). С учетом противопоказаний для назначения комбинации ТМП/СМЗ (выраженные нарушения функции почек, анемия, лейкопения и др.) для терапии было отобрано 17 из 23 человек. Обследуемая группа ($n=17$) состояла из 14 пациентов с ХОБЛ II и 3 пациентов с ХОБЛ III, средний возраст составил $56,47\pm0,96$ лет. Курильщиками оказались все пациенты в группе, значение ИКЧ

равнялось $32,12\pm1,01$ пачка/л. ТМП/СМЗ применялся в дозировке 960 мг 2 раза в день *per os*, курсом 10 дней. Дозировка бисептола и длительность его применения были установлены согласно инструкции по применению препарата. До начала проведения терапии и через 4 недели после ее окончания оценивалась динамика изменений маркеров активной пневмоцистной инфекции, основных показателей общего анализа крови, спирометрии и креатинина (табл. 2).

Таблица 2
Лабораторно-функциональные показатели пациентов с ХОБЛ до и после терапии комбинацией ТМП/СМЗ ($M\pm m$)

Показатели	До терапии Бисептолом	Через 4 недели после терапии Бисептолом
Наличие маркеров пневмоцистной инфекции	IgM выявлен ($n=17$); $898,82\pm20,21$	IgM отсутствует
	Титр IgG выявлен ($n=17$); $573,53\pm22,78$	Титр IgG выявлен ($n=17$); $354,71\pm23,62$
ОФВ ₁ , %долж.	$61,06\pm1,29$	$63,59\pm1,30^*$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	$52,29\pm1,03$	$54,53\pm1,02^*$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$6,91\pm0,19$	$6,08\pm0,13^*$
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	$4,86\pm0,08$	$4,83\pm0,07$
Гемоглобин, г/л	$131,53\pm1,82$	$131,29\pm1,67$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$251,35\pm7,73$	$250,24\pm7,93$
Эозинофилы, кл/мкл	$349,76\pm19,76$	$348,41\pm20,14$
Креатинин, мкмоль/л	$89,41\pm2,95$	$89,53\pm2,90$

Примечание: * – $p<0,01$ (статистический анализ с применением критерия Вилкоксона).

Как видно из таблицы 2, до проведения терапии у всех пациентов определялись антитела класса IgM и IgG. После проведения терапии, в динамике у всех пациентов наблюдалось исчезновение антител класса IgM и снижение титра антител класса IgG, что может свидетельствовать об успехе проведенного курса этиотропной терапии. По данным спирометрии после терапии комбинацией ТМП/СМЗ произошло достоверное улучшение значений ОФВ₁ ($p<0,01$) и ОФВ₁/ФЖЕЛ ($p<0,01$). В общем анализе крови через месяц после проведенной терапии обращало на себя внимание значимое ($p<0,01$) снижение уровня лейкоцитов, при этом достоверных изменений абсолютного количества эозинофилов не произошло. В исследуемой группе ТМП/СМЗ в указанной дозировке и длительности применения не повлиял на показатели красной крови и функцию почек, о чем свидетельствует отсутствие значимых изменений уровней эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов и креатинина после терапии.

Данная положительная динамика по исследуемым лабораторно-функциональным показателям может объясняться не только успешным лечением пневмоцист, но и применением антибактериальной терапии широкого спектра действия при ХОБЛ. Сами пациенты отметили, что не использовали данный препарат как

минимум последние 10 лет. С учетом таких данных анамнеза закономерно предполагать высокую чувствительность различных микроорганизмов, в том числе колонизирующих легкие, к применяемой лекарственной комбинации у пациентов с ХОБЛ. Тем самым можно ожидать снижение общей бактериальной нагрузки в легких, которая положительно коррелирует с выраженной воспаления дыхательных путей и частотой обострения ХОБЛ [5].

После окончания терапии комбинацией ТМП/СМЗ (бисептол) осуществлялось динамическое наблюдение за пациентами с использованием опросников mMRC, CAT-теста и учетом количества обострений ХОБЛ. Через установленный интервал времени проводилась сравнительная оценка данных, полученных после терапии бисептолом, с данными после проведенной стандартной терапии обострения ХОБЛ (табл. 3).

Было установлено, что больные с маркерами пневмоцистной инфекции после курсового приема комбинации ТМП/СМЗ по сравнению со стандартной терапией обострения ХОБЛ имели достоверно менее выраженное ($p<0,01$ – в течение 4 недель, $p<0,05$ – в течение последующих 11 месяцев) влияние ХОБЛ на повседневную жизнь по данным CAT-теста в течение 12 месяцев. Также пациенты после терапии бисепто-

лом имели достоверно менее выраженную ($p<0,05$) одышку по данным опросника mMRC через 4 недели, чем после проведенной стандартной терапии обострения ХОБЛ. При сравнении количества обострений ХОБЛ после проведения терапии комбинацией ТМП/СМЗ и после стандартной терапии обострения ХОБЛ обращает на себя внимание факт достоверного

уменьшения количества обострений ХОБЛ у пациентов после терапии бисептолом в течение последующих 12 месяцев ($p<0,01$ – через 3 месяца и $p<0,05$ – в течение последующих 9 месяцев). Полученные данные могут быть следствием успешной элиминации возбудителя пневмоцистоза, как возможного фактора обострений ХОБЛ.

Таблица 3

Динамика изменений и сравнительная оценка данных опросников САТ-теста, mMRC и количества обострений ХОБЛ

Параметры (M±m)	Время после окончания терапии				
	Следующий день	Через 4 недели	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
САТ-тест	<u>9,18±0,28</u> 8,35±0,33**	<u>9,24±0,30</u> 8,47±0,35**	<u>10,53±0,58</u> 9,88±0,60*	<u>11,53±0,59</u> 10,82±0,58*	<u>12,88±0,70</u> 11,94±0,69*
mMRC	<u>1,35±0,11</u> 1,18±0,05	<u>1,53±0,12</u> 1,06±0,05*	<u>1,59±0,13</u> 1,29±0,10	<u>1,71±0,14</u> 1,41±0,13	<u>1,88±0,13</u> 1,76±0,15
Количество обострений ХОБЛ	0 0	0 0	0,71±0,10 0,18±0,07**	1,18±0,12 0,76±0,13*	2,24±0,09 1,82±0,12*

Примечание: в числителе – показатели после стандартной терапии исходного обострения ХОБЛ (n=17), в знаменателе – после курса терапии бисептолом (n=17); * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$ (статистический анализ с применением критерия Вилкоксона).

Выводы

1. Наличие пневмоцистной инфекции у пациентов с обострением ХОБЛ увеличивает риск возникновения частых обострений ХОБЛ в течение года.

2. Активная пневмоцистная инфекция чаще встречается у пациентов с ХОБЛ II в стадии обострения и ремиссии.

3. Для пациентов с ХОБЛ в обострении и ремиссии в сочетании с активной пневмоцистной инфекцией характерно наличие более высокого абсолютного количества эозинофилов в крови, чем у больных без пневмоцистной инфекции.

4. Терапия активной пневмоцистной инфекции при ХОБЛ комбинированным препаратом триметоприм/

сульфаметоксазол приводит к достоверному улучшению клинико-лабораторных показателей и снижению частоты обострений заболевания в течение последующих 12 месяцев.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. 10 ведущих причин смерти в мире. Всемирная организация здравоохранения, 2018. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения 10.09.2020).
2. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodonikov A.G., Bousquet J., Pereira M.H., Demko I.V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014. Vol.9. P.963-974. doi: 10.2147/COPD.S67283
3. Хелимская И.В. Оценка риска развития хронических неспецифических заболеваний легких у работников Дальневосточной железной дороги // Дальневосточный медицинский журнал. 2011. №1. С.10–12.
4. Карнаушкина М.А., Данилов Р.С. Эозинофилы как неинвазивный маркер оценки воспалительной активности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Туберкулэз и болезни лёгких. 2018. Т.96, №10. С.54–61. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-54-61
5. Авдеев С.Н. Профилактика обострений хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2016. Т.26, №5. С.591–603. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-591-603>
6. Федеральные клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни лёгких / под ред. А.Г.Чучалина. М.: Российское респираторное общество, 2018. 72 с. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/908> (дата обращения 11.09.2020).
7. Mammen M.J., Sethi S. COPD and the microbiome // Respirology. 2016. Vol.21, №4. P.590–599.

doi:10.1111/resp.12732

8. Новиков Д.К., Смирнова О.В. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: иммунопатогенез, иммунодиагностика и иммунокоррекция // Аллергология и иммунология 2016. Т. 17, №4. С.225–229.
9. Morris A., Sciurba F.C., Norris K.A. Pneumocystis: a novel pathogen in chronic obstructive pulmonary disease? // COPD. 2008. Vol.5, №1.P.43–51. doi:10.1080/15412550701817656
10. Wang D.D., Zheng M.Q., Zhang N., An C.L. Investigation of Pneumocystis jirovecii colonization in patients with chronic pulmonary diseases in the People's Republic of China // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2015. Vol.10, №1. P.2079–2085. doi:10.2147/COPD.S89666
11. Khodavaisy S., Mortaz E., Mohammadi F., Aliyali M., Fakhim H., Badali H. Pneumocystis jirovecii colonization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) // Curr. Med. Mycol. 2015. Vol.1, №1. P.42–48. doi:10.18869/acadpub.cmm.1.1.42
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2017. URL: <https://goldcopd.org/archived-reports/> (дата обращения 13.09.2020)
13. Ma L., Chen Z., Huang da W., Kutty G. et al. Genome analysis of three Pneumocystis species reveals adaptation mechanisms to life exclusively in mammalian hosts // Nat. Commun. 2016. Vol.7. Article number: 10740. doi: 10.1038/ncomms10740
14. Ma L., Cissé O.H., Kovacs J.A. A Molecular Window into the Biology and Epidemiology of Pneumocystis spp // Clin. Microbiol. Rev. 2018. Vol.31, №3. e00009–18. doi: 10.1128/CMR.00009-18

REFERENCES

1. The top 10 causes of death. World Health Organization 2018. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed 10.09.2020).
2. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodonikov A.G., Bousquet J., Pereira M.H., Demko I.V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9:963–974. doi: 10.2147/COPD.S67283
3. Khelimskaya I.V. Risk evaluation of chronic obstructive pulmonary disease in Far Eastern railway workers. *Far Eastern Medical Journal* 2011; (1):10–12 (in Russian).
4. Karnaushkina M.A., Danilov R.S. Eosinophils as a non-invasive marker to assess inflammatory activities in those suffering from chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2018; 96(10):54–61 (in Russian). DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-54-61
5. Avdeev S.N. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya* 2016; 26(5):591–603 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-591-603>
6. Chuchalin A.G., editor. Federal clinical guidelines for chronic obstructive pulmonary disease. Moscow: Russian Respiratory Society; 2018 (in Russian). Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/908> (accessed 11.09.2020).
7. Mammen M.J., Sethi S. COPD and the microbiome. *Respirology* 2016; 21(4):590–599. doi:10.1111/resp.12732
8. Novikov D.K., Smirnova O.V. Chronic obstructive pulmonary disease: immunopathogenesis, immunodiagnosis and immunocorrection. *Allergology and Immunology* 2016; 17(4):225–229 (in Russian).
9. Morris A., Sciurba F.C., Norris K.A. Pneumocystis: a novel pathogen in chronic obstructive pulmonary disease? *COPD* 2008; 5(1):43–51. doi:10.1080/15412550701817656
10. Wang D.D., Zheng M.Q., Zhang N., An C.L. Investigation of Pneumocystis jirovecii colonization in patients with chronic pulmonary diseases in the People's Republic of China. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10(1):2079–2085. doi:10.2147/COPD.S89666
11. Khodavaisy S., Mortaz E., Mohammadi F., Aliyali M., Fakhim H., Badali H. Pneumocystis jirovecii colonization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Curr. Med. Mycol.* 2015; 1(1):42–48. doi:10.18869/acadpub.cmm.1.1.42
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2017. Available at: <https://goldcopd.org/archived-reports/> (accesses 13.09.2020).
13. Ma L., Chen Z., Huang da W., Kutty G., Ishihara M., Wang H., Abouelleil A., Bishop L., Davey E., Deng R., Deng X., Fan L., Fantoni G., Fitzgerald M., Gogineni E., Goldberg J.M., Handley G., Hu X., Huber C., Jiao X., Jones K., Levin J.Z., Liu Y., Macdonald P., Melnikov A., Raley C., Sassi M., Sherman B.T., Song X., Sykes S., Tran B., Walsh L., Xia Y., Yang J., Young S., Zeng Q., Zheng X., Stephens R., Nusbaum C., Birren B.W., Azadi P., Lempicki R.A., Cuomo C.A., Kovacs J.A. Genome analysis of three Pneumocystis species reveals adaptation mechanisms to life exclusively in mammalian hosts. *Nat. Commun.* 2016; 7:10740. doi: 10.1038/ncomms10740
14. Ma L., Cissé O.H., Kovacs J.A. A Molecular Window into the Biology and Epidemiology of Pneumocystis spp. *Clin. Microbiol. Rev.* 2018; 31(3):e00009–18. doi: 10.1128/CMR.00009-18

Информация об авторах:

Дмитрий Юрьевич Костенко, аспирант кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: mitiacostenko@yandex.ru

Ирина Васильевна Зайкова-Хелимская, д-р. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: irinavh@mail.ru

Поступила 22.09.2020

Принята к печати 01.10.2020

Author information:

Dmitry Y. Kostenko, Postgraduate Student of Department of Hospital Therapy, Far Eastern State Medical University; e-mail: mitiacostenko@yandex.ru

Irina V. Zaikova-Khelimskaia, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor of Department of Hospital Therapy, Far Eastern State Medical University; e-mail: irinavh@mail.ru

Received September 22, 2020

Accepted October 01, 2020