



Оригинальные работы / Original papers

© Е. А. Кулагин, В. И. Трофимов, 2017 г.  
УДК 616.2-007.272-085.357:615.35-06:616.24

**Е. А. Кулагин\***, **В. И. Трофимов**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

### Резюме

**Введение.** Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) являются ключевым компонентом базисной терапии бронхообструктивных заболеваний. ИГКС способствуют подавлению хронического воспаления в бронхиальном дереве, однако увеличивают риск развития пневмонии вследствие нарушений локального иммунитета в бронхах и повышения микробной колонизации слизистой.

**Цель** — изучить частоту и факторы риска развития пневмонии на фоне терапии иГКС у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), бронхиальной астмой (БА) и сочетанием ХОБЛ и БА.

**Материал и методы.** В ретроспективное исследование включались пациенты с доказанной ХОБЛ, БА и сочетанием ХОБЛ и БА. Конечной точкой анализа явилась частота развития пневмонии. Анализировались потенциальные дополнительные факторы риска (возраст, пол, курение, диагноз, длительность болезни).

**Результаты исследования.** Включены 220 больных с бронхообструктивной патологией, в том числе 184 на терапии иГКС. У 34 пациентов, получавших базисную терапию иГКС, развилась пневмония с кумулятивной частотой 36 % в течение 10 лет. Первичный диагноз, пол, возраст пациентов и курение не показали значимости в качестве дополнительных факторов риска.

**Выводы.** Терапия иГКС ассоциирована с риском развития пневмонии, что должно учитываться при планировании длительного контроля бронхообструктивной патологии.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные глюкокортикостероиды, пневмония

*Кулагин Е. А., Трофимов В. И.* Пневмонии у больных с бронхообструктивными заболеваниями, получающих ингаляционные глюкокортикостероидные гормоны. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017;24(2):31–34. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-31-34.

\* **Автор для связи:** Егор Александрович Кулагин, ФГБОУ ВО «ПС СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: egor.kulagin.spb@gmail.com

© Е. А. Kulagin, V. I. Trofimov, 2017  
UDC 616.2-007.272-085.357:615.35-06:616.24

**Е. А. Kulagin\***, **V. I. Trofimov**

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

## PNEUMONIA IN PATIENTS WITH BRONCHO-OBSTRUCTIVE DISEASES TREATED WITH INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS

### Abstract

**Relevance.** The use of inhaled glucocorticosteroids (IHCs) is one of the main basic treatment options for broncho-obstructive diseases. IHCs suppress chronic inflammation in the bronchial tree, but can be associated with the risk of pneumonia due to impairment of bronchus mucosal immunity and increased microbial colonization in the mucosa.

**Aim.** The aim of this study was to evaluate the incidence and risk factors of pneumonia during the IHCs therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchial asthma (BA), and with combination of COPD and asthma.

**Materials and methods.** The retrospective study included patients with confirmed COPD, BA and combined COPD and asthma. The endpoint of this analysis was the incidence of pneumonia. Potential additional risk factors (age, gender, smoking, diagnosis, duration of the disease) were analyzed.

**Results.** A total of 220 patients with broncho-obstructive pathology were included in the retrospective analysis. 184 patients received IHCs. 34 patients obtaining the basic therapy with IHCs developed pneumonia with a cumulative incidence of 36 % after 10 years. The primary diagnosis, gender, age and smoking did not significantly impact the risk of pneumonia.

**Conclusions.** IHCs therapy is associated with a risk of pneumonia, which should be taken into account when planning long-term control of broncho-obstructive pathology.

**Key words:** bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, inhaled glucocorticosteroids, pneumonia

Kulagin E. A., Trofimov V. I. Pneumonia in patients with broncho-obstructive diseases treated with inhaled glucocorticosteroids. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(2):31–34. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-23-30.

\* Corresponding author: Egor A. Kulagin, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: egor.kulagin.spb@gmail.com

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, в основу базисной терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) входит применение длительно действующих  $\beta$ -агонистов адренергических рецепторов (ДДБА), длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП) и использование ингаляционных глюкокортикостероидных гормонов (иГКС) [1–4]. Глобальная стратегия GOLD – 2017 трактует термин ХОБЛ как «распространенное заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся сохраняющимся ограничением воздушного потока, обычно прогрессирующего и связанного с патологической реакцией легких на вредоносные частицы и газы» [4]. Таким образом, по сравнению с определением ХОБЛ (GOLD – 2016), исчез феномен хронического воспаления бронхиального дерева [3, 4].

Несмотря на эти поправки, в случаях наличия «эозинофильного характера воспаления» при ХОБЛ, синдрома перекреста ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА) (в том числе гиперреактивность при ХОБЛ) и при частых обострениях ХОБЛ назначается комбинация препаратов ДДБА + иГКС. Применение иГКС в терапии ХОБЛ способствует уменьшению симптоматики заболевания и частоты ее обострений, улучшению функции легких.

Таблица 1  
Характеристика больных (n=220)

Table 1

Characteristics of patients (n=220)

Характеристика	Значение
Пол, М/Ж, n (%)	85 (39)/135 (61)
Возраст на момент диагноза, лет, медиана (мин – макс)	51 (2 – 83)
Диагноз, n (%):	
ХОБЛ	49 (22)
БА,	126 (57)
ХОБЛ + БА	45 (21)
Степень тяжести ХОБЛ (GOLD), n (%):	
I	9 (10)
II	55 (58)
III	26 (28)
IV	4 (4)
Степень тяжести БА, n (%):	
легкая	32 (19)
средняя	114 (66)
тяжелая	8 (5)
дебют заболевания	17 (10)
Терапия иГКС, n (%):	
да	159 (72)
нет	61 (28)
Курение, n (%):	
да	108 (49)
нет	112 (51)

Основа базисной терапии БА также представлена применением иГКС, начиная с применения низких доз на 1-й ступени лечения. Данная группа препаратов позволяет уменьшить продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ ), подавить лимфоцитарный и эозинофильный характеры воспаления, усилить выработку противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, трансформирующий фактор роста  $\beta$ ) [2].

Морфофункциональные изменения нижних дыхательных путей на фоне хронического воспаления, повышенная микробная колонизация слизистой трахеобронхиального дерева, нарушения в системе локального иммунитета бронхолегочной системы повышают риск развития внебольничной пневмонии у пациентов с ХОБЛ и БА. В свою очередь, использование иГКС у больных с бронхообструктивной патологией, преимущественно с ХОБЛ, может быть ассоциировано с дальнейшими нарушениями локального иммунитета слизистых и служить дополнительным риском развития пневмоний [5, 6].

Связь между использованием иГКС и развитием пневмоний описана в литературе, но до конца не изучена как с точки зрения оценки реального риска, так и в контексте роли других предрасполагающих факторов. Это стало основанием для проведения настоящего исследования частоты пневмонии в репрезентативной когорте больных с ХОБЛ и БА, получающих различные варианты лечения, в том числе иГКС.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное когортное исследование на основе изучения историй болезни пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение № 2 клиники научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии (НИИ РИА) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова в период с 2014 по 2016 г.

Критерии включения в исследование:

- установленный диагноз ХОБЛ, БА и сочетание ХОБЛ и БА на основании анамнестических данных и показателей функции внешнего дыхания (ФВД);
- исчерпывающая информация о продолжительности, степени тяжести основного заболевания;
- информация о наличии или отсутствии иГКС в базисной терапии и длительности использования иГКС.

Конечной точкой анализа явилась частота развития пневмонии, доказанной типичными клиническими и рентгенологическими данными.

Статистическая обработка информации и полученных данных в ходе проводимого исследования проводилась с использованием описательных методов путем оценки числа наблюдений, составления пропорций, медиан, получения минимальных и максимальных значений, применения 95 %-х доверительных интервалов. Было проведено сравнение полученных вариационных рядов с использованием точного метода Фишера для оценки качественных характеристик и Mann – Whitney U-теста для оценки количественных характеристик, а также выполнена оценка кумулятивной частоты развития пневмоний у пациентов с бронхообструкцией, получавших и не получавших лечения иГКС.

Тестирование альтернативной гипотезы было двусторонним, статистически значимым при  $P < 0,05$ . Статистический анализ проводился с использованием пакетов прикладных программ «NCSS 2007» (Number Cruncher Statistical System, Kaysville, UT, США) и «Statistica 8.0» (StatSoft Inc., США).

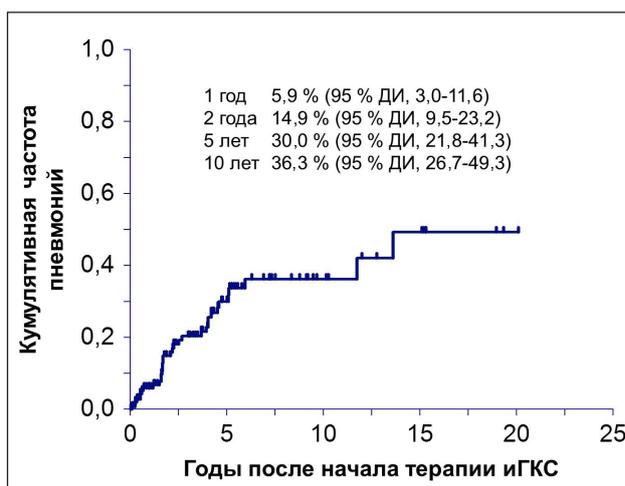
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенное исследование были включены 220 больных. На момент проведения анализа были живы 219 больных (99,5 %). Ключевые демографические и клинические характеристики пациентов приведены в табл. 1.

В исследуемой когорте преобладали больные женского пола (61 %). Медиана возраста на момент установления диагноза составила 51 год. Среди больных, включенных в исследование, преобладали пациенты с диагнозом БА (57 %) и получавшие иГКС (72 %) в составе базисной терапии бронхообструктивного заболевания. Лица, не имевшие в анамнезе вредную привычку в виде курения, составили 51 %.

Пневмонии развились у 36 больных (16 %) в целом по всей группе, в том числе 34 случая у больных, получавших терапию иГКС (21 %). Вероятность развития пневмонии зависела от длительности терапии иГКС. В результате кумулятивная частота развития пневмонии достигала 6, 15, 30 и 36 % в течение 1, 2, 5 и 10 лет соответственно от начала терапии иГКС (рисунок).

Медиана времени развития пневмонии составила 4,2 года от момента установления диагноза и 1,7 года от начала терапии иГКС. Степень тяжести пневмонии в большинстве случаев расценивалась как средняя ( $n = 26$ , 72 %), легкая и тяжелая форма встречались в 5 случаях (14 %) каждая.



Кумулятивная частота пневмоний у пациентов, получавших терапию иГКС ( $n = 159$ )

Cumulative incidence of pneumonia in patients received IHCs ( $n = 159$ )

Анализ потенциальных факторов риска развития пневмонии не выявил значение возраста, пола, курения, продолжительности заболевания и терапии иГКС у пациентов с наличием и без пневмонии. Риск развития пневмонии также не коррелировал с первичным диагнозом (табл. 2).

При этом имелась отчетливая тенденция к более частому развитию пневмонии у больных с ХОБЛ III–IV ст. (30 %) по сравнению с I–II ст. (15,6 %) ( $p = 0,167$ ).

Полученные данные по частоте развития пневмонии при использовании иГКС были сравнены с крупнейшими контролируруемыми когортными исследованиями.

Таблица 2

### Сравнительная характеристика больных с развитием и без развития пневмонии

Table 2

#### Comparative characteristics of patients with and without pneumonia development

Характеристика	Пневмония (+) ( $n=36$ )	Пневмония (-) ( $n=184$ )	P
<b>Возраст на момент диагноза, лет, медиана (мин – макс)</b>	48 (3–77)	52,5 (2–83)	0,148*
<b>Пол, м/ж</b>	14/22	71/113	1,000**
<b>Курение (да/нет)</b>	17/19	91/93	0,857**
<b>иГКС (да/нет)</b>	34/2	124/60	0,009**
<b>Диагноз:</b>			
ХОБЛ	11 (31)	38 (21)	0,341**
БА	17 (47)	109 (59)	
ХОБЛ + БА	8 (22)	37 (20)	0,201**
ХОБЛ и ХОБЛ+БА/БА	19/17	75/109	
<b>Индекс массы тела, кг/м<sup>2</sup>, медиана (мин – макс)</b>	26,24 (17,58–47,48)	27,38 (13,12–50,61)	0,711*
<b>Продолжительность болезни, лет, медиана (мин – макс)</b>	4,17 (–0,25–56,70)	3,50 (0–46,09)	0,219*
<b>Продолжительность терапии иГКС, лет, медиана (мин – макс)</b>	2,13 (0,06–23,60)	2,98 (0,01–20,10)	0,760*

\* – Mann–Whitney U-тест; \*\* – точный метод Фишера.

Так, в рандомизированном исследовании TOURCH (Towards Revolution in COPD Health) у пациентов, получавших терапию иГКС и ДДБА + иГКС, случаи развития пневмонии были чаще (18,3 и 19,6 %), чем у больных, чьей базисной терапией бронхообструктивного заболевания являлись ДДБА (12,3 %) и плацебо (13,3 %) [7]. Временной промежуток до развития пневмонии у пациентов, получавших лечение иГКС и ДДБА + иГКС, был также короче, чем в случае терапии ДДБА и плацебо.

В исследовании «случай — контроль» изучено влияние терапии иГКС на риск развития пневмонии у больных ХОБЛ, и учитывалась смертность больных от пневмонии в течение 30 суток с момента госпитализации [8]. У пациентов с ХОБЛ, с учетом длительности получаемой базисной терапии иГКС и применяемой дозы ингаляционных препаратов, наблюдалось увеличение риска госпитализации по причине возникновения пневмонии с последующим летальным исходом.

Настоящее ретроспективное исследование было направлено на изучение и оценку риска развития пневмонии на фоне терапии иГКС у больных не только ХОБЛ, но и пациентов с БА и синдромом перекреста ХОБЛ + БА. Учитывались все формы и степени тяжести бронхообструктивных заболеваний, длительность терапии (как иГКС, так и комбинация ДДБА + иГКС), наличие пневмонии в анамнезе. Исследование показало, что применение базисной терапии иГКС с учетом длительности лечения действительно повышает риск развития пневмонии.

## ВЫВОДЫ

В проведенном срезом ретроспективном исследовании частота развития внебольничной пневмонии у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями легких, получающих иГКС, составила 21 %. С учетом фактора продолжительности болезни и терапии иГКС, кумулятивная частота развития пневмоний достигает 36 % в течение 10 лет.

Проведенный анализ не выявил прогностического значения стандартных демографических характеристик и первичного диагноза.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

## Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Княжеская Н. П., Чучалин А. Г. Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) — основа противовоспалительной терапии бронхиальной астмы. Эффективность, безопасность и области применения суспензии Пульмикорт (будесонид) // РМЖ. — 2008. — № 22. — С. 1515.
2. Чучалин А. Г. Пульмонология: Национальное рук-во. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — С. 306 — 322, 343 — 359.

3. Vogelmeier C. F., Creaner G. J., Martinez F. J. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2016 Report // Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). — 2016. URL: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016/> (дата обращения 15.08.2017).

4. Vogelmeier C. F., Creaner G. J., Martinez F. J. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report // Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). — 2017. URL: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>. (дата обращения 15.08.2017).

5. Дворецкий Л. И., Сергеева Е. В. Место глюкокортикоидов в лечении больных ХОБЛ // РМЖ. — 2008. — № 7. — С. 466.

6. Дворецкий Л. И. Внебольничная пневмония у больных хронической обструктивной болезнью легких // Практик. пульмонол. — 2015. — № 2. — URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/vnebolnichnaya-pnevmoniya-u-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih> (дата обращения 14.01.2017).

7. Calverley P. M., Anderson J. A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease // New Engl. J. of Med. — 2007. — Vol. 356. — № 8. — P. 775 — 789.

8. Ernst P., Gonzalez A. V., Brassard P., Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2007. — № 176. — P. 162 — 166.

## REFERENCES

1. Knyazheskaya NP, Chuchalin AG. Inhaled glucocorticosteroids (IHCs) — basis of anti-inflammatory treatment for bronchial asthma. Efficiency, safety and applications of Pulmicort suspension (budesonide). Russian Medical Journal. 2008; (22): 1515. (in Russian)
2. Chuchalin AG. Pulmonology. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media. 2012; 306-322, 343-359. (in Russian)
3. Vogelmeier CF., Creaner GJ, Martinez FJ et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2016 Report. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2016. URL: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016/>.
4. Vogelmeier CF, Creaner GJ, Martinez FJ et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2017. URL: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>.
5. Dvoretckii LI, Sergeeva EV. The place of glucocorticosteroids in the treatment of patients with COPD. Russian Medical Journal. 2008; (7); 466. (in Russian)
6. Dvoretckii LI. Community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive lung disease. Practical Pulmonology. 2015. (2); URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/vnebolnichnaya-pnevmoniya-u-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih>. (in Russian)
7. Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease // New England Journal of Medicine. 2007. Vol. 356. №. 8. P. 775 — 789.
8. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. // Am J Respir Crit Care Med. 2007. № 176. P. 162 — 166.

Дата поступления статьи 20.03.2017

Дата публикации статьи 25.06.2017