



## Сочетание хронической обструктивной болезни легких с прогрессирующим интерстициальным заболеванием легких – современные возможности улучшения прогноза

Е.Н. Попова, А.А. Чинова, Л.А. Пономарева

Среди трудных вопросов лечения пульмонологических больных проблема сочетания хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) до сих пор остается малоизученной. Тем не менее у пациентов с легочным фиброзом частота встречаемости признаков эмфиземы по данным компьютерной томографии довольно высокая – от 8,0 до 50,9%. У таких больных ожидаемо отмечается нарушение как вентиляционной, так и перфузионной функции легких. Формируется характерный функциональный профиль, отличающийся относительно сохранными легочными объемами, но большим снижением диффузионной способности легких в сравнении с больными ИЗЛ. Рентгенологически сочетание ХОБЛ и ИЗЛ имеет сходные паттерны, соответствующие легочному фиброзу, однако фибротические изменения более протяженные. Наконец, таким больным свойственны более тяжелые формы болезни и худший прогноз. В связи с этим некоторые авторы выделяют сочетание легочного фиброза и эмфиземы в отдельный синдром на основании клинических, рентгенологических, функциональных особенностей и исходов. И это имеет безусловную практическую ценность, поскольку для пациентов с сочетанной патологией, например, рутинное использование спирометрии недостаточно информативно. Нами представлено клиническое наблюдение пациента с сочетанием ХОБЛ и ИЗЛ, у которого в результате проведенной в течение 5 мес ингаляционной терапии, включая курсы Флуимуцила-антибиотика ИТ через небулайзер, удалось добиться значительного улучшения объективной картины аускультации легких, рентгенологической картины заболевания, качества жизни, прекращения регулярных обострений болезни. Однако не наблюдалось значимого улучшения вентиляционных показателей спирометрии, которые и до начала лечения не были значимо снижены, как и не были связаны с имевшейся тяжестью болезни. Отмечено, что комбинированное антимикробное, муколитическое и антиоксидантное действие Флуимуцила-антибиотика ИТ вносит положительный вклад в лечение сочетанной патологии легких, улучшая клинические и рентгенологические проявления болезни и качество жизни.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальные заболевания легких, тиамфеникол, N-ацетилцистеин, Флуимуцил-антибиотик ИТ.

### Введение

Среди трудных вопросов лечения пульмонологических больных проблема сочетания хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) до сих пор остается малоизученной.

Накапливаются доказательства того, что эмфизема и легочный фиброз имеют ряд общих молекулярных и клеточных путей и что генетиче-

ские признаки, например короткая длина теломер, могут предрасполагать к развитию у курящих как эмфиземы, так и легочного фиброза [1, 2]. Известно, что носители T-аллеля полиморфизма –1562C>T гена матричной металлопротеиназы-9 (MMP-9) также могут быть предрасположены к развитию и легочного фиброза, и эмфиземы. В исследовании M. Stankovic et al. указывается, что взаимодействие генетиче-

**Елена Николаевна Попова** – докт. мед. наук, доцент, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” Минздрава России (Сеченовский университет).

**Алина Александровна Чинова** – ординатор кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва.

**Любовь Андреевна Пономарева** – ординатор и ассистент кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” Минздрава России (Сеченовский университет).

**Контактная информация:** Попова Елена Николаевна, ela12@yandex.ru



ских факторов и факторов окружающей среды, в частности носительства Т-аллеля полиморфизма –1562С>Т гена *ММР-9* и вдыхания сигаретного дыма, является возможной причиной повреждения легких в патогенезе ХОБЛ [3, 4]. Так, полиморфизм –1562С>Т гена *ММР-9* связан с формированием преимущественно эмфиземы верхних отделов легких у больных ХОБЛ с развитием у них диссеминированных бронхоэктазов [5].

При исследовании функции внешнего дыхания у пациентов с ХОБЛ и ИЗЛ ожидаемо отмечается наличие как обструктивных вентиляционных (снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) и повышение остаточного объема легких), так и перфузионных (снижение диффузионной способности легких по оксиду углерода,  $D_{L_{CO}}$ ) нарушений [6]. Также у них рак легких развивается чаще (в 22,4–31,3% случаев), чем у больных только ХОБЛ, у которых риск развития онкологии легких составляет 6,8–10,8% [7–9].

В 2005 г. V. Cottin et al. выделили сочетанный легочный фиброз и эмфизему (СЛФЭ) как отдельную нозологическую форму, отличающуюся по клинико-морфологическим признакам от идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и ХОБЛ [10].

К слову, эмфизема нередко обнаруживается у пациентов с ИЛФ или другими вариантами ИЗЛ, например ассоциированными с системными патологиями (болезнями соединительной ткани), а также при длительном анамнезе курения табака [11–14]. Так, у пациентов с легочным фиброзом частота встречаемости признаков эмфиземы по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) составляет от 8,0 до 50,9% [15].

Как отмечено выше, СЛФЭ – синдром, отличающийся клиническими, рентгенологическими, функциональными особенностями и исходами [12, 16]. При СЛФЭ имитируются рентгенологические паттерны, специфические для ИЛФ, однако у пациентов с сочетанной легочной патологией выявляется больший по протяженности и степени выраженности легочный фиброз, чем у лиц без эмфиземы [17–19].

Также у пациентов с СЛФЭ характерен отчетливый функциональный профиль, отличающийся относительно сохранными легочными объемами, но большим снижением  $D_{L_{CO}}$  в сравнении с больными ИЗЛ [20]. Например, в исследовании A. U. Wells et al. показано, что при СЛФЭ объемы легких достоверно больше – на 5–10%, а  $D_{L_{CO}}$  снижена примерно на 15% в сравнении с таковыми при ИЗЛ (в том числе при учете степени тяжести легочного фиброза) [21]. Таким образом, спирометрия, используемая для оценки прогрессирующей

ИЗЛ, является менее надежным инструментом контроля течения СЛФЭ, что требует внесения изменений в рутинный мониторинг течения ИЗЛ, например, при определении рентгенологической картины “сотового” легкого при визуализации органов грудной клетки (ОГК) [22].

Наконец, СЛФЭ имеет неблагоприятный прогноз 5-летней выживаемости:  $\leq 55\%$  пациентов проживут более 5 лет после диагностики болезни [6, 23]. Поэтому выделение СЛФЭ как синдрома имеет безусловную практическую ценность, в том числе в отношении диагностики, оценки прогрессирования и риска осложнений заболевания, разработки протоколов клинических исследований.

### Клиническое наблюдение

**Пациент Л.**, 66 лет, впервые поступил в Клинику ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева (далее – Клиника) в ноябре 2021 г. с жалобами на прогрессирующую одышку при повседневной физической нагрузке, кашель, общую слабость, головокружение.

Пациент постоянно проживает в поселке городского типа в Ярославской области. Работу на вредном производстве отрицает. Семейный анамнез не отягощен. Из сопутствующих заболеваний установлена гипертоническая болезнь, артериальная гипертония 2-й степени, II стадии, высокого риска. Больной нерегулярно принимает антигипертензивную терапию, курит на протяжении 50 лет (индекс курения 50 пачек-лет).

По данным анамнеза, в течение 11 лет беспокоит кашель с мокротой, в холодное время года объем отходящей мокроты увеличивается и/или она приобретает гнойный характер, в связи с чем пациент самостоятельно проводит курсовой прием антибиотиков (препараты назвать не может) и принимает отхаркивающие травяные отвары. Около 5 лет назад перенес инфильтративный туберкулез легких, разрешившийся исходом в очаговую форму: фиброзные очаги в I–II сегменте правого легкого. В настоящее время туберкулезный процесс не активен, пациент на учете у фтизиатра не состоит. Также около 5 лет назад впервые отметил появление одышки при физической нагрузке, тяжесть которой постепенно нарастала до настоящего момента. В марте 2021 г. (за 8 мес до обращения в Клинику) проведена спирометрия, по данным которой зарегистрировано нарушение вентиляционной функции легких по обструктивному типу: незначительное снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) – до 80% от должной, уменьшение  $ОФВ_1$  до 54% от должного и снижение отношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  до 0,5.



При объективном осмотре пациента в Клинике: рост 169 см, масса тела 65 кг, индекс массы тела 22,8 кг/м<sup>2</sup>. Определяется симптом “барабанных палочек” и ногти в форме “часовых стекол” (рис. 1). Артериальное давление 130/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 77 в 1 мин.

При обследовании дыхательной системы отмечается близкая к бочкообразной форма грудной клетки. Аускультативно со всей поверхности легких выслушиваются везикулярное дыхание с жестким оттенком и сухие хрипы, локально в проекции нижних отделов левого легкого – крепитация.

Значимые отклонения от лабораторных норм в клиническом анализе крови, клиническом анализе мочи и биохимическом анализе крови не выявлены. Сывороточные маркеры системных заболеваний, такие как ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор и антитела к циклическому цитрулинированному пептиду, не обнаружены.

Выполнена МСКТ ОГК, по результатам которой в периферических и базальных отделах легких отмечены участки уплотнения легочной ткани по типу “матового стекла”, ретикулярные изменения с утолщением междолькового интерстиция по типу “булыжной мостовой”, зоны “сотового” легкого и эмфизематозные буллы (рис. 2).

По данным спирометрии, выполненной в Клинике, сохраняются обструктивные нарушения вентиляции, но их тяжесть незначительна: ОФВ<sub>1</sub> 91% от должного, ФЖЕЛ 104% и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 0,68.

Таким образом, у пациента имела место достаточно характерная картина сочетанной патологии легких – ХОБЛ и ИЗЛ. По результатам обследования, выполненного в Клинике, пациенту назначена ингаляционная терапия в следующем объеме:

- олодатерол 2,5 мкг + тиотропия бромид 2,5 мкг по 2 дозы 1 раз в сутки (базисная терапия ХОБЛ);
- Флуимуцил-антибиотик ИТ по 250 мг 2 раза в сутки через небулайзер (после ингаляции бронхолитиков).

Применение Флуимуцила-антибиотика ИТ предполагалось как непрерывные ингаляции по указанной схеме в течение 10–14 дней ежемесячно. Кроме того, пациенту был настоятельно рекомендован отказ от курения.

При повторном визите в Клинику в марте 2022 г. для оценки динамики состояния и течения болезни пациент отметил улучшение отхождения и уменьшение объема отхаркиваемой мок-



Рис. 1. Симптом “барабанных палочек” и ногти в форме “часовых стекол” у пациента Л., выявленные при объективном осмотре (ноябрь 2021 г.).

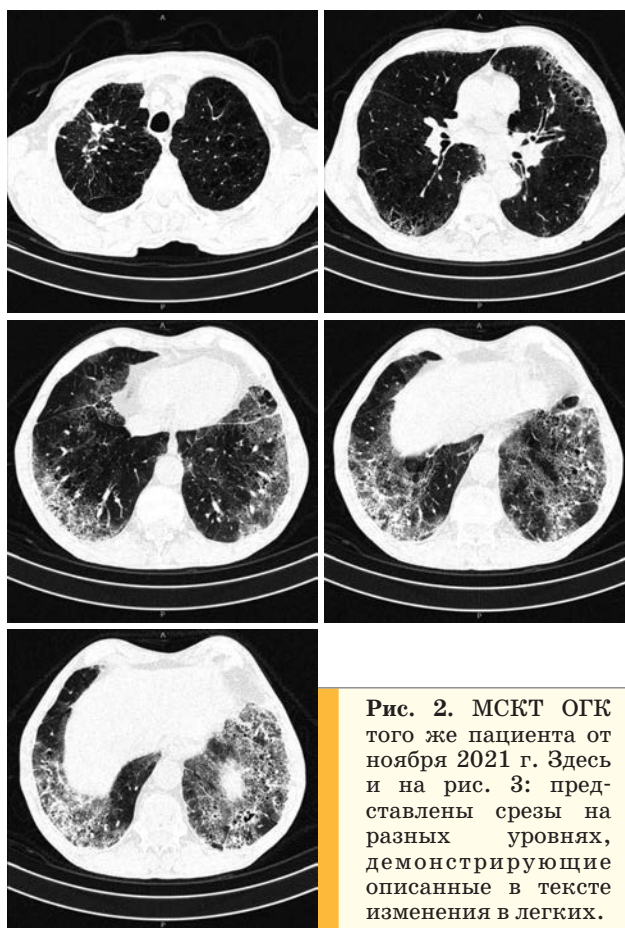


Рис. 2. МСКТ ОГК того же пациента от ноября 2021 г. Здесь и на рис. 3: представлены срезы на разных уровнях, демонстрирующие описанные в тексте изменения в легких.

роты, снижение интенсивности кашля и выраженности одышки, увеличение толерантности к физической нагрузке.

При объективном обследовании дыхательной системы аускультативная картина улучшилась: в отличие от предыдущего обследования хрипы не выслушивались.

По данным контрольной МСКТ ОГК выявлены распространенное усиление легочного рисунка и локализованные, преимущественно в пла-

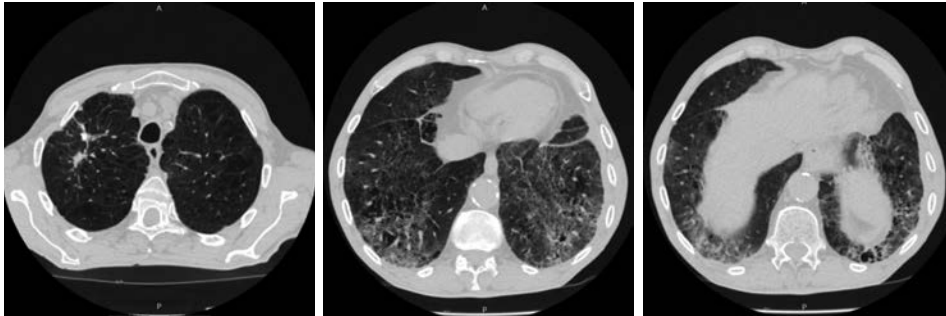


Рис. 3. МСКТ ОГК того же пациента от марта 2022 г.

щевой зоне легких, изменения по типу “матового стекла”, а также формирующиеся фиброзно-кистозные очаги, воспроизводящие элементы “сотого” легкого (рис. 3).

Данные контрольной спирометрии от марта 2022 г. без динамики по отношению к предыдущему исследованию:  $ОФВ_1$  88% от должного,  $ФЖЕЛ$  99% от должной,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  0,69.

По словам пациента, он в период с ноября 2021 г. по март 2022 г. в полном объеме следовал рекомендациям по медикаментозному лечению, однако за указанный срок не смог отказаться от курения, но в 2 раза уменьшил количество выкуриваемых сигарет в сутки.

Таким образом, в результате проведенной в течение 5 мес ингаляционной терапии, включая курсы Флуимуцила-антибиотика ИТ через небулайзер, у пациента с сочетанной патологией (ХОБЛ и ИЗЛ) удалось добиться значительного улучшения объективной картины аускультации легких, рентгенологической картины заболевания (см. рис. 2, 3) и улучшения качества жизни, связанного с минимизацией жалоб. Кроме того, несмотря на холодное время года в начале терапии (ноябрь), у больного с ранее регулярными эпизодами обострения ХОБЛ не отмечено в дальнейшем случаев увеличения продукции мокроты или появления гнойного характера отделяемого из дыхательных путей, что позволило пациенту не прибегать к приему системных антибактериальных препаратов. Наконец, на примере из клинической практики также продемонстрировано, что у больного с сочетанной патологией легких вентиляционные показатели спирометрии не в полной мере отражают тяжесть состояния по данным жалоб и рентгенологической картины.

## Обсуждение

Флуимуцил-антибиотик ИТ (тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат) обладает сочетанным антибактериальным (тиамфеникол, ТАФ) и муколитическим (N-ацетилцистеин, НАС) действием и рекомендуется для лечения заболеваний органов дыхания, вызванных бактериальной инфекцией и сопровождающихся образова-

нием секрета, таких как инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (синусит, ларинготрахеит, экссудативный средний отит), а также инфекции нижних дыхательных путей (острый и хронический бронхит, затяжная пневмония, абсцесс легких, эмфизема, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, бронхиолит, коклюш) [24–26].

## Тиамфеникол

Тиамфеникол – это синтетический антибиотик из группы ТАФ, нарушающий синтез белка в бактериальной клетке. Тиамфеникол обладает широким спектром антибактериального действия, *in vitro* он продемонстрировал свою эффективность в отношении бактерий, наиболее часто вызывающих инфекции дыхательных путей:

- грамположительных (*Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pyogenes*, *Listeria* spp., *Clostridium* spp.);
- грамотрицательных (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria* spp., *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Bordetella pertussis*, *Yersinia pestis*, *Brucella* spp., *Bacteroides* spp.).

По результатам микробиологических исследований установлено, что в отличие от антибиотиков, обычно используемых при лечении инфекционных заболеваний дыхательных путей, ТАФ активен в отношении штаммов, устойчивых к  $\beta$ -лактамам антибиотикам. Отмечена активность ТАФ против внутриклеточных микроорганизмов. Кроме того, чувствительность *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Chlamydia pneumoniae* (основных возбудителей респираторных инфекций) к ТАФ выше, чем к макролидам, тетрациклинам и ко-тримоксазолу [24, 26–28].

Наличие лекарственной формы ТАФ для местного применения и хорошая переносимость такой антибактериальной терапии позволяют рассматривать ТАФ в качестве альтернативного препарата в лечении бактериальных респираторных инфекций, в том числе вызванных пневмококками со сниженной чувствительностью к бензилпенициллину [29].



Важной особенностью ТАФ в составе Флуимуцила-антибиотика ИТ является аэрозольный путь введения антибактериального препарата, предпочтительный при лечении многих респираторных заболеваний. При ингаляции концентрация ТАФ в крови в течение 1 мин становится такой же, как если бы он применялся парентерально, при этом максимальная концентрация препарата достигается уже через 15 мин от момента его поступления в организм. Преимущества ингаляционного пути введения лекарственных средств очевидны: действующее вещество доставляется непосредственно в дыхательные пути, создавая местно высокие концентрации при применении более низких доз, что позволяет свести к минимуму системные побочные эффекты, предотвратить реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, а также минимизировать лекарственные взаимодействия [26].

### Н-ацетилцистеин

Уникальность Флуимуцила-антибиотика ИТ заключается в том, что он одновременно обладает противомикробным и муколитическим действием, а проведение ингаляций при помощи небулайзера обеспечивает доставку препарата к проблемному участку.

Благодаря своим антиоксидантным свойствам, представленным в основном эффектами НАС, препарат может применяться при длительной терапии у больных ХОБЛ с частыми обострениями [16, 30]. Более того, в разных странах мира неоднократно предпринимались попытки применять НАС в лечении ИЛФ [31, 32]. По данным метаанализа результатов 21 клинического исследования, включавшего в общей сложности 1354 больных ИЛФ, препарат как в пероральной, так и в ингаляционной форме достоверно замедлял скорость снижения ФЖЕЛ и  $D_{LCO}$  и улучшал переносимость физической нагрузки больными в тесте с 6-минутной ходьбой [33].

Нельзя не отметить, что антиоксидантные свойства НАС позволяют применять его в борьбе с биопленками, которые могут формироваться в дыхательных путях у больных муковисцидозом и немукковисцидозными бронхоэктазиями, ХОБЛ и различными вариантами хронического бронхита. Биопленки представляют собой гетерогенные скопления колоний микроорганизмов на гладких поверхностях, покрытые капсулой из полисахаридов, белка и ДНК. С формированием биопленок связано 80% антибиотикорезистентных госпитальных инфекций, вызванных, как правило, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и др. [34, 35]. В исследованиях *in vitro* НАС уменьшал ад-

гезию микроорганизмов к поверхности эпителиальных клеток дыхательных путей и в сочетании с антибиотиком более эффективно подавлял образование биопленок, чем тот же антибиотик без добавления НАС [36, 37].

Муколитические свойства НАС обусловлены содержанием свободных сульфгидрильных групп в молекуле препарата, которые разрушают дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к снижению ее вязкости и адгезии, вследствие чего кашель у пациентов смягчается. За счет усиления двигательной активности ресничек мерцательного эпителия препарат оказывает отчетливое мукокинетическое действие, а за счет уменьшения гиперплазии бокаловидных клеток – мукорегуляторный эффект [38, 39]. Учитывая мощное муколитическое действие НАС, его применяют при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся повышенной вязкостью мокроты [40, 41].

Можно выделить следующие особенности действия НАС: способность снижать адгезию бактерий на эпителиальных клетках слизистой оболочки бронхов благодаря уменьшению вязкости мокроты и увеличению мукоцилиарного транспорта; в ряде исследований выявлена способность НАС препятствовать адгезии микроорганизмов на эпителии верхних дыхательных путей у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями респираторного тракта [41].

Помимо прямого муколитического действия НАС обладает антиоксидантными и цитопротективными свойствами, способен обеспечить защиту органов дыхания от цитотоксического воздействия метаболитов воспаления, факторов окружающей среды и табачного дыма. Цитопротективное действие НАС, тесно связанное с его антиоксидантными свойствами, определяет возможность его применения при различных заболеваниях и патологических состояниях [42].

Не менее важным является использование Флуимуцила-антибиотика ИТ у пациентов с обострением ХОБЛ. Флуимуцил-антибиотик ИТ может служить эффективным и безопасным средством лечения обострений ХОБЛ и хронического бронхита, сопровождающихся гиперпродукцией вязкой гнойной мокроты. Применение этого препарата позволяет избежать системного приема антибиотиков и улучшает работу мукоцилиарного клиренса [25].

Нельзя не отметить, что при респираторной инфекции бактерии выработали механизмы управления гибелью клеток, чтобы повысить собственную выживаемость и распространение. Разнообразие способов, с помощью которых регулируется гибель клеток эпителия, подтверж-



дает важность ее участия в развитии инфекционного процесса. В настоящее время известно, что *P. aeruginosa* использует ферроптоз при персистенции в организме хозяина, выявлена активация *P. aeruginosa* лизосомальной шаперон-опосредованной аутофагии, приводящая к деградации гликопротеина-4 в клетках бронхиально-эпителия человека [43–46].

Синегнойная палочка является распространенным возбудителем хронических инфекций дыхательных путей. Обычно при этом образуется биопленка, что затрудняет лечение этих инфекций. В исследовании Т. Zhao, Y. Liu выявлено ингибирующее действие НАС на биопленки, продуцируемые *P. aeruginosa*, а также получены данные, свидетельствующие о том, что НАС обладает антибактериальными свойствами в отношении *P. aeruginosa* и может отделять биопленки этих бактерий. Использование НАС может быть новой стратегией в лечении хронических респираторных инфекций, вызванных *P. aeruginosa* и связанных с биопленкой [37]. Эти новые данные можно использовать как терапевтическую мишень при лечении респираторных заболеваний [47].

Установлено, что применение НАС в качестве основной терапии не улучшало прогноз и выживаемость при ИЗЛ [48, 49]. Согласно результатам рандомизированных клинических исследований, длительное ингаляционное введение НАС не влияло непосредственно на показатели сатурации и выраженность легочного фиброза, но благоприятно сказывалось на контроле симптомов кашля, снижало бактериальную нагрузку. У больных, получающих НАС, была отмечена убедительная тенденция к нормализации показателей глюкозы крови, снижению уровня острофазовых маркеров воспаления, в том числе мучина-1 (маркера ИЗЛ), в сыворотке крови [31].

## Заключение

Таким образом, контроль бактериальной инфекции и снижение бактериальной нагрузки за счет антимикробного действия ТАФ и муколитического, антиоксидантного действия НАС, несомненно, вносят положительный вклад в комплексное лечение СЛФЭ, что улучшает клинические проявления заболевания и в целом повышает качество жизни больных, улучшая прогноз.

## Список литературы

1. Kusko RL, Brothers JF 2nd, Tedrow J, Pandit K, Huleihel L, Perdomo C, Liu G, Juan-Guardela B, Kass D, Zhang S, Lenburg M, Martinez F, Quackenbush J, Scierba F, Limper A, Geraci M, Yang I, Schwartz DA, Beane J, Spira A, Kaminski N. Integrated genomics reveals convergent transcriptomic networks underlying chronic obstructive pulmonary disease

- and idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2016 Oct;194(8):948-60.
2. Duckworth A, Gibbons MA, Allen RJ, Almond H, Beaumont RN, Wood AR, Lunnon K, Lindsay MA, Wain LV, Tyrrell J, Scotton CJ. Telomere length and risk of idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease: a mendelian randomisation study. *The Lancet. Respiratory Medicine* 2021 Mar;9(3):285-94.
3. Stankovic M, Kojic S, Djordjevic V, Tomovic A, Nagorni-Obradovic L, Petrovic-Stanojevic N, Mitic-Milikic M, Radojkovic D. Gene-environment interaction between the MMP9 C-1562T promoter variant and cigarette smoke in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 2016 Jul;57(6):447-54.
4. Ito I, Nagai S, Handa T, Muro S, Hirai T, Tsukino M, Mishima M. Matrix metalloproteinase-9 promoter polymorphism associated with upper lung dominant emphysema. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005 Dec;172(11):1378-82.
5. Stankovic M, Nikolic A, Divac A, Rakicevic L, Tomovic A, Mitic-Milikic M, Nagorni-Obradovic L, Grujic M, Petrovic-Stanojevic N, Andjelic-Jelic M, Dopudja-Pantic V, Radojkovic D. Matrix metalloproteinases gene variants in idiopathic disseminated bronchiectasis. *Journal of Investigative Medicine* 2009 Mar;57(3):500-3.
6. Tomioka H, Mamesaya N, Yamashita S, Kida Y, Kaneko M, Sakai H. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: effect of pulmonary rehabilitation in comparison with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open Respiratory Research* 2016 Feb;3(1):e000099.
7. Nagai A, Chiyotani A, Nakadate T, Konno K. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 1992 Jul;167(3):231-7.
8. Park J, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Koh Y, Lee SD, Kim WS, Kim WD, Lee JS, Song KS. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The European Respiratory Journal* 2001 Jun;17(6):1216-9.
9. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease: definition and epidemiology. *Respiratory Care* 2003 Dec;48(12):1185-91; discussion 1191-3.
10. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune I, Valeyre D, Cordier JF; Groupe d'Étude et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM O P). Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *The European Respiratory Journal* 2005 Oct;26(4):586-93.
11. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D, Barrientos E, Gaxiola M, Navarro C, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009 Jul;136(1):10-5.
12. Bolaki M, Antoniou KM. Combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2020 Apr;41(2):177-83.
13. Antoniou KM, Walsh SL, Hansell DM, Rubens MR, Marten K, Tennant R, Hansel T, Desai SR, Siafakas NM, du Bois RM, Wells AU. Smoking-related emphysema is associated with idiopathic pulmonary fibrosis and rheumatoid lung. *Respirology (Carlton, Vic.)* 2013 Nov;18(8):1191-6.
14. Cordier JF, Cottin V. Neglected evidence in idiopathic pulmonary fibrosis: from history to earlier diagnosis. *The European Respiratory Journal* 2013 Oct;42(4):916-23.
15. Jankowich MD, Rounds S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema alters physiology but has similar mortality to pulmonary fibrosis without emphysema. *Lung* 2010 Oct;188(5):365-73.
16. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for prevention, diagnosis, and management of COPD. 2022 report. Available from: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports/> Accessed 2023 Apr 26.
17. Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, Yamamoto S, Arai T, Toyokawa K. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings. *Radiology* 2009 Apr;251(1):271-9.



18. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, Noma S, Akira M, Fujimoto K, Bankier AA, Lee KS, Müller NL, Song JW, Park JS, Lynch DA, Hansell DM, Remy-Jardin M, Franquet T, Sugiyama Y. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology* 2013 Mar;266(3):936-44.
19. Mitchell PD, Das JP, Murphy DJ, Keane MP, Donnelly SC, Dodd JD, Butler MW. Idiopathic pulmonary fibrosis with emphysema: evidence of synergy among emphysema and idiopathic pulmonary fibrosis in smokers. *Respiratory Care* 2015 Feb;60(2):259-68.
20. Cottin V. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: bad and ugly all the same? *The European Respiratory Journal* 2017 Jul;50(1):1700846.
21. Wells AU, King AD, Rubens MB, Cramer D, du Bois RM, Hansell DM. Lone cryptogenic fibrosing alveolitis: a functional-morphologic correlation based on extent of disease on thin-section computed tomography. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997 Apr;155(4):1367-75.
22. Akagi T, Matsumoto T, Harada T, Tanaka M, Kuraki T, Fujita M, Watanabe K. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine* 2009 Aug;103(8):1209-15.
23. Usui K, Tanai C, Tanaka Y, Noda H, Ishihara T. The prevalence of pulmonary fibrosis combined with emphysema in patients with lung cancer. *Respirology (Carlton, Vic.)* 2011 Feb;16(2):326-31.
24. Постников С.С., Грацианская А.Н. Ингаляционная терапия при респираторных инфекциях: Флуимуцил-антибиотик ИТ. *Практика педиатра* 2016;3:56-9.
25. Макарова М.А., Красовский С.А., Белевский А.С. Ингаляционный тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (Флуимуцил-антибиотик ИТ) в клинической практике. *Практическая пульмонология* 2020;2:87-92.
26. Инструкция по медицинскому применению препарата Флуимуцил®-антибиотик ИТ, регистрационный номер: П N012977/01-090609. Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=bee6b1ff-36f3-4f33-8052-34bf716ab925](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bee6b1ff-36f3-4f33-8052-34bf716ab925) Ссылка активна на 26.04.2023.
27. Lombardi A, Drago L, De Vecchi E, Mombelli B, Gismondo MR. Antimicrobial activity of thiamphenicol-glycinate-acetylcysteinate and other drugs against *Chlamydia pneumoniae*. *Arzneimittelforschung* 2001;51(3):264-7.
28. Drago L, Fassina MC, Mombelli B, De Vecchi E, Lombardi A, Gismondo MR. Comparative effect of thiamphenicol glycinate, thiamphenicol glycinate N-acetylcysteinate, amoxicillin plus clavulanic acid, ceftriaxone and clarithromycin on pulmonary clearance of *Haemophilus influenzae* in an animal model. *Chemotherapy* 2000 Jul-Aug;46(4):275-81.
29. Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Трушин И.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. *In vitro* активность тиамфеникола в отношении клинических изолятов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2021;23(1):92-9.
30. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015 Jul;(7):CD001287.
31. Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, Hashimoto K, Ohnishi H, Tada K, Sakamoto H, Iwasaki H. A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology (Carlton, Vic.)* 2005 Sep;10(4):449-55.
32. Homma S, Azuma A, Taniguchi H, Ogura T, Mochiduki Y, Sugiyama Y, Nakata K, Yoshimura K, Takeuchi M, Kudoh S; Japan NAC Clinical Study Group. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology (Carlton, Vic.)* 2012 Apr;17(3):467-77.
33. Feng F, Zhang J, Wang Z, Wu Q, Zhou X. Efficacy and safety of N-acetylcysteine therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: an updated systematic review and meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2019 Jul;18(1):802-16.
34. Kumar A, Alam A, Rani M, Ehtesham NZ, Hasnain SE. Biofilms: survival and defense strategy for pathogens. *International Journal of Medical Microbiology* 2017 Dec;307(8):481-9.
35. Del Pozo JL. Biofilm-related disease. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2018 Jan;16(1):51-65.
36. Blasi F, Page C, Rossolini GM, Pallecchi L, Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respiratory Medicine* 2016 Aug;117:190-7.
37. Zhao T, Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiology* 2010 May;10:140.
38. Капустина В.А., Овчаренко С.И. Антибактериальная ингаляционная терапия тиамфеникола глицинат ацетилцистеинатом в пульмонологической практике. *Пульмонология* 2018;28(4):483-9.
39. Iravani J, Melville GN, Horstmann G. N-acetylcysteine and mucociliary activity in mammalian airways. *Arzneimittelforschung* 1978;28(2):250-4.
40. Никонова В.С., Кондратьева Е.И. Клинический опыт использования тиамфеникола глицинат ацетилцистеината у пациентки с муковисцидозом. *Практика педиатра* 2016;5:29-31.
41. Чикина С.Ю. Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат – место в терапии респираторных заболеваний (обзор литературы). *Медицинский совет* 2020;17:109-12.
42. Белевский А.С., Княжеская Н.П. Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат: некоторые аспекты применения при острых и хронических легочных заболеваниях. *Практическая пульмонология* 2017;3:122-6.
43. Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* 2021 Apr;22(4):266-82.
44. Vance RE, Hong S, Gronert K, Serhan CN, Mekalanos JJ. The opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa* carries a secretable arachidonate 15-lipoxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2004 Feb;101(7):2135-9.
45. Dar HH, Anthony-muthu TS, Ponomareva LA, Souryavong AB, Shurin GV, Kapralov AO, Tyurin VA, Lee JS, Mallampalli RK, Wenzel SE, Bayir H, Kagan VE. A new thiol-independent mechanism of epithelial host defense against *Pseudomonas aeruginosa*: iNOS/NO' sabotage of theft-ferroptosis. *Redox Biology* 2021 Sep;45:102045.
46. Kapralov AA, Yang Q, Dar HH, Tyurina YY, Anthony-muthu TS, Kim R, St Croix CM, Mikulska-Ruminska K, Liu B, Shrivastava IH, Tyurin VA, Ting HC, Wu YL, Gao Y, Shurin GV, Artyukhova MA, Ponomareva LA, Timashev PS, Domingues RM, Stoyanovsky DA, Greenberger JS, Mallampalli RK, Bahar I, Gabrilovich DI, Bayir H, Kagan VE. Redox lipid reprogramming commands susceptibility of macrophages and microglia to ferroptotic death. *Nature Chemical Biology* 2020 Mar;16(3):278-90.
47. Подзолков В.И., Тарзимова А.И., Пономарева Л.А., Попова Е.Н., Пономарев А.Б. Ферроптоз-ассоциированное повреждение как потенциальная мишень в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив* 2022;94(12):1421-5.
48. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network; Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine* 2012 May;366(21):1968-77.
49. Pitre T, Mah J, Helmececi W, Khalid MF, Cui S, Zhang M, Husnudinov R, Su J, Banfield L, Guy B, Coyne J, Scallan C, Kolb MR, Jones A, Zeraatkar D. Medical treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and network meta-analysis. *Thorax* 2022 Dec;77(12):1243-50.



## ***The Combination of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Progressive Interstitial Lung Disease: Modern Possibilities for Prognosis Improvement***

**E.N. Popova, A.A. Chinova, and L.A. Ponomareva**

Among other complicated problems of treatment for patients with lung diseases, the problem of combination between chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and progressive interstitial lung disease (ILD) is still poorly investigated. Nevertheless, the incidence of emphysema in patients with pulmonary fibrosis according to computed tomography data is relatively high, varying from 8.0 to 50.9%. Disturbance of lung ventilation and perfusion functions is predictably seen in such patients. A typical functional profile is then established, characterized by relatively preserved lung volumes, but higher decrease of diffusing lung capacity compared to patients with ILD. Common radiological patterns of COPD with ILD correspond to pulmonary fibrosis, although the fibrotic changes are more extended. Finally, such patients are characterized by more severe disease forms and poorer prognosis. Therefore, certain authors identify the combination of pulmonary fibrosis and emphysema as an individual syndrome based on the main clinical, radiological, functional features, and outcomes. It has an unconditional practical value, because routine use of spirometry lacks informativeness in patients with concomitant pathologies. We present a clinical case of patients with a combination of COPD and progressive ILD who achieved significant improvement in lung auscultation, radiological image, quality of life, and the end of regular disease exacerbations after 5 months of inhalation therapy including Fluimucil-antibiotic IT through nebulizer. However, no significant improvement was seen for the ventilation parameters of spirometry that were not so low before treatment and were not associated with the current severity of the disease. It was found that combined antibacterial, mucolytic, and antioxidant actions of Fluimucil-antibiotic IT could positively contribute to the management of combined lung pathology by improving the clinical and radiological manifestations of the disease and quality of life.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, interstitial lung diseases, thiamphenicol, N-acetylcysteine, Fluimucil-antibiotic IT.