



№21 2021

Annali d'Italia

ISSN 3572-2436

Annali d'Italia (Italy's scientific journal) is a peer-reviewed European journal covering top themes and problems in various fields of science.

The journal offers authors the opportunity to make their research accessible to everyone, opening their work to a wider audience.

Chief editor: Cecilia Di Giovanni

Managing editor: Giorgio Bini

- Hoch Andreas MD, Ph.D, Professor Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy (Munich, Germany)
- Nelson Barnard Ph.D (Historical Sciences), Professor (Malmö, Sweden)
- Roberto Lucia Ph.D (Biological Sciences), Department Molecular Biology and Biotechnology (Florence, Italy)
- Havlíčková Tereza Ph.D (Technical Science), Professor, Faculty of Mechatronics and Interdisciplinary Engineering Studies (Liberec, Czech Republic)
- Testa Vito Ph.D, Professor, Department of Physical and Mathematical management methods (Rome, Italy)
- Koshelev Andrey Candidate of Philological Sciences, Associate Professor, Faculty of Philology and Journalism (Kiev, Ukraine)
- Nikonov Petr Doctor of Law, Professor, Department of Criminal Law (Moscow, Russia)
- Bonnet Nathalie Ph.D (Pedagogical Sciences), Faculty of Education and Psychology (Lille, France)
- Rubio David Ph.D, Professor, Department of Philosophy and History (Barcelona, Spain)
- Dziejcz Stanisław Ph.D, Professor, Faculty of Social Sciences (Warsaw, Poland)
- Hauer Bertold Ph.D (Economics), Professor, Department of Economics (Salzburg, Austria)
- Szczepańska Janina Ph.D, Department of Chemistry (Wrocław, Poland)
- Fomichev Vladimir Candidate of Pharmaceutical Sciences, Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology (Vinnytsia, Ukraine)
- Tkachenko Oleg Doctor of Psychology, Associate Professor (Kiev, Ukraine)

and other experts

500 copies

Annali d'Italia

50134, Via Carlo Pisacane, 10, Florence, Italy

email: info@anditalia.com

site: <https://www.anditalia.com/>

CONTENT

ECONOMIC SCIENCES

Gorbacheva T. INTEREST RATE AND TRANSMISSION MECHANISM3	Yartseva O.S. THE PROCESS MODELS OF STRATEGIC ACCOUNTING ORGANIZING DEVELOPMENT UNDER THE ECONOMIC DIGITAL TRANSFORMATIONS CONDITIONS8
Ostrinina O.P. STRATEGIC CONTROLLING OF ENTERPRISE'S BUSINESS PROCESSES OF NEW VALUE CREATION5	Zoidze Temur, Zoidze Teona TOURISM — STRATEGIC DEVELOPMENT FACTOR.....13

JURISPRUDENCE

Andreeva L. THE TOPICAL ISSUES OF THE USE OF LEGAL TECHNOLOGY BY LOCAL SELF-GOVERNMENT BODIES16

MEDICAL SCIENCES

Yakovleva O.A., Zhamba A.O., Doroshkevich I.A. DRUG DAMAGES OF THE RESPIRATORY ORGANS IN COMBIRD DISORDERS OF THE NERVOUS SYSTEM32	Zaslavskaya R.M., Kelimberdieva E.S., Tejblum M.M. ANGIOTENSIN RECEPTORS BLOCKER-KOSAAR (LOSARTAN) IN THERAPY OF HYPERTONIC DISEASE AND ITS COMBINATION WITH MELATONIN38
--	--

PEDAGOGICAL SCIENCES

Bader S., Khrypun K. WAYS OF FORMATION OF SPEECH COMPETENCE OF PRIMARY SCHOOL AGE STUDENTS USING MEDIA TEXTS45	Rahanouskaya A.M. DESIGNING METHODOLOGY OF THE MATHEMATICAL EDUCATION ENVIRONMENT AT THE SECONDARY SCHOOL ON THE BASE OF LAWS OF LARGE COMPLEX SYSTEMS DEVELOPMENT52
Pavlova N.V. VOCAL TECHNIQUES AS VECTOR OF ADJUSTMENT AND IMPROVEMENT OF SPEECH SKILLS AND SKILLS OF UNIVERSITY STUDENTS49	

PHILOLOGICAL SCIENCES

Komaritsa V.N. ASSESSMENT OF THE COMPLEXITY OF THE TEXTS OF ABSTRACTS OF SCIENTIFIC ARTICLES68

PHILOSOPHICAL SCIENCES

Shipitsyn D. REAL IDENTITY AND MEDIA IDENTITY OF THE SUBJECT73

PHYSICAL SCIENCES

Khuchunaev B., Gekkieva S., Budaev A. APPARATUS AND TECHNIQUE OF LABORATORY MODELING OF THE ELECTRIC FIELD EFFECT ON THE ICE PHASE FORMATION PROCESSES ON CHARGED REAGENT PARTICLES75
--

TECHNICAL SCIENCES

Kasyanov G.I., Zanin D.E., Fomin S.V. METHOD FOR EXTRACTING ANTIOXIDANTS FROM PLANTS WITH CARBON DIOXIDE80

MEDICAL SCIENCES

DRUG DAMAGES OF THE RESPIRATORY ORGANS IN COMBIRD DISORDERS OF THE NERVOUS SYSTEM

Yakovleva O.A.
MD

Zhamba A.O.
PhD

Doroshkevich I.A.
PhD

Vinnitsya National Pirogov Memorial Medical University

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПРИ КОМОБИРДНЫХ НАРУШЕНИЯХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Яковлева О.А.
д. мед. н.

Жамба А.О.
к. мед. н.

Дорошкевич И.А.
к. мед. н.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Abstract

Key pathogenetic pathways of diseases can be a basic approach to prospective assessments of the role of the lungs in drug metabolism in them. The mechanisms of the metabolic function of the lungs are multi-vector. They can relate to the role of connective tissue structures, proteolysis systems, bioenergetic processes, lipid homeostasis, oxidative and nitrous stresses, cell populations, in combination with genetic polymorphism at each of these levels and in combination with a variety of pathological conditions. The application of such approaches is little used and practically does not apply to the mechanisms of drug toxicity in the clinic. Comorbidity, typical for bronchopulmonary pathology, makes it even more difficult to clarify specific individual reactions in the form of drug complications. It is the mechanisms of the effect of serotonergic drugs in the lungs that remain at the level of assumptions, which requires further research in this area.

Аннотация

Ключевые патогенетические пути заболеваний могут быть базисным подходом к перспективным оценкам роли легких в метаболизме в них лекарств. Механизмы метаболической функции легких многовекторны. Они могут касаться роли соединительно-тканых структур, систем протеолиза, биоэнергетических процессов, липидного гомеостаза, окислительного и нитрозного стрессов, клеточных популяций, в сочетании с генетическим полиморфизмом на каждом из этих уровней и при сочетании с многообразием патологических состояний. Применение таких подходов мало используется и практически не распространяется на механизмы лекарственной токсичности в клинике. Типичная для бронхолегочной патологии коморбидность еще более затрудняет уточнение конкретных индивидуальных реакций в виде лекарственных осложнений. Именно механизмы влияния серотонинергических препаратов в легких остаются на уровне предположений, что требует продолжений исследований в этой области.

Keywords: pulmonary comorbidity, serotonin metabolism, drug toxicity

Ключевые слова: коморбидность легких, метаболизм серотонина, лекарственная токсичность

Персонализированная медицина, с индивидуальным подходом к заболеваниям, практически отсутствует сегодня, однако должна оставаться важной перспективной целью в респираторной патологии. Пополняясь пониманием роли биомаркеров, как краеугольного камня, формируется индивидуальный прогноз для дифференциального диагноза и стратификации лечения [15]. Растущий интерес к этой концепции определяется ожидаемым улучшением эффективности фармакотерапии при снижении рисков побочных реакций, сохранения сниженных экономических нагрузок. При этом ориентированный на пациента подход, понимание его роли во

взаимодействии с врачом становится центром будущей совместной работы [15]. По мнению Elborn, теоретическая польза персонализированной медицины «почти безупречна», но как в диагностике, так и в фармации, чтобы революционизировать успехи такой терапии, она еще далека от реального потенциала [12]. В основе индивидуального прогноза главную роль могут играть особенности метаболизма каждого пациента, в том числе и в легких.

Значение исторических исследований о метаболической функции легких.

Ключевые патогенетические пути заболеваний могут быть базисным подходом к перспективным

оценкам роли легких в метаболизме в них лекарств. Газообменная функция легких всегда рассматривалась как главнейшая в обеспечении жизнеспособности организмов. Однако не менее существенной следует считать и ряд других возможностей органов дыхания. Среди них «Метаболическая функция» (барьерная функция) имеет не менее важное значение для обеспечения гомеостаза организма.

Начало этого направления научных исследований связывают с экспериментальными работами (1969), в которых была открыта способность легких изменять концентрации некоторых физиологически активных соединений (инактивировать их или не оказывать влияния). В конце 80-х годов были опубликованы две монографии с изучением метаболических функций: Дубилей П.В., Уразаева З.В., Хамитов Х.С. «Барьерная функция легких и обеспечение гомеостаза» (1987) [1] и Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. «Метаболическая активность легких» (1987) [2]. В них были обоснованы понятия о недыхательных функциях легких: они были разделены на «эндогенные фильтры», контролирующие уровни гормонов, БАВ в сосудистом русле легких (венозном или артериальном) и на уровне организма, и «экзогенные фильтры» – изменяющие биохимические процессы преимущественно в трахеобронхиальном дереве – как защиту от внешней среды.

Расширение этих понятий в дальнейшем базировалось на многообразии клеточных элементов легкого, как в проводящей системе, так и в респираторном отделе, на фоне различных патологических состояний – воспалительных, токсических, иммунологических, гемодинамических. Очевидно, что в те годы такие мультифункциональные процессы решались исследователями без системного подхода и практических рекомендаций. Тем не менее, эти сложности сохраняются и до сегодняшнего дня, именно в силу множественных звеньев сано- и патогенеза болезней легких, потому их результаты мало отражают биологическую роль этого естественного фильтра.

Современные данные о токсичности фармакологических препаратов в легких в полной мере сохраняют эти условия и носят характер преимущественно констатации фактов для отдельных лекарственных средств (ЛС), а их скрытые механизмы остаются недостаточно понятными. Наличие в малом круге кровообращения, в эндотелии капилляров ферментативных систем метаболизма (цитохромов P450, N-ацетилтрансфераз, ферментов конъюгации и антиоксидантной системы, энергетических путей, вазоактивных веществ, биогенных аминов, регуляторов гемостаза, простагландинов), с учетом огромной площади этого сосудистого русла (до 100 кв. м), создают ситуацию, когда общая емкость метаболических реакций в легких может даже превышать их уровни в печени. Отсюда и соответствующие результаты – легкие способны менять концентрации активных молекул от венозного до артериального русла, как в сторону их прироста, так и снижения, тем самым защищая состав

системного кровотока и мозг. Тем более, что в малом круге эндотелий капилляров выстлан непрерывной базальной мембраной, в отличие от прерывистых мембран печени [2].

Примером барьерной функции может служить понимание роли легких в метаболизме серотонина. После его синтеза в организме в энтерохромаффинных клетках кишечника, он поступает в печень, где его концентрация снижается, в еще большей степени имеет место инактивация в легких (в артериальную кровь поступает только 50-90% от венозной). Примечательно, что эта реакция присуща легким собак (98%), крыс (92%), кроликов (88%) [1]. Двухэтапные механизмы инактивации серотонина базируются на максимальной активности MAO в легких [2]: вначале необходим предшествующий внутриклеточный его захват, путем активного трансмембранного транспорта, сопряженного с участием натрия и энергетическим обменом АТФ, затем метаболизм в клетках – через активность внутриклеточных цитоплазматических MAO и КОМТ.

В патологических условиях, независимо от их характера, но с большим влиянием массивного поражения легких, реально развитие синдрома гиперсеротонинемии. Через механизм угнетения инактивации серотонина возможна токсичность в легких ряда ЛС: кокаина, наркотиков, трициклических антидепрессантов, анестетиков, анальгетиков, анорексических препаратов, алкалоида монокроталина. Отмена этого легочного барьера приведет к самому мощному вазопрессорному влиянию избытка серотонина, с колебаниями тонуса легочного сосудистого русла или сердечной деятельности, до развития легочной гипертензии, бронхоспазма.

Аналогичные эффекты вызывают гипоксия или гипероксия, легочная недостаточность, шок, курение (инактивация серотонина отсутствует). Если учесть еще и роль клеточных элементов – легочных макрофагов, тромбоцитов, эластических волокон, эндотелия капилляров и артериол, бронхиального или альвеолярного эпителия, тучных клеток и миоцитов (редко), способных накапливать серотонин, – то становится очевидным, насколько мозаичны процессы, обеспечивающие барьерную функцию легких [1].

Таким образом, в легких возможны варианты концентраций метаболитов:

- повышение их концентрации при увеличенной активности ферментов, более типично для ранних стадий стрессовых агрессивных влияний;
- увеличение уровней БАВ при сочетанном снижении активности ферментов (при длительной гипоксии, затяжном воспалении);
- дефицит БАВ в легких со сниженной активностью ферментов (при более длительных процессах) [2].

Такое детальное возвращение к исследованиям более 30-летней давности позволяет иллюстрировать и осознать, что механизмы метаболической функции легких многовекторны. Они могут касаться роли соединительно-тканых структур, си-

стем протеолиза, биоэнергетических процессов, липидного гомеостаза, окислительного и нитрозного стрессов, клеточных популяций, в сочетании с генетическим полиморфизмом на каждом из этих уровней и при сочетании с многообразием патологических состояний.

Потому изучение лекарственной токсичности в легких требует конкретной расшифровки для каждого класса или групп ЛС. При этом методические подходы также могут быть различными и индивидуальными: они касаются в эксперименте анализа состава притекающей и оттекающей от легких крови или тканевых гомогенатов, изолированных легочных культур, опытов с перфузированными растворами, исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), и все это на различных моделях патологии. В клинических условиях современные методические подходы расширены за счет неинвазивных методов – анализа маркеров летучих компонентов выдыхаемого воздуха или конденсата его жидкости [3,4,6].

Однако эти методы чаще касаются диагностических аспектов: так, например, на конференции в Somona (USA) в 2012, посвященной стратегии диагностических подходов к структуре выдыхаемого воздуха, приведен анализ этой среды при туберкулезе, раке легких, простаты и молочной железы, радиационном поражении, инфекции (сепсис, риновирусы), при гастроинтестинальных болезнях; акцентировано значение микроДНК как маркера проонкогенеза – все это может расширить роль технологий оценки выдыхаемого воздуха как платформу для персонифицированной медицины [12].

В то же время, очевидно, что применение таких подходов мало используется и практически не распространяется на механизмы лекарственной токсичности в клинике. Так, анализ снижения уровня ацетона в выдыхаемом воздухе при введении инсулина и его корреляции с артериальной кровью могли бы привлечь внимание к неинвазивному методу и контролю режимов инсулинотерапии [25].

Следовательно, недоучет метаболической функции легких относительно разных групп ЛС или вариантов патологии может усреднять результаты индивидуальных отклонений и «похоронить» выводы исследований при доказательной медицине. Особенно этот вывод касается ситуации с коморбидной респираторной патологией.

Проблемы коморбидности в респираторной медицине – как необходимые патогенетические звенья риска лекарственной токсичности.

Доказательная медицина предоставляет результаты исследований, которые затем включаются в протоколы и рекомендации, однако насколько они отражают реальный сценарий? выбор пациентов только по строгим критериям, отрицается сопутствующая патология, ограничены возрастные рамки или степень тяжести – все это не соответствует популяции конкретных больных [9, 14]. Так, среди 150000 статей по астме до 6% представлены результаты рандомизированных исследований, однако они отнюдь не проливают свет на индивидуальные перспективы терапии [11].

Фармакотерапия болезней легких включает ряд групп ЛС: адренергические, холинергические, антилейкотриеновые препараты, глюкокортикоиды, метилксантины, использование которых распространяется на отдельные нозологические формы – бронхиальную астму, ХОЗЛ, пневмонии, фиброзирующие процессы. Нежелательные лекарственные реакции для них достаточно известны. Среди стремлений исследователей приблизить эти результаты к персонифицированной медицине имеют место отдельные направления, однако они ограничены следующими вариантами.

Так, они могут касаться клинических фенотипов обострения ХОЗЛ, полагая, что последние несомненно гетерогенны. Например, в дискуссии авторы различают зависимость от воспаления, шкал оценки одышки, уровней СРБ, динамики выделения мокроты, интерлейкинов, циркулирующих нейтрофилов или эозинофилов, идентификация которых может способствовать индивидуальной терапии [5].

Уточнение клеточных фенотипов представлено рядом исследований, они направлены на детализацию клеточных реакций в индивидуальном ответе в легких: к биомаркерам фиброзных процессов относят биологию фиброцитов [17], неоднородность двух пулов альвеолярных макрофагов [18], лимфоцитов, вплоть до дифференцированной оценки гистопатологии при биопсии легких [8].

Но опять-таки, эти подходы не связаны с индивидуальным метаболизмом в легких.

Для болезней органов дыхания более типична коморбидность, например, именно ХОЗЛ – только «компонент мультиморбидности», что соответственно усложняет проблему, увеличивает трудности для пульмонолога, частоту госпитализаций, ухудшает прогноз, усугубляют экономические и социальные нагрузки, требует междисциплинарной интеграции врачей, чтобы избежать полифармации и лекарственных взаимодействий при индивидуальной терапии пациента с ХОЗЛ, что тем самым расширяет спектр нагрузок на медицинское здравоохранение в ближайшие десятилетия. В то же время рекомендации по терапии отдельных заболеваний реально не учитывают особенности комплексной помощи [12]. Они мало адаптированы и недостаточно отражены в комплексных программах реабилитации таких больных [Franssen 2014].

Иллюстрации бремени коморбидности очевидны в исследовании [10], проведенного среди взрослых от 35 лет и старше в Онтарио (01.04.1991-31.03.2008): среди 7241591 резидентов диагноз ХОЗЛ установлен у 909948 (12,6% популяции), в контрольной группе без этого заболевания – 6331643 пациента. Важность коморбидности подчеркивают результаты: среди ХОЗЛ половина пациентов наблюдалась со всеми вариантами рака легких, треть составляли инфекции нижних дыхательных путей и кардиоваскулярная патология; четверть – низкоэнергетические и травматические переломы; пятая часть – психиатрия, скелетно-мышечные болезни, внелегочные раки, сахарный диабет [10]. Госпитализации среди группы ХОЗЛ

имели место при инфекции нижних дыхательных путей или рака легких в 60% и в 40% – при кардио-васкулярной патологии [10]. Интересно, что в амбулаторной помощи наиболее высокие показатели составили психиатрические заболевания, именно в популяции ХОЗЛ или без ХОЗЛ, авторы полагают, что молодые контингенты «менее способны справиться со стрессовыми факторами» [10].

Проблема коморбидности особенно остро акцентируется при старении, с его ускоренными темпами для населения на планете, благодаря которым население планеты в 2012 году достигло 7 миллиардов жителей. Причем снижение коэффициента рождаемости и прирост длительности жизни способствовали особенно интенсивному старению человечества [7], однако понимание его биологических механизмов, способствующих хроническим болезням остается не всегда понятным [16].

ХОЗЛ остается наиболее связанным со старением состоянием, достигая после 40 лет 9-10%, хотя и с большим разбросом этой частоты по странам, из-за разных методологических оценок. В последние годы отмечается зависимый от старения рост интерстициальных болезней легких [21]. Не следует забывать, что генетические и средовые факторы вызывают неоднородность старения, но частота ХОЗЛ по распространенности удваивается для каждого десятилетия после 40 лет [7].

Для бронхиальной астмы проблемы коморбидности отличаются от ХОЗЛ: по клиническим фенотипам различают детскую астму, профессиональную, гормональнозависимую у женщин от половых гормонов, связанную с ожирением, с ГЕРХ, а также с разными эндотипами – с учетом молекулярных патобиологических механизмов [19].

Очевидно, потребность во внимании к коморбидным состояниям, направленная в будущее, должна максимально учитываться для защиты пациента от побочных реакций и неэффективности фармакотерапии. Поэтому в большей степени речь может идти о легочной токсичности ЛС в лечении именно коморбидных состояний, которые неожиданно становятся мишенью и «полигоном» для мало понятных лекарственных реакций, их могут вызывать более 400 ЛС.

Перечень «виновников» лекарственных интерстициальных фиброзов, как наиболее частой формы лекарственной токсичности, включает химиотерапевтические агенты, антиаритмики, иммунодепрессанты, антимикробные ЛС, противовоспалительные, биологические агенты, кардиоваскулярные препараты и ряд других [23].

Однако именно интерстициальные болезни легких (ИБЛ) можно считать примером успешного движения к персонализированной медицине, так как для этой многообразной гетерогенной патологии детально освещаются молекулярные, генетические и эпигенетические биомаркеры, они позволяют оценить дифференцированный прогноз скорости развития обострений, летальных результатов, ремоделирование бронхов и эпителиально-мезенхимальный переход, возможность трансплантации легких [14, 20].

Среди всего разнообразия эпидемиологических данных, затрудняющих истинную распространенность ИБЛ [9], именно для антифибротических препаратов достаточно хорошо изучены механизмы их защитного или агрессивного действия. Так, например, для антифибротического действия пирфенидона имеет место ряд механизмов: антиоксидантный (в микросомах и митохондриях) и противовоспалительный эффекты, подавление цитокинового шторма и профибротических генов для секреции фибрилл коллагена, плеiotропное действие на иммунную систему и антиапоптозные реакции – все это позволило предложить гипотезу о возможном применении пирфенидона в стратегии лечения COVID-19 [24].

Общими чертами легочной лекарственной токсичности как патологии следует считать следующие:

- истинная частота их малоизвестна, т.к. публикации касаются отдельных иллюстраций разных групп ЛС;
- диагноз чаще ставится методом исключения, в силу неспецифичности симптомов;
- с развитием фармацевтического рынка их частота будет возрастать;
- проблема остается мало изученной, ее понимание не соответствует важности тяжелых прогнозов и необходимой терапии;
- факторы риска остаются непонятными, реакции чаще непредсказуемые, к рискам относят детский или старческий возраст, однако пол, этнические популяции, генетический полиморфизм не имеют доказательной базы;
- дозовые режимы, взаимодействие ЛС также вариабельны [23];
- для диагностики наиболее важны методы компьютерной томографии, вплоть до открытой биопсии легких;
- лечение подразумевает, прежде всего, исключение «виновного» препарата, с симптоматической терапией [23].

Среди многообразия лекарственной токсичности при легочной патологии интересной для понимания остается коррекция нарушений в нервной системе, она преимущественно также обусловлена коморбидными состояниями и может включать ряд психотропных ЛС: с высокими рисками легочной токсичности остаются бензодиазепины, они широко применяются при ХОЗЛ с показаниями при бессоннице, депрессии, тревоге, хотя по рекомендациям американских и европейских протоколов их следует избегать.

Так, в Канаде, в Онтарио распространенность ХОЗЛ достигает 10% в популяции. Применение новых бензодиазепинов, среди 50358 пациентов старше 66 лет, в течение месяца, привело к достоверному приросту обострений, неожиданным неотложным состояниям или к пневмониям, против группы пациентов непринимавших эти ЛС (126997), также к недостоверному приросту госпитализаций, неблагоприятным побочным реакциям, но с парадоксальным снижением смертности (индивидуальная степень тяжести?) [29].

Аналогичная ситуация возможна среди сопутствующей патологии и осложнений ХОЗЛ, когда депрессии могут достигать до 40%, причем каждый четвертый пациент принимает их длительно [28]. Депрессии часто ассоциируются со снижением качества жизни, социальными проблемами, изоляцией, низкой приверженностью к терапии и глюкокортикоидам, длительной госпитализацией (30-60 дней), что имеет место чаще у пожилых больных, у мужчин, с низким индексом массы тела, коморбидным сахарным диабетом, раком или сердечной патологией, чаще среди курящих, с тяжелыми симптомами дыхательной недостаточности, на фоне кислородной терапии [27].

В рекомендациях разрешено применение серотонинергических антидепрессантов (ЛС с селективным обратным захватом и серотонин-норадреналиновый обратный захват SSRI/SNRI) – как первой линии антидепрессивной терапии, против трициклических антидепрессантов. Однако их применение при ХОЗЛ остается спорным. Так, в ретроспективном когортном исследовании в Онтарио, Канада, проведен анализ среди 118611 валидизированных больных с диагнозом ХОЗЛ, из них 13107 – длительно болеющих, отмечены у пользователей серотониновыми антидепрессантами такие осложнения: случаи высокого риска госпитализаций (15%), возрастание частоты неотложной помощи (13%), смертность от ХОЗЛ или пневмонии (16%) и прирост всех смертей (20%), особенно с высокой их достоверностью при длительном приеме [30]. Однако неожиданно были получены и противоположные результаты, что предполагает сохранение бдительности врачей: необходим мониторинг каждого пациента в предвидении побочных реакций (рекомендуются контрольные визиты каждые 4 недели, особенно на начальных этапах терапии, или телефонные контакты). Следует учитывать, что прирост смертности может зависеть от ассоциаций с респираторной недостаточностью, диспноэ, потребностью в кислородной поддержке, что еще усложняет проблему. Следует придавать значение этим рискам, тем более в условиях комплексной полифармации и возможных вариантов взаимодействия между ЛС. Таким образом, в фармакологической коррекции ЦНС при бронхолегочной патологии сохраняются многие нерешенные вопросы, они остаются на уровне мировых тенденций и стремлений [22, 27].

В этом исследовании в Онтарио, Канада (в сроки 01.08.2008–31.12.2013) оценивалась эффективность и безопасность SSRI/SNRI: циталопрам, дулоксетин, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, парокситин, серталинол, венлафаксин [30]. Из названных 118611 больных с подтвержденным диагнозом ХОЗЛ (возраст до 66 лет) включены в исследование 29835(25,2%) пациентов – пользователей этими ЛС, против 88776 (74,8%) – контрольной группы, которые затем были приведены к эквивалентному числу – соответственно 28360 и 28360 больных. Выше приведенный анализ показал более высокий достоверный уровень госпитализаций с ХОЗЛ или пневмонией, неотложных состояний и смертности – как зависимой от этих диагнозов.

Противоположные данные имели место в группе среди амбулаторных пользователей таких ЛС (что можно объяснить конкурирующими рисками других респираторных влияний), они ассоциировались с различными неблагоприятными реакциями. Такую связь авторы объясняют несколькими возможными механизмами: способствующие бессоннице, с респираторным угнетением; рвотным эффектом с последующей аспирацией, угнетением функции иммунных клеток, что приводит к нарушению клиренса апоптозных клеток [30]. Дозовой зависимости этих осложнений не выявлено, однако отмечены особенности в зависимости от наличия предшествующего коморбидного психиатрического диагноза: его отсутствие сочеталось с приростом побочных реакций у пользователей, возможно через риск приема ЛС off-label, в то время как коррекция настроений на фоне такого диагноза сочеталась с более стабильным респираторным статусом [30].

ВЫВОДЫ.

1. Мозаичность исследований, посвященных лекарственной токсичности при легочной патологии, не позволяет создать единую гипотезу механизмов их развития.

2. Типичная для бронхолегочной патологии коморбидность еще более затрудняет уточнение конкретных индивидуальных реакций в виде лекарственных осложнений.

3. Именно механизмы влияния серотонинергических препаратов в легких остаются на уровне предположений, что требует продолжения исследований в этой области.

5. Отсутствие проведенного анализа конкретных корреляций с функциональным состоянием легких и, следовательно, не ясными метаболическими механизмами их детоксикационных возможностей, присущих легким именно относительно серотонинергических препаратов, требуют уточнения на уровне современных информационных технологий.

Литература

1. Дубилей П.В., Уразаева З.В., Хамитов Х.С. Барьерная функция легких и обеспечение гомеостаза. Из-во: Казанского унив. 1987, 192 с.
2. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.а., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких. Л.: Медицина, 1987, 168 с.
3. Яковлева О.А. Маркеры конденсата выдыхаемого воздуха – аспекты диагностики и контроль эффективности фармакотерапии. Рациональна фармакотерапія. 2017. №4(45). С. 64-69.
4. Яковлева О.А., Клекот А.А., Жамба А.О., Щербенюк Н.В. Перспективы применения неинвазивных биомаркеров газовой фазы выдыхаемого воздуха. Norwegian J. Development Intern. Science. 2017. №7. P. 47-50.
5. Agusti A., Faner R., Celli B., Rodrigues-Roisin R. Precision medicine in COPD exacerbation. Lancet Respir. Med. 2018. 6: 657-659.
6. Davis C.E., Epton M., Frank M., Gryshuk A., Kenyon N.J. Emerging topics and new developments in

- the field: the 2012 international breath analysis meeting. *Journal of Breath Research*. 2013. Vol. 7, №3. 039001 (9pp). Doi: 10.1088/1752-7155/7/3/039001.
7. Divo M.J., Martinez C.H., Mannino D.M. Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 44. 1055-1068. Doi: 10.1183/09031936.00059814.
8. Doberer D., Bittar H.E.T., Wenzel S.E. Should lung biopsies be performed in patients with severe asthma? *Eur. Respir. Rev.* 2015. 24:525-539. Doi: 10.1183/16000617.0045-2015.
9. Caminati A., Madotto F., Cesana G. et al. Epidemiological studies in idiopathic pulmonary fibrosis: pitfalls in methodologies and data interpretation. *Eur. Respir. Rev.* 2015. 24:436-444. Doi: 10.1183/16000617.0040-2015.
10. Gershon A.S., Mecredy G.C., Guan J., et al. Quantifying comorbidity in individuals with COPD: a population study. *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 51-59. Doi: 10.1183/09031936.00061414.
11. Charriot J., Vachier I., Halimi L., et al. Future treatment for asthma. *Eur. Respir. Rev.* 2016. 25: 77-92. Doi: 10.1183/16000617.0069-2015.
12. Elborn J.S. The impact of personalized therapies on respiratory medicine. *Eur. Respir. Rev.* 2013. Vol. 22, № 127. 72-74. Doi: 10.1183/09059180.00008212.
13. Franssen F.M.E., Rochester C.L. Comorbidities in patients with COPD and pulmonary rehabilitation: do they matter? *Eur. Respir. Rev.* 2014. 23: 131-141. Doi: 10.1183/09059180.00007613.
14. Harari S., Caminati A. Idiopathic pulmonary fibrosis: from clinical trials to real-life experience. *Eur. Respir. Rev.* 2015. 24:420-427. Doi: 10.1183/16000617.0042-2015.
15. Kokosi M.A., Margaritopoulos G.M., Wells A.U. Personalised medicine in interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2018. 27: 170117. doi: org/10.1183/16000617.0117-2017.
16. Kuh D., Karunanathan S., Bergman H., et al. A life-course approach to healthy ageing: maintaining physical capability. *Proc. Nutr. Soc.* 2014. 73: 237-248.
17. Maharaj S., Shimbori C., Kolb M. Fibrocytes in pulmonary fibrosis a brief synopsis. *Eur. Respir. Rev.* 2013. 22: 552-557. Doi: 10.1183/09059180.00007713.
18. Morales-Nebreda L., Misharin A.V., Perlman H., Scott Budinger G.R. The heterogeneity of lung macrophages in the susceptibility to disease. *Eur. Respir. Rev.* 2015. 24:505-509. Doi: 10.1183/16000617.0031-2015.
19. Nijs S.B., Venekamp L.N., Bel E.H. Adult-onset asthma: is it really different? *Eur. Respir. Rev.* 2013. Vol. 22, №127. 44-52. Doi:10.1183/09059180.00007112.
20. Pain M., Bermudez O., Lacoste Ph. Tissue remodelling in chronic bronchial diseases: from the epithelial to mesenchymal phenotype. *Eur. Respir. Rev.* 2014. 23:118-130. Doi: 10.1183/09059180.00004413.
21. Raghu G., Weycker D., Edelsberg J., et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. 174:810-816.
22. Rose L., Istanboulian L., Carriere L., et al. Program of Integrated Care for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Multiple Comorbidities (PIC COPD): a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2018; 51: 1701567.
23. Schwaiblmair M., Behr W., Haeckel T. et al. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir. Med. J.* 2012. Vol 6: 63-74.
24. Seifirand S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Medical Hypothesis*. 2020. 144. 11005. Doi.org/10.1016/j.mehy.2020.11005.
25. Sturney S.C., Storer M.K., Shaw G.M., Shaw D.E., Epton M.J. Off-line breath acetone analysis in critical illness. *Journal Breath Research*. 2013. Vol 7, №3, 037102 (9pp). Doi: 10.1088/1752-7155/7/3/037102
26. Vanfleteren L.E.G.W. Does COPD stand for «Comorbidity with Pulmonary Disease»? *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 14-17. Doi: 10.1183/09031936.00148014.
27. Vohannes A.M. Serotonergic antidepressants in COPD: beneficial or harmful? *Eur. Respir. J.* 2018; 52: 1801095.
28. Vohannes A.M., Mullerova H., Hanania N.A., et al. Long-term course of depression trajectories in patients with COPD: A 3-year follow-up analysis of the evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoint cohort. *Chest*. 2016. 149: 916-926.
29. Vozoris N.T., Fisher F.D., Wang X., et al. Benzodiazepine drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD. *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 44, №2.332-340. Doi: 10.1183/09031936.00008014.
30. Vozoris N.T., Wang X., Austin P.C., et al. Serotonergic antidepressant use and morbidity and mortality among older adults with COPD. *Eur. Respir. J.* 2018; 52: 1800475.