

Исследование эффективности и безопасности высоких доз ингаляционного оксида азота у пациентов с внебольничной пневмонией: пилотное исследование

Н.А.Царева^{1,2} ✉, Г.В.Неклюдова^{1,2}, А.И.Ярошецкий¹, Г.С.Нуралиева^{1,2}, Ф.Т.Куркиева¹, А.Е.Шмидт¹,
О.А.Суворова¹, А.В.Горошков¹, К.С.Атаман¹, И.С.Авдеев¹, З.М.Мержоева^{1,2}, Н.В.Трушенко^{1,2},
С.Н.Авдеев^{1,2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Впервые показана эффективность и безопасность применения высоких доз ингаляционного оксида азота (iNO) у пациентов с внебольничной пневмонией (ВП). **Целью** исследования явилось изучение эффективности и безопасности добавления iNO к стандартному лечению пациентов с ВП. **Материалы и методы.** Проведено пилотное одноцентровое проспективное рандомизированное открытое клиническое исследование, в котором приняли участие пациенты ($n = 120$), госпитализированные с диагнозом ВП. Рандомизация проводилась методом «слепых» конвертов. Пациентам основной группы ($n = 60$) в качестве дополнения к терапии, получаемой в рамках регламентированного стандарта оказания медицинской помощи в исследовательском центре, добавлен iNO через носовые канюли при помощи аппарата для терапии iNO «Тианокс» (АИТ-NO-OI, ТУ 32.50.21-001-07623615-2017). Ингаляции проводились высокими (200 ppm) дозами NO в течение 15 мин 3 раза в сутки независимо от приема пищи. Пациенты группы сравнения ($n = 60$) получали исключительно терапию, рекомендуемую в рамках регламентированного в исследовательском центре стандарта оказания медицинской помощи. В ходе исследования проводилась оценка клинико-лабораторных показателей, осуществлялся мониторинг безопасности терапии. **Результаты.** При сравнении показателей, исходно полученных у пациентов основной и контрольной групп, достоверные различия по демографическим, клиническим, лабораторным и инструментальным данным не выявлены. У пациентов, получающих в качестве дополнения к стандартной терапии iNO, отмечено более значимое улучшение клинических симптомов, начиная с 3-го дня наблюдения, лучшие показатели оксигенации — на 7-й день терапии. У пациентов основной группы на 5-й и 7-й дни терапии отмечалось более значимое снижение уровня С-реактивного белка, на 5-й день в группе лечения также наблюдалось более значимое снижение уровня лейкоцитов. Продолжительность госпитализации в основной группе была значимо меньше таковой в контрольной группе. Побочных эффектов на фоне ингаляций NO не зарегистрировано, отмечена хорошая переносимость терапии. **Заключение.** Применение высоких доз NO, продемонстрировавшее хорошую переносимость и безопасность, оказывает положительный эффект на клинический статус, маркеры воспаления и сокращение продолжительности госпитализации.

Ключевые слова: ингаляционный оксид азота, внебольничная пневмония, стандартная терапия пневмонии, высокие дозы ингаляционного оксида азота.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках программы развития передовой инженерной школы «Интеллектуальные системы тераностики» Научно-технологического парка биомедицины на 2022–2030 гг. Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), регистрационный номер научно-исследовательской работы 20221230-5.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом (ЛЭК) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (выписка из протокола заседания ЛЭК № 23-22 от 17.11.22).

© Царева Н.А. и соавт., 2024

Для цитирования: Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Ярошецкий А.И., Нуралиева Г.С., Куркиева Ф.Т., Шмидт А.Е., Суворова О.А., Горошков А.В., Атаман К.С., Авдеев И.С., Мержоева З.М., Трушенко Н.В., Авдеев С.Н. Исследование эффективности и безопасности высоких доз ингаляционного оксида азота у пациентов с внебольничной пневмонией: пилотное исследование. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 417–426. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-417-426

Efficacy and safety of high doses of inhaled nitric oxide in patients with community-acquired pneumonia: a pilot study

Natalya A. Tsareva^{1,2} ✉, Galina V. Nekludova^{1,2}, Andrey I. Yaroshetskiy¹, Galia S. Nuralieva^{1,2},
Fatima T. Kurkueva¹, Anna E. Shmidt¹, Olga A. Suvorova¹, Alexandr V. Goroshkov¹, Kirill S. Ataman¹,
Ivan S. Avdeev¹, Zamira M. Merzhoeva^{1,2}, Natalya V. Trushenko^{1,2}, Sergey N. Avdeev^{1,2}

- ¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia
- ² Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

For the first time, the effectiveness and safety of high doses of inhaled nitric oxide (iNO) in patients with community-acquired pneumonia (CAP) has been demonstrated. **The aim** of the study was to examine the effectiveness and safety of adding iNO to standard treatment for patients with CAP. **Methods.** A pilot, single-center, prospective, randomized, open-label clinical trial was conducted, which included patients ($n = 120$) hospitalized with CAP. Randomization was carried out using the blind envelope method. Patients in the main group ($n = 60$) received iNO through nasal cannulas using the Tianox iNO therapy device (AIT-NO-OI according to TU 32.50. 21-001-07623615-2017) in addition to the therapy according to the standard of care at the study center. Inhalations were carried out with high doses of NO, namely 200 ppm for 15 minutes 3 times a day, regardless of food intake. Patients in the control group ($n = 60$) received only the therapy recommended by the standard of care at the study center. Clinical and laboratory parameters were assessed and safety of the therapy was monitored during the study. **Results.** No significant differences were identified between the main group and the control group in demographic, clinical, laboratory and instrumental data at baseline. Patients receiving iNO as an adjunct to standard therapy had a more significant improvement in clinical symptoms starting from the 3rd day and better oxygenation parameters on the 7th day of therapy. There was a more significant decrease in the level of C-reactive protein on the 5th and 7th days of therapy and a more significant decrease in the level of leukocytes on the 5th day in the main group. The duration of hospitalization in the main group was significantly shorter than that in the control group. NO inhalation was not associated with any side effects and was well tolerated. **Conclusion.** The use of high doses of NO has a positive effect on the clinical status, markers of inflammation, reduces the length of hospitalization, and demonstrates good tolerability and safety in patients with CAP.

Key words: inhaled nitric oxide; community-acquired pneumonia; standard therapy for pneumonia; high doses of inhaled nitric oxide.

Conflict of interests. No conflict of interest has been declared by the authors.

Funding. The study was carried out within the development program of the advanced engineering school "Intelligent Theranostics Systems" of the Scientific and Technological Park of Biomedicine for 2022 – 2030, of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), registration number of research work 20221230-5.

Ethical review. The study was approved by the Local Ethics Committee of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) (extract from the minutes of the meeting of the LEC No.23-22 dated November 17, 22).

© Tsareva N.A. et al., 2024

For citation: Tsareva N.A., Nekludova G.V., Yaroshetskiy A.I., Nuralieva G.S., Kurkueva F.T., Schmidt A.E., Suvorova O.A., Goroshkov A.V., Ataman K.S., Avdeev I.S., Merzhoeva Z.M., Trushenko N.V., Avdeev S.N. Efficacy and safety of high doses of inhaled nitric oxide in patients with community-acquired pneumonia: a pilot study. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 417–426 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-417-426

Применение оксида азота (NO) в ингаляционной форме (iNO) широко распространено в медицинской практике, а у пациентов с легочной гипертензией низкие дозы iNO уже давно зарекомендовали себя в качестве сосудорасширяющего агента [1]. В то же время высокие дозы находят применение в терапии инфекционных заболеваний легких. В данном контексте антимикробная активность NO, вероятно, отражает действие производных молекул, а не самого NO. Цели терапии NO и связанных с ним активных форм азота многочисленны, в первую очередь это ДНК посредством перекрестного связывания, ингибирования ферментов репарации ДНК [2]. Еще одной целью NO можно считать РНК за счет нарушения репликации РНК путем ингибирования вирусной РНК. Значительную роль играет ингибирование митохондриальной функции возбудителя, в частности, за счет инактивации железосерных комплексов в цепи переноса электронов [3] и модификации белка. NO играет значительную роль в нарушении механизмов толерантности к антибактериальным препаратам, связанным со структурой биопленки [4]. NO опосредует рассеивание путем диффузии в биопленки и усиления регуляции бактериальных фосфодиэстераз, которые ингибируют или разрушают второй мессенджер и регулятор биопленки [4, 5]. Немаловажную роль играет противовирусная активность, т. к. многие вирусы,

инфицируя организм, повреждают эндотелий, при этом еще больше снижается уровень NO в сосудах [6–8]. По результатам многочисленных доклинических исследований *in vitro* показано, что источники NO и ингибиторы PDE5 могут снижать репликацию всех типов вирусов [9–11].

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности добавления высоких доз iNO к стандартному лечению пациентов с внебольничной пневмонией (ВП).

Материалы и методы

Проведено пилотное одноцентровое проспективное рандомизированное открытое клиническое исследование с участием взрослых пациентов ($n = 120$; возраст — не моложе 18 лет), госпитализированных в пульмонологическое отделение 4-й Университетской клинической больницы Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) — ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России) с ноября 2022 г. по декабрь 2023 г. с диагнозом ВП. Пациенты были рандоми-

зированы на 2 группы: 1-я ($n = 60$) — основная группа лечения, 2-я ($n = 60$) — группа сравнения.

Для включения в исследование потенциальный субъект исследования должен был соответствовать всем критериям включения:

- возраст старше 18 лет;
- подписание субъектом исследования либо его законным представителем (в случае недееспособности субъекта) формы добровольного информированного согласия, подтверждающего понимание им хода исследования и его согласие на участие в нем;
- готовность выполнять все процедуры исследования и быть доступным на весь период исследования;
- госпитализированные пациенты с подтвержденным одним из лучевых методов исследования (рентгенография органов грудной клетки или мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки) диагнозом ВП и наличием следующих клинических проявлений заболевания:
 - клинические проявления (температура тела $> 37,5^{\circ}\text{C}$ и наличие ≥ 1 следующих признаков: кашель, сухой или со скудной мокротой, одышка, насыщение кислородом периферических сосудов (SpO_2) $\leq 95\%$, фокус крепитации при аускультации легких);
 - лабораторные изменения (≥ 1 признака: лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, повышение уровня С-реактивного белка — СРБ);
 - стадия заболевания 4–5 по шкале оценки тяжести состояния пациента (*National Early Warning Score* — NEWS) на момент проведения скрининга (пациент не нуждается в респираторной поддержке или нуждается в кислородотерапии через назальный катетер или маску);
 - отрицательный тест на беременность на момент включения в исследование (у женщин).

Субъект исследования, соответствующий любому из нижеперечисленных критериев, исключался из исследования на любом из его этапов.

Критерии не включения:

- беременность или кормление грудью;
- уровень метгемоглобина $> 3\%$;
- хроническое использование донатора NO, такого как нитроглицерин, или препаратов, повышающих уровень метгемоглобина (лидокаин, прилокаин, бензокаин, нитропруссид, изосорбид или дапсон);
- пациенты с пневмонией тяжелого течения, при котором требуется неинвазивная или инвазивная искусственная вентиляция легких и / или экстракорпоральная мембранная оксигенация;
- тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов < 500 в 1 мм^3) при оценке за 24 ч до начала лечения;
- тромбоцитопения (количество тромбоцитов $< 30\,000$ в 1 мм^3) при оценке в течение 24 ч до начала лечения;
- гемоглобин $< 7\text{ г / дл}$ при оценке в течение 24 ч до рандомизации;
- наличие тромбоза или тромбоэмболических явлений (ТЭЯ), или ТЭЯ в анамнезе (нарушения мозгового кровообращения, транзиторная ишеми-

ческая атака, инфаркт миокарда, легочная тромбоэмболия и тромбоз глубоких вен) в течение предыдущих 3 мес., или пациенты с особым риском ТЭЯ (например, тромбофилия, постоянная иммобилизация или стойкий паралич нижних конечностей в анамнезе);

- пациент на диализе или с тяжелыми нарушениями функции почек, при которых расчетная скорость клубочковой фильтрации составляет $< 30\text{ мл / мин / }1,73\text{ м}^2$ при оценке в пределах 24 ч до начала лечения;
- наличие тяжелых заболеваний легких, которые оказывают влияние на терапию ВП (тяжелое интерстициальное заболевание легких, муковисцидоз, идиопатический легочный фиброз, активный туберкулез, хронический инфицированный бронхоэктаз или активный рак легкого);
- наличие тяжелой, прогрессирующей или неконтролируемой формы сердечной недостаточности (IV функционального класса по Нью-Йоркской ассоциации сердца (*New York Heart Association* — NYHA));
- тяжелая форма почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации $< 30\text{ мл / мин / }1,73\text{ м}^2$);
- тяжелая печеночная недостаточность (уровень аланинаминотрансферазы / аспартатаминотрансферазы > 5 норм);
- тяжелая анемия (уровень гемоглобина $< 30\text{ г / л}$);
- наличие установленных ранее цирроза печени, тяжелых нарушений функции печени (класс C по Чайлд–Пью (≥ 9 баллов)) или гепатоцеллюлярной карциномы;
- лечение злокачественных опухолей грудной клетки, головы, шеи или злокачественных новообразований системы крови за последние 12 мес.;
- инфицирование вирусом иммунодефицита человека;
- ожирение (индекс массы тела $\geq 40\text{ кг / м}^2$), масса тела $> 123\text{ кг}$ или анорексия (индекс массы тела $< 16\text{ кг / м}^2$);
- тяжелый неконтролируемый сахарный диабет;
- тяжелое нарушение электролитного баланса (гиперкалиемия $> 5,0\text{ ммоль / л}$, гипонатриемия $< 120\text{ ммоль / л}$);
- проведение иммуносупрессивной терапии (например, реципиент трансплантата, пациент с аутоиммунным заболеванием);
- участие в другом клиническом исследовании, предполагающем вмешательство в течение 30 дней до начала или во время исследования, либо предыдущее участие в данном клиническом исследовании;
- субъект исследования является сотрудником или близким родственником сотрудника исследовательской команды.

Рандомизация осуществлялась методом «слепых» конвертов. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (1975) и получило одобрение Локального этического комитета (ЛЭК) ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им.

И.М.Сеченова» Минздрава России (выписка из протокола заседания ЛЭК от 17.11.22 № 23–22).

У всех пациентов были проанализированы демографические данные, клинические признаки и симптомы, показатели насыщения крови кислородом, результаты биохимического и общеклинического анализа крови, коагулограммы, результаты мультиспиральной компьютерной томографии легких.

Пациентам основной группы ($n = 60$) в качестве дополнения к терапии, получаемой в рамках регламентированного стандарта оказания медицинской помощи в исследовательском центре, добавлен iNO через носовые канюли при помощи аппарата для терапии iNO «Тианокс» (АИТ-NO-OI по ТУ 32.50.21-001-07623615-2017). Ингаляции проводились высокими дозами NO — 200 ppm (частиц на миллион) в течение 15 мин 3 раза в сутки независимо от приема пищи.

Пациенты группы сравнения ($n = 60$) получали терапию исключительно в рамках регламентированного стандарта оказания медицинской помощи в исследовательском центре.

На протяжении 5 визитов (1, 3, 5, 7 и 14-й дни госпитализации) в динамике оценивались показатели частоты дыхания, SpO₂ (%), NEWS-2 (баллы) [12], содержание в крови лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, уровень СРБ в сыворотке крови. У пациентов основной группы (1-я) и группы контроля (2-я) проводилось сравнение длительности госпитализации.

Статистический анализ данных осуществлялся при помощи пакета прикладных программ SPSS-26 для Windows (SPSS Inc., США). Переменные были исследованы на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка, при этом продемонстрировано, что распределение большинства параметров было отличным от нормального закона распределения, в связи с этим описание количественных данных представлено в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го процентилей Me (Q1; Q3). Описание частот номинальных признаков в исследуемой выборке представлено в виде абсолютных и относительных частот (n (%)).

Достоверность различий двух выборок по количественному признаку определялась при помощи U-критерия Манна–Уитни. Сравнение по качественным признакам проводилось с помощью теста χ^2 или Fisher's exact test (при ожидаемых частотах < 5). Сравнение двух связанных выборок по количественному признаку проводилось с помощью критерия Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходные демографические, клинические и лабораторные показатели пациентов представлены в таблице.

При сравнении данных пациентов основной и контрольной групп исходно достоверные различия по демографическим, клиническим, лабораторным и инструментальным данным не выявлены (см. таблицу).

Средний возраст пациентов основной и контрольной групп составил 63,5 (49,3–73,5) и 60,0 (47,3–74,0) года ($p = 0,410$) соответственно.

Распределение мужчин и женщин в обеих группах было примерно равным (1-я группа — 43,3 %, 2-я — 50,0 % мужчин; $p = 0,582$).

Среди сопутствующих заболеваний у пациентов обеих групп преобладали артериальная гипертензия (53,3 и 51,7 %; $p = 1,000$) и хронические заболевания легких (61,7 и 53,3 %; $p = 0,460$).

Исходно у пациентов обеих групп отмечались снижение SpO₂ (94 (90–95) и 93 (91–95) % ($p = 0,634$), увеличение частоты дыхательных движений (ЧДД) — 22 (20–24) и 22 (21–24) в минуту ($p = 0,810$), частота сердечных сокращений (88,0 (80,3–98,0) и 88,5 (80,5–98,9) в минуту ($p = 0,581$) и оценка по шкале NEWS-2 (5,0 (4,0–8,5) и 5,0 (4,0–7,0) баллов ($p = 0,604$), повышение уровня СРБ (131,2 (62,5–229,8) и 112,0 (59,0–195,0) мг / л ($p = 0,459$), лейкоцитов (9,2 (7,0–12,4) и 10,2 (6,2–15,1) 10^9 / л ($p = 0,698$) и D-димера (1,49 (0,30–2,28) и 1,46 (0,75–3,56) мкг / мл ($p = 0,348$) соответственно.

В ходе исследования проведено сравнение основных клинических (ЧДД, SpO₂, NEWS-2) и лабораторных (лейкоциты, лимфоциты, нейтрофилы, СРБ) показателей в динамике на 3, 5, 7 и 14-й дни наблюдения. Выявлено, что в основной группе статистически достоверное снижение ЧДД отмечалось на 5-й день (21 (20–24) в минуту) с его дальнейшим снижением, в то время как в группе сравнения аналогичная динамика регистрировалась лишь на 14-й день наблюдения (20,0 (18,0–20,0) в минуту), статистически значимые отличия ЧДД между основной и группой сравнения отмечались на 7-й день наблюдения (рис. 1).

В обеих группах на фоне проводимой терапии наблюдалось повышение SpO₂. Так, на 14-й день наблюдения SpO₂ в основной группе составило 95,0 (94,0–96,0) %, в группе сравнения — 95,0 (94–96,3) %. Однако обращает на себя внимание то, что на 7-й день наблюдения в основной группе этот показатель был статистически значимо выше (95,0 (94,0–96,0) %) по сравнению с таковым у пациентов 2-й группы (94,0 (92,3–95,0) %; $p < 0,001$).

Выраженность клинических проявлений болезни, оцениваемая по шкале NEWS-2, снижалась у пациентов обеих групп, однако динамика этих изменений была более выражена в 1-й группе. Так, выраженность клинических проявлений болезни в 1-й группе статистически значимо снижалась, начиная с 3-го дня наблюдения (1-й день: 5,0 (4,0–8,5) балла vs 3-й день: 4 (3,0–8,0) балла ($p = 0,001$)), в то время как в группе сравнения — с 7-го дня наблюдения (5-й день: 4,5 (4,0–7,3) балла vs 7-й день: 4 (3,0–6,0) балла ($p < 0,001$)) (рис. 2).

Кроме того, на фоне проводимой терапии в обеих группах наблюдалось снижение острофазовых маркеров воспаления. Так, отмечалась значительная положительная динамика уровня СРБ: на 14-й день наблюдения в основной группе величина этого показателя составила 12,5 (6,4–19,0) мг / л, а в группе сравнения — 14,0 (6,0–26,0) мг / л ($p = 0,822$), при этом исходно уро-

Таблица
Исходная характеристика пациентов сравниваемых групп
Table
Baseline characteristics of patients in the study groups

Параметр	Основная группа	Группа сравнения	p
Возраст, годы	63,5 (49,3–73,5)	60,0 (47,3–74,0)	0,410
Пациенты мужского пола, n (%)	26 (43,3)	30 (50,0)	0,583
Курение, n (%)	27 (45,0)	22 (36,7)	0,458
Индекс массы тела, кг / м ²	25,5 (22,3–29,1)	25,4 (22,1–29,4)	0,918
ЧСС в минуту	88,0 (80,3–98,0)	88,5 (80,5–98,8)	0,581
ЧДД в минуту	22,0 (20,0–24,0)	22,0 (21,0–24,0)	0,810
Артериальное давление, мм рт. ст.:			
• систолическое	121,0 (120,0–130,0)	120,0 (110,5–127,8)	0,072
• диастолическое	79,0 (70,0–80,0)	78,0 (70,0–80,0)	0,466
SpO ₂ , %	94,0 (90,0–95,0)	93,0 (91,0–95,0)	0,634
NEWS-2, баллы	5,0 (4,0–8,5)	5,0 (4,0–7,0)	0,604
Лихорадка, n (%)	16 (26,7)	27 (45,0)	0,056
ХСН, n (%)	9 (15,0)	15 (25,0)	0,254
АГ, n (%)	32 (53,3)	31 (51,7)	1,000
ХБП, n (%)	3 (5,0)	10 (16,7)	0,075
ХЗЛ, n (%)	37 (61,7)	32 (53,3)	0,460
Ожирение, n (%)	16 (26,7)	12 (20,0)	0,518
Заболевания соединительной ткани, n (%)	1 (1,7)	2 (3,3)	1,000
Сахарный диабет, n (%)	12 (20,0)	12 (20,0)	1,000
Онкологические заболевания, n (%)	6 (10,0)	9 (15,0)	0,582
Заболевания печени, n (%)	5 (8,3)	14 (23,3)	0,043
Неврологические заболевания, n (%)	6 (10,0)	8 (13,3)	0,777
Гематологические заболевания, n (%)	12 (20,0)	14 (23,3)	0,825
Деменция, n (%)	2 (3,3)	5 (8,3)	0,439
Гемоглобин, г / л	136,0 (121,5–143,0)	126,0 (117–139,8)	0,081
Тромбоциты, 10 ⁹ / л	245,0 (178,5–303,0)	227,0 (160,8–299,5)	0,583
Лейкоциты, 10 ⁹ / л	9,2 (7,0–12,4)	10,2 (6,2–15,1)	0,698
Лимфоциты, 10 ⁹ / л	1,7 (1,1–2,3)	1,7 (1,1–2,2)	0,902
Нейтрофилы, 10 ⁹ / л	6,3 (4,3–9,0)	5,2 (3,8–8,9)	0,158
АЛТ, ед. / л	21,3 (16,0–28,6)	21,0 (13,9–38,4)	0,988
АСТ, ед. / л	24,0 (18,1–31,3)	23,1 (17,0–38,0)	0,902
Глюкоза, ммоль / л	6,3 (5,3–8,4)	5,9 (5,2–7,3)	0,216
Мочевина, ммоль / л	5,5 (4,4–7,5)	5,7 (4,1–8,1)	0,978
Креатинин, мкмоль / л	89,9 (74,6–104,8)	81,5 (68,1–100,2)	0,119
СРБ, мг / л	131,2 (62,5–229,8)	112,0 (59,0–195,0)	0,459
D-димер, мкг / мл	1,49 (0,30–2,28)	1,46 (0,75–3,56)	0,348

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; SpO₂ – насыщение кислородом крови периферических сосудов; NEWS-2 (National Early Warning Score) – шкала оценки тяжести состояния пациента; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АГ – артериальная гипертензия; ХБП – хроническая болезнь почек; ХЗЛ – хронические заболевания легких; БА – бронхиальная астма; СД – сахарный диабет; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок.

вень СРБ был выше у пациентов основной группы. Следует отметить, что положительная динамика этого показателя была более выражена в 1-й (основной) группе. Так, на 5-й и 7-й дни наблюдения выявлены статистически значимо меньшие значения СРБ в основной группе (5-й день: у пациентов основной группы – 75,1 (56,3–80,0) мг / л vs 89,2 (78,0–100,2) мг / л –

у пациентов группы сравнения ($p = 0,038$); 7-й день: у пациентов основной группы – 39,3 (30,4–70,8) мг / л vs 50,0 (40,0–78,0) мг / л – у пациентов группы сравнения ($p = 0,043$)) (рис. 3).

Помимо уровня СРБ, на фоне проводимой терапии у пациентов обеих групп отмечено снижение количества лейкоцитов в крови, однако на 5-й день лечения

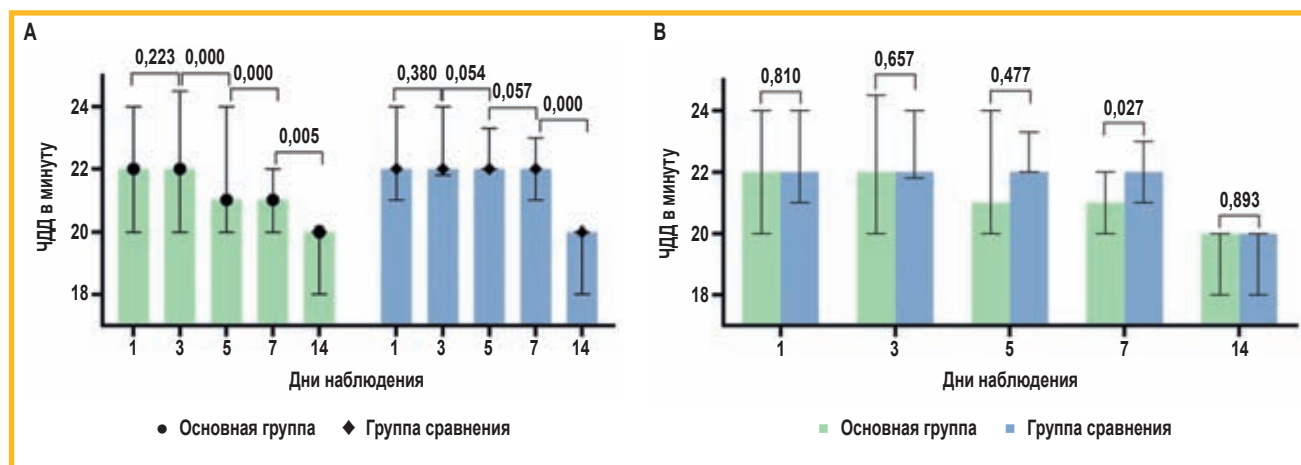


Рис. 1. Динамика частоты дыхания у пациентов группы терапии ингаляционным оксидом азота и группы сравнения: А – критерий Уилкоксона; В – критерий Манна–Уитни
Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений.

Figure 1. Changes in the respiratory rate in the inhaled nitric oxide therapy group and the control group: А – Wilcoxon test; В – Mann – Whitney test

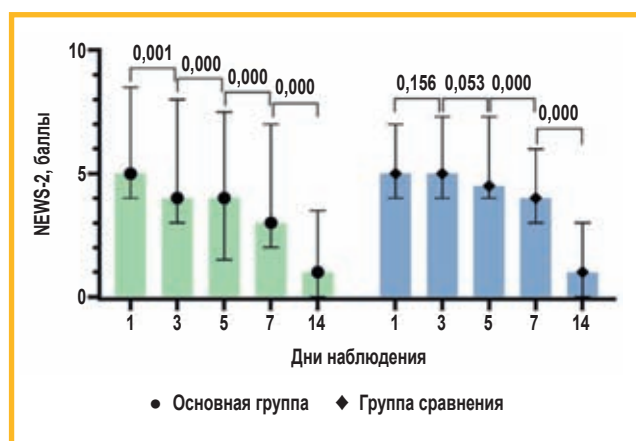


Рис. 2. Динамика тяжести состояния пациентов по шкале NEWS-2 (критерий Уилкоксона)

Примечание: NEWS-2 (*National Early Warning Score*) – шкала оценки тяжести состояния пациента

Figure 2. Changes in the severity of the patients' condition according to the NEWS-2 scale (Wilcoxon test)

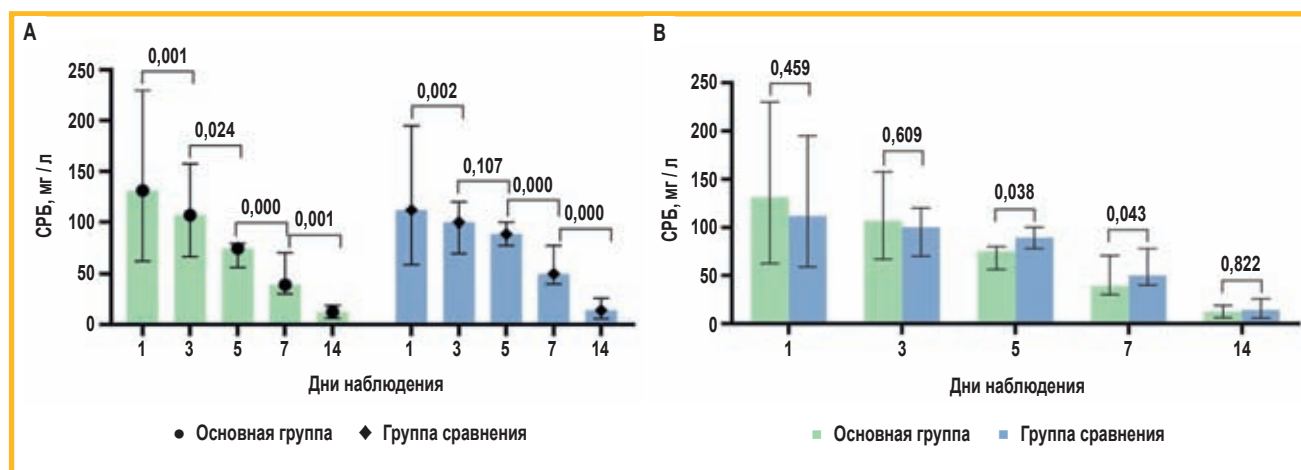


Рис. 3. Динамика показателя С-реактивного белка у пациентов группы терапии ингаляционным оксидом азота и группы сравнения: А – критерий Уилкоксона; В – критерий Манна–Уитни
Примечание: СРБ – С-реактивный белок.

Figure 3. Changes in C-reactive protein levels in the inhaled nitric oxide therapy group and the control group: А – Wilcoxon test; В – Mann – Whitney test

в группе сравнения этот показатель был статистически значимо выше такового у пациентов основной группы ($8,5 (6,6–11,8) \cdot 10^9 / л$ vs $6,9 (4,9–9,4) \cdot 10^9 / л$ ($p = 0,043$) соответственно).

Длительность госпитализации у пациентов основной группы была значимо меньше таковой в группе сравнения: $10,0 (8,0–14,0)$ дней vs $16,5 (14,0–21,0)$ дня ($p < 0,001$) соответственно (рис. 4).

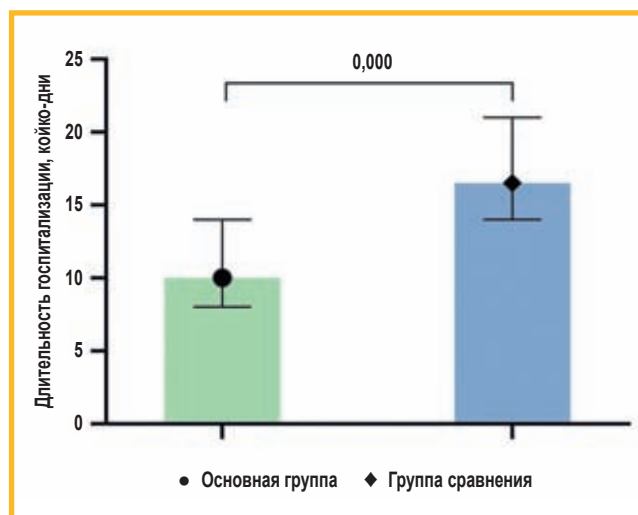


Рис. 4. Продолжительность госпитализации, койко-дни (критерий Манна–Уитни)

Figure 4. Duration of hospitalization, bed days (Mann – Whitney test)

Побочных эффектов на фоне ингаляций NO не зарегистрировано, отмечена хорошая переносимость терапии. Кроме того, пациенты основной группы реже предъявляли жалобы на усталость при выписке (68,3 % vs 91,7 %; $p = 0,002$). Также на протяжении всего исследования проводился мониторинг уровня гемоглобина, который ни у одного пациента не превышал нормальных значений (0,5–1 %).

Обсуждение

По данным настоящего исследования впервые оценена клиническая эффективность применения iNO (II) в дополнение к стандартной терапии у пациентов с ВП. Результаты исследования можно суммировать следующим образом:

- на фоне применения iNO отмечено улучшение общеклинических показателей на 5-й и 7-й дни терапии (снижение частоты дыхания и увеличение SpO_2), которое хорошо отразилось в снижении оценки по шкале NEWS-2 и значимо меньшей частоте усталости в день выписки;
- на фоне применения iNO на 5-й и 7-й дни от начала терапии отмечены более низкие показатели активности воспаления (лейкоциты и СРБ) в сочетании с более сохранным пулом лимфоцитов;
- достижение улучшения данных показателей привело к снижению длительности госпитализации в группе пациентов, у которых дополнительно применялся iNO (II).

NO (II) — важная молекула в организме человека, которая образуется во всех клетках различными типами NO-синтаз (NOS):

- эндотелиальной (eNOS, NOS-3);
- нейронной (nNOS, NOS-1);
- индуцибельной (iNOS, NOS-2) [13].

NO стимулирует рецептор внутри клеток, который превращает гуанилтрифосфат в циклический гуанилмонофосфат (цГМФ). Эффекты цГМФ осуществляются через стимуляцию цГМФ-зависимых протеин-

киназ, ионных каналов, а также через воздействие на фосфодиэстеразы.

Немного различны эффекты низких и высоких концентраций NO. Физиологический (эндогенный) NO, синтезируемый eNOS и nNOS в малых дозах, воздействует посредством описанного механизма через цГМФ. Концентрации NO в результате его синтеза iNOS в десятки раз выше по сравнению с таковыми eNOS / nNOS. Концентрации NO в результате его ингаляционного введения ближе к тем, которые создает iNOS. Такие высокие дозы NO, по сути, являются токсичными. Тем не менее именно эти дозы обеспечивают антимикробные эффекты NO, вероятно, за счет производных молекул, а не самого NO [14]. Такими производными молекулами являются пероксинитрит ($OONO^-$), который усиливает «респираторный взрыв» нейтрофилов [15], двуокись (NO_2), трехокись (N_2O_3) и четырехокись (N_2O_4) азота, S-нитрозотиолы ($RSNO$, например, S-нитрозоглутатион), которые вступают в реакцию с сульфгидрильными группами белков бактерий [16].

Антимикробный эффект NO зависит от биохимических особенностей метаболизма бактерий. Например, стафилококки имеют дефицит тиолов (такого как глутатион), что делает их уязвимыми при применении NO, а бактерии без дефицита глутатиона (тиолов) обладают резистентностью к NO. Мишенями NO и его производных являются дезоксирибонуклеиновая слота (ДНК) за счет дезаминирования аденина, цитозина, гуанина [16], перекрестного связывания и ингибирования процессов репарации ДНК; ингибирования рибонуклеотидредуктазы [17], митохондрии за счет инактивации железо-серных комплексов в цепи переноса электронов [18], белки возбудителя с остатками цистеина, метионина, фенилаланина, триптофана и тирозина, что может снижать активность вирусных протеаз [19], глутамин бактерий и его метаболизм [20], сульфгидрильные группы бактериальной клетки [21], метаболические пути цинка бактериальных клеток [22].

NO (II) традиционно применялся в виде ингаляций в концентрации 10–80 ppm для селективной вазодилатации легочных сосудов в зоне вентилируемых альвеол, что приводит к снижению вентиляционно-перфузионного несоответствия и повышению оксигенации артериальной крови. Однако недавно продемонстрирована антимикробная активность NO в дозе 160–200 ppm в отношении бактерий и вирусов, таких как коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-1) [23–25]. Также отмечен эффект снижения количества и качества биопленок у пациентов с хронической инфекцией *Pseudomonas aeruginosa*, муковисцидозом при применении невысоких дозировок NO (10 ppm), что является важным эффектом в терапии инфекций, которые способны к формированию биопленок, внутри которых бактерии становятся недоступными для воздействия антимикробных препаратов [26].

В нескольких исследованиях продемонстрирован антимикробный эффект высоких доз NO (160 ppm) как в эксперименте [23], так и у пациентов с муко-

висцидозом, дыхательные пути которых колонизированы т. н. «проблемными» возбудителями — *P. aeruginosa* [27], *Mycobacterium abscessus* [28] и *Burkholderia multivorans* [25]. В настоящее время продолжается клиническое исследование II фазы по оценке безопасности и эффективности высоких доз iNO у взрослых с муковисцидозом и хронической колонизацией дыхательных путей *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Stenotrophomonas maltophilia* [29].

Приведенные выше работы в основном фокусировались на возможности применения высоких доз iNO для терапии инфекций и изучения механизмов, профиля безопасности и ограниченной оценкой эффективности. Результаты данного исследования направлены не столько на антимикробный эффект или механизмы, сколько на клиническую значимость и маркеры воспаления, впервые продемонстрировав эффективность и безопасность iNO (II) при его добавлении к стандартной терапии ВП.

Ограничениями исследования являются его монокентровый характер, открытый характер дизайна (ввиду применения прибора), высокая распространенность хронических болезней респираторной системы среди обследуемых. Необходимо продолжение исследований по данному вопросу в формате мультицентровых, возможно, с применением заслепленных методик терапии.

Заключение

На основании полученных данных достоверно показано, что при добавлении iNO, применяемого при помощи аппарата «Тианокс», к стандартному лечению госпитализированных пациентов с ВП, наблюдаются выраженный положительный эффект на клинический статус и маркеры воспаления. Продemonстрированы также сокращение длительности госпитализации пациентов с ВП, хорошие переносимость и безопасность. Полученные выводы позволяют предположить, что данный вид терапии может с успехом широко использоваться в клинической практике.

Литература / References

- Mónica F.Z., Bian K., Murad F. The endothelium-dependent nitric oxide-cGMP pathway. *Adv. Pharmacol.* 2016; 77: 1–27. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.05.001.
- Fujikura Y., Kudlackova P., Vokurka M. et al. The effect of nitric oxide on vaccinia virus-encoded ribonucleotide reductase. *Nitric Oxide.* 2009; 20 (2): 114–121. DOI: 10.1016/j.niox.2008.09.002.
- Granger D.L., Lehninger A.L. Sites of inhibition of mitochondrial electron transport in macrophage-injured neoplastic cells. *J. Cell Biol.* 1982; 95 (2, Pt 1): 527–535. DOI: 10.1083/jcb.95.2.527.
- Howlin R.P., Cathie K., Hall-Stoodley L. et al. Low-dose nitric oxide as targeted anti-biofilm adjunctive therapy to treat chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Mol. Ther.* 2017; 25 (9): 2104–2116. DOI: 10.1016/j.jymthe.2017.06.021.
- Barraud N., Schleheck D., Klebensberger J. et al. Nitric oxide signaling in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms mediates phosphodiesterase activity, decreased cyclic di-GMP levels, and enhanced dispersal. *J. Bacteriol.* 2009; 191 (23): 7333–7342. DOI: 10.1128/JB.00975-09.
- Keller T.T., Mairuhu A.T., de Kruif M.D. et al. Infections and endothelial cells. *Cardiovasc. Res.* 2003; 60 (1): 40–48. DOI: 10.1016/s0008-6363(03)00354-7.
- Varga Z., Flammar A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395 (10234): 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Ahmed S., Zimba O., Gasparyan A.Y. Thrombosis in coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin. Rheumatol.* 2020; 39 (9): 2529–2543. DOI: 10.1007/s10067-020-05275-1.
- Goldbart A., Lavie M., Lubetzky R. et al. Inhaled nitric oxide for the treatment of acute bronchiolitis: a multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate dose response. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2023; 20 (2): 236–244. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202103-348OC.
- Kono Y., Shibata H., Adachi K., Tanaka K. Lactate-dependent killing of *Escherichia coli* by nitrite plus hydrogen peroxide: a possible role of nitrogen dioxide. *Arch. Biochem. Biophys.* 1994; 311 (1): 153–159. DOI: 10.1006/abbi.1994.1220.
- De Groote M.A., Granger D., Xu Y. et al. Genetic and redox determinants of nitric oxide cytotoxicity in a *Salmonella typhimurium* model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92 (14): 6399–6403. DOI: 10.1073/pnas.92.14.6399.
- Pimentel M.A.F., Redfern O.C., Gerry S. et al. A comparison of the ability of the National Early Warning Score and the National Early Warning Score 2 to identify patients at risk of in-hospital mortality: a multi-centre database study. *Resuscitation.* 2019; 134: 147–156. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.09.026.
- Schmidt H.H., Pollock J.S., Nakane M. et al. Purification of a soluble isoform of guanylyl cyclase-activating-factor synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991; 88 (2): 365–369. DOI: 10.1073/pnas.88.2.365.
- Bath P.M., Coleman C.M., Gordon A.L. et al. Nitric oxide for the prevention and treatment of viral, bacterial, protozoal and fungal infections. *F1000Res.* 2021; 10: 536. DOI: 10.12688/f1000research.51270.2.
- Kono Y., Shibata H., Adachi K., Tanaka K. Lactate-dependent killing of *Escherichia coli* by nitrite plus hydrogen peroxide: a possible role of nitrogen dioxide. *Arch. Biochem. Biophys.* 1994; 311 (1): 153–159. DOI: 10.1006/abbi.1994.1220.
- Wink D.A., Kasprzak K.S., Maragos C.M. et al. DNA deaminating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. *Science.* 1991; 254 (5034): 1001–1003. DOI: 10.1126/science.1948068.
- Fujikura Y., Kudlackova P., Vokurka M. et al. The effect of nitric oxide on vaccinia virus-encoded ribonucleotide reductase. *Nitric Oxide.* 2009; 20 (2): 114–121. DOI: 10.1016/j.niox.2008.09.002.
- Granger D.L., Lehninger A.L. Sites of inhibition of mitochondrial electron transport in macrophage-injured neoplastic cells. *J. Cell Biol.* 1982; 95 (2, Pt 1): 527–535. DOI: 10.1083/jcb.95.2.527.
- Saura M., Zaragoza C., McMillan A. et al. An antiviral mechanism of nitric oxide: inhibition of a viral protease. *Immunity.* 1999; 10 (1): 21–28. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)80003-5.
- Mokry R.L., Schumacher M.L., Hogg N., Terhune S.S. Nitric oxide circumvents virus-mediated metabolic regulation during human cytomegalovirus infection. *mBio.* 2020; 11 (6): e02630–20. DOI: 10.1128/mBio.02630-20.
- O'Leary V., Solberg M. Effect of sodium nitrite inhibition on intracellular thiol groups and on the activity of certain glycolytic enzymes in *Clostridium perfringens*. *Appl. Environ. Microbiol.* 1976; 31 (2): 208–212. DOI: 10.1128/aem.31.2.208-212.1976.
- Frawley E.R., Karlinsey J.E., Singhal A. et al. Nitric oxide disrupts zinc homeostasis in *Salmonella enterica* serovar typhimurium. *mBio.* 2018; 9 (4): e01040–18. DOI: 10.1128/mBio.01040-18.
- Keyaerts E., Vijgen L., Chen L. et al. Inhibition of SARS-coronavirus infection in vitro by S-nitroso-N-acetylpenicillamine, a nitric oxide donor compound. *Int. J. Infect. Dis.* 2004; 8 (4): 223–226. DOI: 10.1016/j.ijid.2004.04.012.
- Miller C.C., Hergott C.A., Rohan M. et al. Inhaled nitric oxide decreases the bacterial load in a rat model of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (6): 817–820. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.01.008.
- Bartley B.L., Gardner K.J., Spina S. et al. High-dose inhaled nitric oxide as adjunct therapy in cystic fibrosis targeting *Burkholderia multivorans*. *Case Rep. Pediatr.* 2020; 2020: 1536714. DOI: 10.1155/2020/1536714.
- Howlin R.P., Cathie K., Hall-Stoodley L. et al. Low-dose nitric oxide as targeted anti-biofilm adjunctive therapy to treat chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Mol. Ther.* 2017; 25 (9): 2104–2116. DOI: 10.1016/j.jymthe.2017.06.021.

27. Deppisch C., Herrmann G., Graepler-Mainka U. et al. Gaseous nitric oxide to treat antibiotic resistant bacterial and fungal lung infections in patients with cystic fibrosis: a phase I clinical study. *Infection*. 2016; 44 (4): 513–520. DOI: 10.1007/s15010-016-0879-x.
28. Bentur L., Gur M., Ashkenazi M. et al. Pilot study to test inhaled nitric oxide in cystic fibrosis patients with refractory Mycobacterium abscessus lung infection. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (2): 225–231. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.05.002.
29. Efficacy and safety of Inhaled nitric oxide (NO) in cystic fibrosis (CF) patients <https://clinicaltrials.gov/2021/NCT02498535>. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02498535>

Поступила: 26.04.24

Принята к печати: 27.05.24

Received: April 26, 2024

Accepted for publication: May, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Царева Наталья Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); заведующая лабораторией интенсивной терапии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 609-14-00; e-mail: n_tsareva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)

Natalya A. Tsareva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Head of the Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; (495) 609-14-00; e-mail: n_tsareva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)

Неклюдова Галина Васильевна — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova_gala@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

Galina V. Nekludova, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Leading Researcher, Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova_gala@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

Ярошешкий Андрей Игоревич — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: dr.intensivist@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1484-092X>)

Andrey I. Yaroshetskiy, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 395-63-93; e-mail: dr.intensivist@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1484-092X>)

Нуралиева Галия Сериковна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 843-55-96; e-mail: galia32@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4726-4906>)

Galiya S. Nuraliyeva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov, First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Laboratory of Intensive Care

and Respiratory Failure, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (926) 843-55-96; e-mail: galia32@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4726-4906>)

Куркиева Фатима Тамерлановна — ординатор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: Kurkievafatima-1999@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7616-1239>)

Fatima T. Kurkieva, Resident, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 609-14-00; e-mail: Kurkievafatima-1999@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7616-1239>)

Шмидт Анна Евгеньевна — ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: a_e_schmidt@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1314-0091>)

Anna E. Schmidt, assistant of the department of Pulmonology Department, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 609-14-00; e-mail: a_e_schmidt@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1314-0091>)

Суворова Ольга Александровна — ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: Olga.a.suvorova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9661-7213>)

Olga A. Suvorova, Assistant, Pulmonology Department, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 609-14-00; e-mail: Olga.a.suvorova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9661-7213>)

Горошков Александр Валерьевич — ординатор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: Etozhalex@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2444-6523>)

Alexandr V. Goroshkov, Resident, Pulmonology Department, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 609-14-00; e-mail: Etozhalex@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2444-6523>)

Атаман Кирилл Сергеевич — ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: kiatanaman@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0249-4238>)

Kirill S. Ataman, Assistant, Pulmonology Department, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 609-14-00; e-mail: kiataman@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0249-4238>)

Авдеев Иван Сергеевич — студент V курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: ivan.avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2070-3497>)

Ivan S. Avdeev, 5th year Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 609-14-00; e-mail: ivan.avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2070-3497>)

Мержоева Замира Магомедовна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 609-14-00; e-mail: zamira.merzhoeva@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

Zamira M. Merzhoeva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 609-14-00; e-mail: zamira.merzhoeva@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

Трушенко Наталья Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здра-

воохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Natal'ya V. Trushenko, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Scientific and Methodological Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; тел.: (495) 609-14-00; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Head of Clinical Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; tel.: (495) 609-14-00; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Участие авторов

Царева Н.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста

Неклюдова Г.В. — статистическая обработка, написание и редактирование текста

Ярошешский А.И. — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста

Нуралиева Г.С. — написание и редактирование текста

Куркиева Ф.Т., Шмидт А.Е., Суворова О.А., Трушенко Н.В. — сбор и обработка материала, написание текста

Горошков А.В., Атаман К.С., Авдеев И.С., Мержоева З.М. — сбор и обработка материала

Авдеев С.Н. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Tsareva N.A. — the concept and design of the study; collection and processing of the material; writing the text; editing the text

Nekludova G.V. — statistical processing; writing the text; editing the text

Yaroshetskiy A.I. — the concept and design of the study; writing the text; editing the text

Nuralieva G.S. — writing the text; editing the text

Kurkueva F.T., Shmidt A.E., Suvorova O.A., Trushenko N.V. — collecting and processing the material; writing the text

Goroshkov A.V., Ataman K.S., Avdeev I.S., Merzhoeva Z.M. — collection and processing of the material

Avdeev S.N. — the concept and design of the study; collection and processing of the material; writing the text; editing the text

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.