

ISSN 0869-0189

П УЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA

RUSSIAN PULMONOLOGY

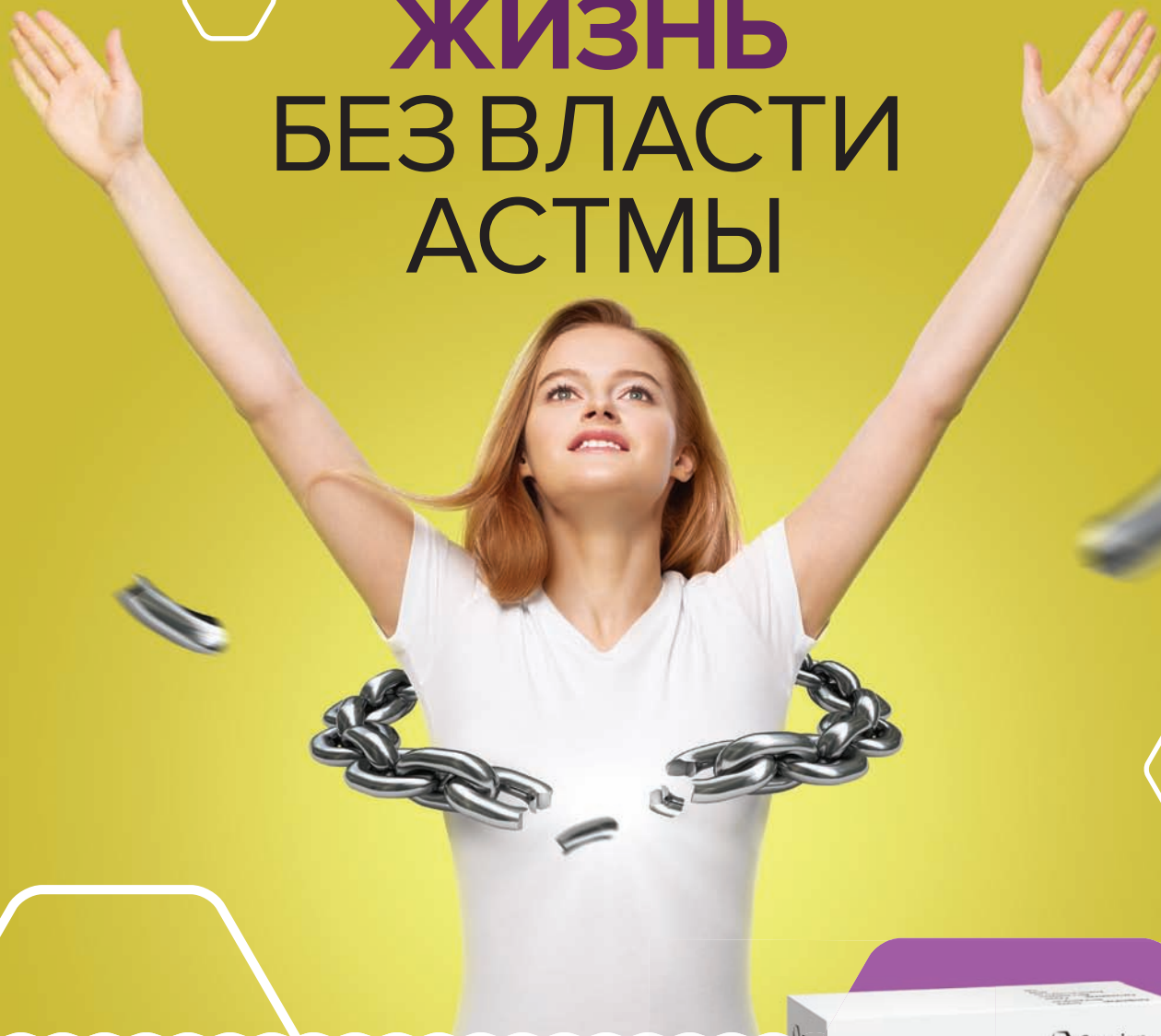
Том 31, № 6, 2021



Одышка: нейробиологические и клинические аспекты
Антибактериальная терапия COVID-19 на стационарном этапе
Секреторный иммуноглобулин А при COVID-19



ЖИЗНЬ БЕЗ ВЛАСТИ АСТМЫ



Генолар®
ОМАЛИЗУМАБ



ЛП-006487

- Единственный класс биологической терапии, рекомендованный для лечения атопической бронхиальной астмы¹⁻³
- Снижает количество и частоту обострений⁴
- Способствует отмене или снижению приема ГКС⁴

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from www.ginasthma.com (Глобальная инициатива по астме. Глобальная стратегия контроля и предотвращения астмы, 2020. Доступно на www.ginasthma.org).

2. Федеральные клинические рекомендации по бронхиальной астме. 2019. URL: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf (дата обращения 19.10.2020).

3. Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов Генолар® ЛП-006487 от 24.05.21; Ксолар® ЛСП-000082 от 21.05.21; Нукала® ЛП-004794 от 16.12.20; Синкейро® ЛП-004265 от 16.12.20; Дупликсент® ЛП-005440 от 28.05.21; Фазенра® ЛП-005492 от 26.02.21.

4. Karen M. MacDonald, Abhishek Kavati, Benjamin Ortiz, Abdulaziz Alhossan, Christopher S. Lee & Ivo Abraham (2019). Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018, Expert Review of Clinical Immunology, 15:5, 553-569. (Карен М. Макдональд, Абхишек Кавати, Бенжамин Ортиз, Абдулазиз Алхоссан, Кристофер С. Ли & Иво Абрахам (2019). Краткосрочная и долгосрочная эффективность омализумаба при тяжелой аллергической астме: систематический обзор 42 исследований, опубликованных в 2008 - 2019 годах. Экспертный обзор в клинической иммунологии. 15:5, 553 - 569).

ГКС — глюкокортикостероиды

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

ООО "Генериум-Некст", 601125, Владимирская обл., пос. Вольгинский,
ул. Заводская, стр.273. Тел. +7(495)988-47-94.

www.generium.ru

Generium
Pharmaceutical



Сергей Николаевич Авдеев – д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Завершая непростой для всех нас 2021 год, следует отметить, что за прошедший период мы научились достойно отвечать на сложные вызовы, а результаты проведенной за год работы оперативно отражались на страницах нашего журнала.

В настоящее время внимание врачей привлечено к особенностям одышки при COVID-19, при этом подчеркивается диспропорция между сенсорным восприятием дыхательного дискомфорта и степенью десатурации кислорода. Так, в передовой статье *А.Г.Чучалина* «Одышка: нейробиологические и клинические аспекты» обсуждаются достижения последних лет по применению имидж-диагностики в изучении нейрофизиологических процессов в структурах головного мозга при формировании диспноэ. Сделано заключение о том, что у русскоговорящих пациентов врачам необходимо активнее использовать вербальную характеристику одышки – т. н. «язык одышки».

Интересный материал представлен в работе *Н.А.Кароли и др.* «COVID-19 и антибактериальная терапия на стационарном этапе: кому, когда, зачем?». По данным ретроспективного анализа отобранных методом случайной выборки карт госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19 оценивались частота и характер использования антибактериальных препаратов (АБП), которые в подавляющем большинстве случаев назначались в отсутствие четких показаний. Вероятно, АБП в качестве эмпирической терапии при COVID-19 приносят минимальную пользу и связаны с непредвиденными эффектами, в т. ч. побочными, включая повышение резистентности к АБП. Показано, что наиболее информативными маркерами присоединения бактериальной инфекции у больных COVID-19 являются лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, увеличение скорости оседания эритроцитов и уровень прокальцитонина.

Безопасность и высокая эффективность комплексной сердечно-легочной медицинской реабилитации с оценкой динамики параметров кислородного метаболизма и функциональных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов, перенесших пневмонию, обусловленную COVID-19, продемонстрированы в статье *О.В.Каменской и др.* «Оценка эффективности медицинской реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, на основе изучения функциональных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем».

Целью исследования *Е.В.Удальцовой и др.* «Клиническое значение параметров капиллярного русла, вариабельности сердечного ритма, компьютерной бронхофонографии в дифференциальной диагностике заболеваний, сопровождающихся длительным кашлем у детей» явилось определение дифференциально-диагностического значения функциональных параметров капиллярного русла, внешнего дыхания и вегетативной нервной системы у детей при заболеваниях, сопровождающихся длительным (> 4 нед.) кашлем. Отмечено, что функциональные параметры микроциркуляторного русла, вегетативной нервной и дыхательной систем могут быть использованы в качестве дополнительных дифференциально-диагностических критериев и включены в алгоритмы диагностики заболеваний органов дыхания различного генеза в детском возрасте.

Обзор *Н.О.Крюковой и др.* «Секреторный иммуноглобулин А респираторной системы и COVID-19» посвящен анализу данных о значимом показателе ответа мукозального иммунитета дыхательных путей в условиях пандемии COVID-19 – секреторном IgA. Имеющиеся на сегодняшний день сведения о местном иммунном ответе слизистых оболочек дыхательных путей крайне важны для понимания патофизиологических механизмов развития заболевания, диагностики и разработки новых методов лечения и профилактики COVID-19.

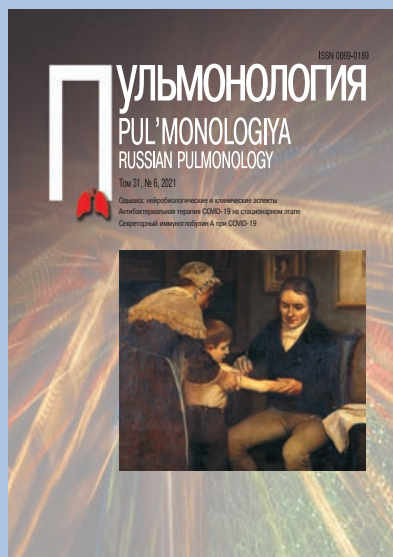
Убедительные данные о наличии многофакторного негативного влияния избыточной массы тела на аппарат дыхания получены по результатам работы *В.А.Сергеевой* «Патофизиология дыхания при ожирении». При этом сделано заключение о том, что для выработки дальнейшей стратегии ведения таких пациентов необходимо понимание патогенетических механизмов влияния ожирения на дыхательную систему.

Среди проявлений лекарственной гиперчувствительности особое место занимает реакция на лекарства, сопровождаемая эозинофилией и системными симптомами, также называемая синдромом лекарственной гиперчувствительности (DRESS/DIHS-синдром). В работе *И.В.Демко и др.* «DRESS/DIHS-синдром, индуцированный приемом сульфасалазина» представлено клиническое наблюдение за пациентом с DRESS/DIHS-синдромом, который развился после приема сульфасалазина, назначенного по поводу эрозивного проктосигмоидита. Отмечено, что для обеспечения адекватной профилактики, ранней диагностики и корректной тактики ведения указанного заболевания необходимо повышать информированность врачей разных специальностей о возможности развития такой нежелательной реакции на фоне фармакотерапии.

Дорогие авторы и читатели! Разрешите от лица редакционной коллегии сердечно поздравить Вас с наступающим Новым годом и пожелать дальнейших успехов!

Заместитель главного редактора
журнала «Пульмонология»

С.Н.Авдеев



Эрнест Борд (1920–1930)
«Доктор Дженнер проводит свою первую
вакцинацию в 1796 году».
Wellcome Library (Лондон).
Описание картины см. на с. 728.



Научно-практический журнал «Пульмонология»

Официальный печатный орган Российского
респираторного общества

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90
Основан в 1990 году. Выходит 6 раз в год
<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

Решением Президиума Высшей аттестационной
комиссии Министерства образования
и науки Российской Федерации журнал
«Пульмонология» внесен в перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертации
на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук

<http://vak.ed.gov.ru>

Журнал индексируется в системах: SCOPUS,
Российский индекс научного цитирования,
EBSCO, Embase Elsevier, Ulrich's International
Periodicals Directory, INIS Collection Search,
NLM Catalog, OCLC WorldCat, The British Library,
CrossRef, Google Scholar, NLM LokatorPlus и др.

Адрес редакции: 105077, Москва,
ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4, офис 657,
редакция журнала «Пульмонология»
тел.: (925) 744-72-98
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru>

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.

Научный редактор – Авдеев С.Н.

Редактор – Чучуева Л.В.

Компьютерная верстка – Резниченко А.С.

Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 14.12.2021

Формат 60 × 90 1/8. Печать офсетная. Тираж 2 000 экз.

Цена свободная

ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»

Отпечатано в типографии ООО «Медиа-Гранд»

152900, Ярославская обл., г. Рыбинск,

ул. Орджоникидзе, 57

© Пульмонология, 2021

Содержание

Передовая статья

Чучалин А.Г.

Одышка: нейробиологические и клинические аспекты 695

Оригинальные исследования

Кароли Н.А., Апаркина А.В., Григорьева Е.В., Магдеева Н.А., Никитина Н.М.,
Ребров А.П.

COVID-19 и антибактериальная терапия на стационарном этапе:
кому, когда, зачем? 701

Каменская О.В., Логинова И.Ю., Климова А.С., Чернявский А.М., Берген Т.А.,
Таркова А.Р., Гришин О.В., Воевода М.И., Ломиворотов В.В.

Оценка эффективности медицинской реабилитации пациентов, перенесших
COVID-19, на основе изучения функциональных возможностей
сердечно-сосудистой и дыхательной систем 710

Чесалина Я.О., Карпина Н.Л., Березовский Ю.С., Шишова С.В., Сивокосов И.В.

Сравнительная эффективность виртуальной бронхоскопии и эндобронхиальной
ультрасонографии в малоинвазивной диагностике периферических образований
легких: первый опыт. 718

Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Гатиятуллин Р.Ф., Эткина Э.И.,
Хуснутдинова Э.К.

Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов
HRH1, HRH2, HRH3, HRH4 с развитием бронхиальной астмы у детей 729

Удальцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л.

Клиническое значение параметров капиллярного русла, вариабельности сердечного
ритма, компьютерной бронхофонографии в дифференциальной диагностике
заболеваний, сопровождающихся длительным кашлем у детей. 739

Афанасьева Е.Ю., Приходько А.Г., Ильин А.В., Перельман Ю.М.

Изменения воздушности легких у больных бронхиальной астмой
с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей. 749

Шкатова Я.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Трибунцева Л.В.

Нейропептид Y как перспективный биомаркер у пациентов с бронхиальной
астмой и ожирением. 759

Мадаева И.М., Курашова Н.А., Семенова Н.В., Ухинов Э.Б., Бердина О.Н.,
Баирова Т.А., Бельских А.В., Колесникова Л.И., Колесников С.И.

Синдром обструктивного апноэ сна: ассоциация уровня сывороточного
мелатонина, повышенной дневной сонливости и интермиттирующей
ночной гипоксемии 768

Клиническая фармакология

Авдеев С.Н., Емельянов А.В., Курбачева О.М., Марусенко И.М., Новиков П.И.,
Ризаханова О.А., Шульженко Л.В.

Новая форма доставки препарата бенрализумаб (автоинжектор в виде
шприц-ручки) в клинической практике врача при терапии эозинофильной
тяжелой бронхиальной астмы: заключение Совета экспертов 776

Обзоры

Биличенко Т.Н., Шутков А.А.

Достижения пульмонологии и основные направления дальнейшего
совершенствования медицинской помощи населению Российской Федерации ... 782

Крюкова Н.О., Ракунова Е.Б., Костинов М.П., Баранова И.А., Свитич О.А.

Секреторный иммуноглобулин А респираторной системы и COVID-19 792

Агальцов М.В., Коростовцева Л.С.

Обструктивное апноэ сна и сердечно-сосудистая коморбидность:
современное разноречие в оценке эффективности влияния CPAP-терапии
на патогенетические механизмы и сердечно-сосудистые заболевания. 799

Сергеева В.А.

Патофизиология дыхания при ожирении 808

Заметки из практики

Аверьянов А.В., Перкина А.С.

Гранулематозно-лимфоцитарная интерстициальная болезнь легких
как осложнение общей вариабельной иммунной недостаточности 816

Демко И.В., Собко Е.А., Ищенко О.П., Крапошина А.Ю., Аристархова Л.В.,
Гордеева Н.В., Дейкина А.С.

DRESS/DIHS-синдром, индуцированный приемом сульфасалазина 822

Некролог

Памяти Евгения Ивановича Чазова 827

Памяти Михаила Михайловича Кириллова. 829

Contents

Editorial

Chuchalin A.G.

Dyspnea: neurobiological and clinical aspects. 695

Original studies

Karoli N.A., Aparkina A.V., Grigoryeva E.V., Magdeeva N.A., Nikitina N.M., Rebrov A.P.

COVID-19 and antibacterial therapy in the inpatient settings: to whom, when, why? 701

Kamenskaya O.V., Loginova I.Yu., Klinkova A.S., Chernyavsky A.M., Bergen T.A., Tarkova A.R., Grishin O.V., Voevoda M.I., Lomivorotov V.V.

Assessment of the effectiveness of medical rehabilitation after COVID-19 based on the functional capacity of the cardiovascular and respiratory systems 710

Chesalina Y.O., Karpina N.L., Berezovskij Y.S., Shishova S.V., Sivokozov I.V.

First assessment of comparative efficacy of virtual bronchoscopy and radial endobronchial ultrasound for minimally invasive diagnosis of peripheral pulmonary lesions 718

Savelieva O.N., Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu., Gatiyatullin R.F., Etkina E.I., Khushnutdinova E.K.

Analysis of association between histamine receptor gene *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4* polymorphisms and asthma in children. 729

Udal'tsova E.V., Melnikova I.M., Mizernitsky Yu.L.

The clinical significance of the parameters of the capillary bed, heart rate variability, and computer bronchophonography in the differential diagnosis of diseases accompanied by prolonged cough in children 739

Afanas'eva E.Yu., Prikhodko A.G., Il'in A.V., Perelman J.M.

Changes in lung inflation in asthma in patients with osmotic airway hyperresponsiveness 749

Shkatova Ya.S., Avdeev S.N., Budnevsky A.V., Tribuntseva L.V.

Neuropeptide Y as a potential biomarker in patients with asthma and obesity 759

Madaeva I.M., Kurashova N.A., Semenova N.V., Ukhinov E.B., Berdina O.N., Bairova T.A., Belskikh A.V., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I.

Obstructive sleep apnea syndrome: association of serum melatonin, increased daytime sleepiness, and intermitting night hypoxemia 768

Clinical pharmacology

Avdeev S.N., Emelyanov A.V., Kurbacheva O.M., Marusenko I.M., Novikov P.I., Rizakhanova O.A., Shulzhenko L.V.

A new delivery device for benralizumab (autoinjector, pen-injector device) in the clinical practice of treating severe eosinophilic asthma: Conclusion of the Expert Council 776

Reviews

Bilichenko T.N., Shutov A.A.

The achievements of pulmonology and the main directions of further improvement of medical care in the Russian Federation. 782

Kryukova N.O., Rakunova E.B., Kostinov M.P., Baranova I.A., Svitich O.A.

Secretory immunoglobulin A of the respiratory system and COVID-19 792

Agaltsov M.V., Korostovtseva L.S.

Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidity: modern discordance in assessing the effectiveness of CPAP-therapy against the pathogenetic mechanisms and cardiovascular diseases 799

Sergeeva V.A.

Respiratory pathophysiology in obesity 808

Clinical cases

Averyanov A.V., Perkina A.S.

Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease as a complication of common variable immunodeficiency. 816

Demko I.V., Sobko E.A., Ischenko O.P., Kraposhina, A.Yu., Aristarchova L.V., Gordeeva N.V., Deyhina A.S.

DRESS/DIHS syndrome induced by sulfasalazine 822

Obituary

Memories of Evgeniy I. Chazov 827

Memories of Mikhail M. Kirillov 829



Ernest Board (1920–1930)
Dr Jenner performing his first vaccination, 1796.

Wellcome Library (London).
Description of the picture, p. 728.



Scientific and practical journal PUL'MONOLOGIYA

The official printed publication of the Russian Respiratory Society

Certificate No.75, received September 14, 1990
Established at 1990. Publishes 6 issues annually
<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

According to a resolution of the State Commission for Academic Degrees and Titles PUL'MONOLOGIYA was entered a list of Russian reviewed scientific journals intended to issuing principal scientific results of PhD and MD dissertations

<http://vak.ed.gov.ru>

PUL'MONOLOGIYA journal is included to the SCOPUS and to the Russian Science Citation Index; Ulrich's Periodicals Directory International database; EBSCO; Embase Elsevier; Ulrich's International Periodicals Directory; INIS Collection Search; NLM Catalog; OCLC WorldCat; The British Library; CrossRef; Google Scholar; NLM LokatorPlus, etc.

The Publications Office Address

ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, office 657
Moscow, 105077, Russia
The PUL'MONOLOGIYA Editorial Office
tel.: (925) 744-72-98
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru/pulm>

Executive Editor – Tat'yana V. Parkhomenko

Science Editor – Sergey N. Avdeev

Editor – Lyudmila V. Chuchvera

Computer-aided makeup – Andrey S. Reznichenko

Art Editor – Petr P. Efremov

Passed for printing 14.12.2021

Format 60 × 90 1/8. Offset print. Circulation 2 000 copies
Price is free

LLC Scientific and practical journal "Pul'monologiya"

Printed at the printing house of "Media-Grand" LLC

ul. Ordzhonikidze 57, Rybinsk,

Yaroslavl region, 152900, Russia

©Pulmonology, 2021

Редакционная коллегия

Главный редактор – Чучалин Александр Григорьевич,

д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова, председатель правления Российского респираторного общества (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора – Авдеев Сергей Николаевич,

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой пульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА, главный внештатный пульмонолог Минздрава России (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора – Дидковский Николай Антонович,

д. м. н., профессор, зав. лабораторией клинической иммунологии Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины ФМБА, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Ответственный секретарь – Солдатов Дмитрий Германович,

к. м. н., доцент, генеральный директор ООО «Научно-практический журнал «Пульмонология» (Москва, Россия)

Члены редакционной коллегии

Айсанов Заурбек Рамазанович, д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова (Москва, Россия)

Валипур Аршанг, доктор медицины, профессор, стипендиат Американского колледжа торакальных врачей, доцент кафедры респираторной медицины и медицины критических состояний, Институт ХОБЛ и респираторной эпидемиологии им. Людвиг Больцмана (Вена, Австрия)

Васильева Ирина Анатольевна, д. м. н., профессор, зав. отделом фтизиатрии Центрального НИИ туберкулеза, главный внештатный фтизиатр Минздрава России (Москва, Россия)

Васильева Ольга Сергеевна, д. м. н., профессор, зав. лабораторией экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний НИИ пульмонологии ФМБА (Москва, Россия)

Визель Александр Андреевич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета, член Российского и Европейского респираторных обществ, Научного медицинского общества фтизиатров и Всемирной ассоциации по саркоидозу (WASOG), главный внештатный специалист-эксперт пульмонолог Минздрава Республики Татарстан, заслуженный врач Республики Татарстан (Казань, Республика Татарстан, Россия)

Геппе Наталья Анатольевна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Гушин Игорь Сергеевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии Государственного научного центра «Институт иммунологии ФМБА», вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, председатель проблемной комиссии «Аллергология и клиническая иммунология» РАН, член Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, член Европейского общества по исследованию гистамина, эксперт научно-технической сферы НИИ – Республиканский исследовательский научно-консультационный центр экспертизы (Москва, Россия)

Дворецкий Леонид Иванович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Демко Ирина Владимировна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого, зав. легочно-аллергологическим центром Краевой клинической больницы (Красноярск, Россия)

Зайцева Ольга Витальевна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И.Евдокимова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Editorial board

Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin,

Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Science Academy, Head of department of Hospital Internal Medicine. Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor – Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical Immunology, Federal Research Institute of Physico-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Associate Editor – Dmitriy G. Soldatov, Candidate of Medicine, Assistant Professor, General Director of LLC PULMONOLOGIYA scientific journal (Moscow, Russia)

Editorial Members

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Arschang Valipour, Doctor of Medicine, FCCP, Associate Professor, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ludwig-Boltzmann-Institute for COPD and Respiratory Epidemiology (Vienna, Austria)

Irina A. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Phthisiology, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Chief Phthisiatrician, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Ol'ga S. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Environmental and Occupational Pulmonary Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

Aleksandr A. Vigel', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthisiatricians, World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), Chief Expert Pulmonologist of Healthcare Ministry of Tatarstan Republic, Honored Physician of Tatarstan Republic (Kazan, Tatarstan Republic, Russia)

Natal'ya A. Geppe, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatric Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Igor S. Gushchin, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Division of Allergology and Clinical Immunology, Federal Academic Center "Immunology Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; Vice-President of Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; Chairman of Task Force on Allergy and Clinical Immunology, Russian Science Academy; a member of European Academy of Allergy and Clinical Immunology; a member of European Histamine Research Society; a Scientific and Technical Expert of Research institute and Republic Research Referral Center of Expertise (Moscow, Russia)

Leonid I. Dvoretzkiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No.2 of Hospital Internal Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No.2 of Internal Medicine and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Center of Pulmonology and Allergology; Krasnoyarsk Territorial Clinical Hospital (Krasnoyarsk, Russia)

Ol'ga V. Zaytseva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatrics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Игнатова Галина Львовна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск, Россия)

Илькович Михаил Михайлович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии факультета последиplomного образования Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова, директор клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких имени академика И.П.Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Козлов Роман Сергеевич, д. м. н., член-корр. РАН, профессор, ректор Смоленского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России, руководитель Сотрудничающего центра ВОЗ по укреплению потенциала в сфере надзора и исследования антимикробной резистентности (Смоленск, Россия)

Котляров Петр Михайлович, д. м. н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Российского научного центра рентгенорадиологии, член президиума Московского общества медицинских радиологов, Российской ассоциации радиологов, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Маглакелидзе Тамаз, д. м. н., профессор Тбилисского государственного университета имени И.Джавахишвили, заведующий департаментом пульмонологии центра неотложной кардиологии имени академика Г.Чапидзе, президент Грузинской респираторной ассоциации, главный пульмонолог Тбилиси, член группы по планированию и национальный координатор Всемирного Альянса по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями в Грузии (Тбилиси, Грузия)

Миравилтс Марк, доктор медицины, профессор, отделение пульмонологии, больница Университета Vall d'Hebron (Барселона), директор группы клинических рекомендаций Европейского респираторного общества (Барселона, Автономная область Каталония, Испания)

Невзорова Вера Афанасьевна, д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики Тихоокеанского государственного медицинского университета, главный внештатный терапевт-пульмонолог Дальневосточного федерального округа (Владивосток, Россия)

Овчаренко Светлана Ивановна, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, член правления Российского респираторного общества, член Европейского респираторного общества (Москва, Россия)

Поппер Гельмут, доктор медицины, профессор, Грацкий медицинский университет, отделение патологии (Грац, Австрия)

Синопальников Александр Игоревич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, вице-президент МАКМАХ, заслуженный врач России, член исполкома Российского респираторного общества (Москва, Россия)

Соодаева Светлана Келдибековна, д. м. н., зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики НИИ пульмонологии ФМБА, профессор кафедры патологии человека факультета послевузовского профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Сооронбаев Талантбек Маратбекович, д. м. н., профессор, зав. отделением пульмонологии и аллергологии Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, научный руководитель лаборатории медицины сна медцентра Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева, президент Кыргызского торакального общества, главный научный координатор Евро-Азиатского респираторного общества, главный внештатный пульмонолог Минздрава, руководитель экспертного центра заболеваний сосудов легких (PVR) (Бишкек, Кыргызстан)

Стручков Петр Владимирович, д. м. н., профессор, зав. отделением функциональной диагностики Клинической больницы № 85 ФМБА, зав. кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики Института повышения квалификации ФМБА (Москва, Россия)

Тарабрин Евгений Александрович, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии НИИ скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный специалист – торакальный хирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

Mikhail M. Il'kovich, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; Director of Clinic, Academician I.P.Pavlov Research Institute of Interstitial and Orphan Diseases (Saint-Petersburg, Russia)

Roman S. Kozlov, Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Professor, President of Smolensk State Medical University, Chief Specialist on Clinical Microbiology and Antimicrobial Resistance, Healthcare Ministry of Russia, Head of WHO Collaborating Centre for Capacity Building on Antimicrobial Resistance Surveillance and Research (Smolensk, Russia)

Petr M. Kotlyarov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Academic Radiology Center; member of the Presidium of Moscow Society of Medical Radiologists, Russian Association of Radiologists, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Tamaz Maglakelidze, Doctor of Medicine, Professor, I.Javakhishvili State University (Tbilisi, Georgia), Head of Department of Pulmonology academician G.Chapidze Emergency Cardiology Center, President of Respiratory Association of Georgia, Chief Pulmonologist of Tbilisi; GARD Planning Group GARD Country Coordinator of Georgia WHO GARD Region Planning Group, Europe Focal point (Tbilisi, Georgia)

Marc Miravittles, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona); ERS Guidelines Director (Barcelona, Catalonia, Spain)

Vera A. Nevzorova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Institute of Therapy and Instrumental Diagnosis, Pacific State Medical University, Chief Therapist and Pulmonologist, Far Eastern Federal District (Vladivostok, Russia)

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor at Department of General Internal Medicine No.1, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Helmut H. Popper, Doctor of Medicine, Professor, Research Unit for Molecular Lung and Pleura Pathology, Institute of Pathology, Medical University Graz (Graz, Austria)

Aleksandr I. Sinopal'nikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Russian State Academy of Continued Medical Education; Vice-President of Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; Honored Physician of Russia; a member of Executive Committee of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

Svetlana K. Soodaeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Human Pathology, Faculty of Postgraduate Physician Training, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Talantbek M. Sooronbaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pulmonology and Allergology, Academician Mirsaid Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy, Academic Advisor of Laboratory of Sleep Medicine, Medical Center of I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy; President of Kyrgyz Thoracic Society, Chief Research Chief Coordinator of European-Asian Respiratory Society; Chief Pulmonologist of Healthcare Ministry of Kyrgyzstan; Head of Expert Division of Pulmonary Vascular Diseases (Bishkek, Kyrgyzstan)

Petr V. Struchkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Functional Diagnostics, Clinical Hospital No.85, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy A. Tarabrin, Doctor of Medicine, the Leading Researcher of Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care; Chief Thoracic Surgeon of Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Чернеховская Наталья Евгеньевна, д. м. н., профессор кафедры эндоскопии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Черняев Андрей Львович, д. м. н., профессор, зав. отделом патологии НИИ пульмонологии ФМБА, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Шмелев Евгений Иванович, д. м. н., профессор, руководитель отдела гранулематозных болезней легких Центрального НИИ туберкулеза, руководитель пульмонологической службы Городской поликлиники № 11 Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

Редакционный совет

Диркесманн Райнер, доктор медицины, профессор, Университет Эберхарда и Карла (Тюбинген, Германия)

Кириллов Михаил Михайлович, д. м. н., профессор, почетный член отделения фундаментальных клинично-биологических исследований имени Лейбница Европейской академии естественных наук, действительный член Медико-технической академии России и Военной академии России, заслуженный врач России (Саратов, Россия)

Лещенко Игорь Викторович, д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии Уральского государственного медицинского университета, главный пульмонолог Минздрава Свердловской области и Управления здравоохранения Екатеринбурга, заслуженный врач России (Екатеринбург, Россия)

Массард Жильбер, доктор медицины, профессор, Клинический центр, отделение торакальной хирургии (Страсбург, Франция)

Масуев Кубатай Аскандарович, д. м. н., профессор, проректор по научной работе Дагестанского государственного медицинского университета (Махачкала, Республика Дагестан, Россия)

Перельман Юлий Михайлович, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зам. директора по научной работе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (Благовещенск, Россия)

Суханова Галина Ивановна, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фтизиопульмонологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (Владивосток, Россия)

Трофимов Василий Иванович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Трубников Георгий Викторович, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии Алтайского государственного медицинского университета, действительный член (академик) Международной академии по экологии и безопасной жизнедеятельности, заслуженный деятель науки России (Алтайский край, Барнаул, Россия)

Шапорова Наталия Леонидовна, д. м. н., профессор, главный внештатный специалист по общей врачебной практике (семейной медицине) Ленинградской области, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Шойхет Яков Нахманович, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И.Неймарка Алтайского государственного медицинского университета (Алтайский край, Барнаул, Россия)

Natal'ya E. Chernekhovskaya, Doctor of Medicine, Professor, Department of Endoscopy, Russian State Academy of Continued Medical Education, (Moscow, Russia)

Andrey L. Chernyaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pathology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Lung Granulomatous Diseases, Central Research Institute of Tuberculosis; Head of Pulmonology Service, City Outpatient Clinic No.11, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Editorial Council

Rainer Dierkesmann, Doctor of Medicine, Professor, Eberhard Karls University (Tübingen, Germany)

Mikhail M. Kirillov, Doctor of Medicine, Honored Member of G.Leibniz Department for Basic Clinical and Biological Research, European Academy of Natural Science; Full Member of Medico-Engineering Academy of Russia, Full Member of Military Academy of Russia, Honored Physician of Russia (Saratov, Russia)

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, Ural State Medical University, Chief Pulmonologist of Sverdlovsk region and Ekaterinburg, Honored Physician of Russia (Ekaterinburg, Russia)

Gilbert Massard, Doctor of Medicine, Professor, Clinical Center, Department of Thoracic Surgery (Strasbourg, France)

Kubatay A. Masuev, Doctor of Medicine, Professor, Vice-rector for Academic Affairs, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Dagestan Republic, Russia)

Yuliy M. Perel'man, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Science, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology (Blagoveshchensk, Russia)

Galina I. Sukhanova, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine with the Course of Phthysiology and Pulmonology, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russia)

Vasiliy I. Trofimov, Doctor of Medicine, Professor, Head of M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Georgiy V. Trubnikov, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine, Altay State Medical University, Full Member (Academician) of International Academy for Ecology and Life Protection Science, Honored Master of Sciences of Russia (Altay krai, Barnaul, Russia)

Nataliya L. Shapороva, Doctor of Medicine, Professor, Chief General Practitioner (Family Physician) of Leningrad region, Head of Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Yakov N. Shoykhet, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Science Academy, Head of I.I.Neymark Department of General Surgery, Altay State Medical University (Altay krai, Barnaul, Russia)

Одышка: нейробиологические и клинические аспекты

А.Г. Чучалин

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Данная статья является продолжением серии работ, посвященных проблеме одышки. **Целью** представленной публикации явился анализ результатов исследований, проведенных специалистами Российского респираторного общества в течение последних 15 лет, а также основных положений руководства D.A. Mahler, D.E. O'Donnell «Dyspnea, Mechanisms, Measurement and Management» (Third Edition). Значительное внимание уделено достижениям последних лет по применению имидж-диагностики в изучении нейрофизиологических процессов в структурах головного мозга, возникающих в процессе формирования диспноэ. Для клинической практики важным аспектом этого цикла работ явилось формирование доменов диспноэ и измерительных инструментов при оценке степени его тяжести. **Результаты.** По данным клинической практики по изучению диспноэ продемонстрирована высокая степень гетерогенности его картины, что необходимо учитывать при ведении каждого конкретного больного. Обсуждается также диагностический алгоритм при длительном наблюдении за больными с синдромом диспноэ. Внимание врачей привлечено к особенностям диспноэ у лиц, которые переносят COVID-19, при этом подчеркивается диспропорция между сенсорным восприятием дыхательного дискомфорта и степенью десатурации кислорода. **Заключение.** Сделано заключение о том, что в русскоговорящей среде пациентов врачам необходимо активно использовать «язык одышки» — вербальную характеристику одышки.

Ключевые слова: диспноэ, одышка, нейрофизиологические процессы, тревожно-депрессивное состояние, десатурация кислорода.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Финансирование. Выполнение работы и написание статьи не имели финансовой или спонсорской поддержки.

Для цитирования: Чучалин А.Г. Одышка: нейробиологические и клинические аспекты. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 695–700. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-695-700

Dyspnea: neurobiological and clinical aspects

Alexander G. Chuchalin

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

The aim. The presented material reflects the results of studies by Russian specialists conducted under the auspices of the Russian Respiratory Society over the past 15 years. The article also includes the main provisions set out in the III Guidelines for dyspnea. A significant part of the manual is devoted to the recent achievements in studying neurophysiological processes in the brain structures during the development of dyspnea. These achievements were driven by image-diagnosis methods. An important aspect of this series of works for the clinical practice was identifying dyspnea domains and developing the instruments to assess severity. **Results.** Analysis of the data on dyspnea from the clinical practice showed a highly heterogeneous clinical picture, which must be taken into account in the management of individual patients. A diagnostic algorithm for long-term follow-up of patients with dyspnea syndrome is also discussed. The attention of doctors is drawn to the features of dyspnea during COVID-19; the disproportion between the sensory perception of respiratory discomfort and the degree of oxygen desaturation is emphasized. **Conclusion.** It was concluded that in the Russian-speaking environment of patients, doctors should actively use a verbal characteristic of dyspnea — the “language of dyspnea”.

Key words: dyspnea, shortness of breath, neurophysiological processes, anxiety-depressive state, oxygen desaturation.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest related to this study.

Funding. This research and manuscript were not supported by any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors and were not sponsored.

For citation: Chuchalin A.G. Dyspnea: neurobiological and clinical aspects. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 695–700 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-695-700

Данная статья является продолжением серии работ, посвященных проблеме одышки, выполненных в последние 15 лет, в т. ч. специалистами Российского респираторного общества (РРО).

Одной из причин, побудивших автора к написанию данной статьи, явилась публикация Международного руководства по одышке под редакцией известных исследователей в области клинической физиологии D.A. Mahler и D.E. O'Donnell [1], основные положения которого русифицированы также при непосредственном участии А.Г. Чучалина. Еще одна причина связана

с пандемией COVID-19. За этот период у врачей, обративших внимание на диспропорцию между показателями десатурации кислорода и степенью выраженности одышки, накоплен немалый опыт.

Боль, тревожно-депрессивное состояние и одышка являются наиболее частыми жалобами, при которых больные обращаются за помощью к врачу. В 1980–90-е гг. исследовались механизмы боли, при этом основу методологического подхода составляли описание больными вербального образа боли, клиническая оценка врачами симптоматики боли,

лингвистический анализ и построение с помощью математического аппарата доменов «языка боли» (Simon P.M. et al., 1990) [2]. Этот проект оказался достаточно успешным; свидетельством тому является открытие центров по борьбе с болью, накопленный опыт экстраполировался на изучение механизмов одышки и ее проявления при различных заболеваниях.

Приоритет Н.А. Миславского в описании дыхательного центра и патофизиологических основ одышки, известных на тот период, отмечен в статье А.Г. Чучалина (2005) [3]. Клиническая картина и вербальная характеристика одышки в популяции российских пациентов представлены по результатам исследования Н.В. Трушенко и соавт. (2011) [4]. Значительный вклад в разработку концепции развития одышки внесен В.Н. Абросимовым (1989, 2005) [5, 6].

В практической медицине укоренилось мнение о неблагоприятном прогнозе исхода хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) при развитии диспноэ [7]. Аналогичный вывод сделан А. Abidov et al. (2005) [8] по данным наблюдения за больными с хронической сердечной недостаточностью.

Дыхание в физиологических условиях является произвольным актом человеческого организма. Дыхательный цикл осуществляется за счет автоматической команды группы нейронов ствола головного мозга, контролирующей сокращение и расслабление дыхательных мышц. Активность дыхательных мышц находится под влиянием сенсорных рецепторов, которые формируют нейросигналы и передают их по афферентным путям в моторную область центральной нервной системы (ЦНС). Нейробиологические процессы обеспечивают адекватный уровень вентиляции, что, в свою очередь, необходимо для достижения физиологического уровня транспорта кислорода, элиминации углекислого газа и поддержания кислотно-щелочного баланса. Дыхательный цикл может регулироваться также волевым усилием (задержка дыхания, форсированный выдох и другие дыхательные маневры). Эти процессы регулируются моторной и премоторной областью ЦНС. Дыхательный дискомфорт связан с функциональной активностью сенсорных рецепторов, которые по афферентным путям передают информацию, процессинг которой происходит в лимбической и паралимбической структурах головного мозга. Афферентный путь передачи сигналов с сенсорных рецепторов формирует эмоциональную окраску дыхательного цикла (дискомфорт при дыхании, тревога, депрессия и др.).

Что касается современной трактовки одышки, то здесь прежде всего следует рассмотреть состояние сенсорных рецепторов и роль следующих факторов, стимулирующих их функцию:

- кожные рецепторы тройничного нерва (поток воздуха в лицо человека);
- гипоксемия (хеморецепторы аорты и сонной артерии);
- гиперкапния (медуллярные рецепторы);
- ацидоз (медуллярные рецепторы);
- инфляция легких — медленные адаптационные рецепторы растяжения;

- раздражающие субстанции (капсаицин, брадикинин, гиперосмолярный раствор хлористого натрия, табачный дым, аллергены, озон, холодный и сухой воздух);
- легочные С-фибриллы (отек легких);
- изменения длины дыхательных мышц — веретенообразные волокна, связывающие наружные и внутренние межреберные мышцы;
- металлорецепторы дыхательных мышц (метаболическая активность);
- лимбическая система — эмоциональный стресс (паника, страх).

Таким образом, под термином «одышка» понимается болезненное сенсорное восприятие больным человеком дыхательного дискомфорта, а при современной трактовке одышки рассматриваются преимущественно сенсорные механизмы ее развития, которые формируют процесс перцепции. С нейробиологических позиций это процесс представляет собой нарушение интеграции в лимбической и паралимбической структурах головного мозга, что проявляется в дисфункции процессинга (формирование болезненного дискомфорта при дыхании). При этом выделяются следующие домены:

- 1-й определяется как сенсорный в случае, когда пациенты жалуются на болезненный дыхательный дискомфорт и усиленную работу при дыхании. ЦНС сигнализирует о необходимости разгрузить работу дыхания. Одышка — это всегда сигнал тревоги для больного человека;
- 2-й домен связан с ощущением сдавления в грудной клетке. Как правило, такую жалобу сообщают больные бронхиальной астмой (БА) и ХОБЛ. Возникновение данной жалобы связано с нарушением вентиляционной функции легких по обструктивному типу;
- 3-й домен отражает снижение физической активности и значительное изменение качества жизни; больным сложно задержать дыхание, нарушена последовательность дыхательного цикла, особенно той части, когда вдох переходит в фазу выдоха («язык одышки» [4]).

В медицинской литературе чаще используется термин «диспноэ» (*dyspnea* — *dys*, *disorder*; *pnea* — *breathing*). В русскоговорящей медицинской среде чаще используется понятие «одышка», которое следует рассматривать как равнозначное термину «диспноэ». С 1999 г. сохраняется следующее определение диспноэ, изложенное специальной группой экспертов Американского торакального общества: «*A subjective experience of breathing discomfort that consists of qualitative distinct sensation that vary in intensity*», что в смысловом переводе на русский язык означает следующее: «Одышку следует рассматривать как дыхательный дискомфорт, который имеет разные чувственные ощущения и разную степень выраженности». Классическим примером может служить демонстрация одышки у больного, страдающего эмфиземой легких (эмфизематозный фенотип ХОБЛ). Таких больных в литературе прошлых лет называли «розовыми пыхельщиками» (*pink puffer*) — у них от-

мечается кахексия, высоко поднят верхний плечевой пояс, грудная клетка бочкообразной формы, кожные покровы с розовым оттенком, губы кисейно собраны в трубочку, однако нарушения сатурации кислородом (SaO_2) отсутствуют.

В противоположность «розовым пыхельщикам» фенотип «синий отечник» (*blue edematous*) характеризуется разлитым диффузным цианозом, как правило, избыточной массой тела; больные жалуются на продуктивный кашель, но крайне редко сообщают об одышке, в отличие от фенотипа «розовые пыхельщики». Однако измерение SaO_2 свидетельствует о нарушении его транспорта (десатурация). При фенотипе «синий отечник» отмечается раннее развитие легочного сердца и его декомпенсация. На рисунке изображены больные с ХОБЛ эмфизематозного и бронхитического фенотипов.

Этот пример важен для лучшего понимания клинического инструмента, при помощи которого можно охарактеризовать основные домены одышки. В практическом отношении важно дать разъяснение по терминам «одышка» и «дыхательная недостаточность». Эта проблема особенно обострилась при развитии пандемии COVID-19. Под термином «дыхательная недостаточность» подразумевается нарушение газообменной функции легких, при этом выделяются 2 формы дыхательной недостаточности — гипоксемическая и гиперкапническая.

При дыхательной недостаточности нарушаются транспорт кислорода или процесс элиминации углекислоты, отмечаются также совокупность указанных нарушений у одного больного.

Основными научными направлениями при изучении природы одышки следует признать следующие:

- нейрофизиологические механизмы одышки;
- исследование различных доменов одышки;
- целевые методы лечения (обструкция, газообмен, тревога);
- активный поиск инновационных методов лечения;

- поиск клинических инструментов в оценке степени тяжести и доменов одышки;
- место опиоидов в лечении одышки;
- нейромодуляция и перцепция;
- психологические проблемы (депрессия, паника, тревога).

Таким образом, при рассмотрении современной концепции одышки для ослабления социального бремени этого болезненного проявления требуется консолидация результатов научных исследований.

Существенный прорыв произошел при появлении имидж-диагностики. *C.E. Karleyton* и *R.B. Benzett* (2014) проведена нейровизуализация структур головного мозга при таких состояниях, как гипоксемия и гиперкапния [9]. Исследования проводились при участии добровольцев. Современные методы нейровизуализации структур мозга построены на использовании позитронно-эмиссионной томографии, функциональной магнитно-резонансной томографии и их комбинации. Благодаря использованию комбинированных методов лечения установлено, что в формировании синдрома одышки участвуют дорсолатеральный префронтальный кортекс, передний кортекс, инсула, миндалевидное тело. В процесс включается также лимбическая область, с участием которой связано формирование таких проявлений, как депрессия, страх, паника.

Особенности клинической картины одышки разнообразны. На ее проявления оказывают влияние такие факторы, как возраст, половая принадлежность, основное заболевание, методы лечения, психологический профиль пациента, социальные условия, метаболический статус. Так, *J.A. Guenette* и *D. Jensen* сообщается о том, что с возрастом число лиц, которые жалуются на одышку, возрастает, она наблюдается более чем у $1/3$ обследуемых [10]. В женской популяции одышка встречается чаще, чем в мужской. Причинами возникновения данного синдрома являются сниженная функциональная способность легочной ткани,

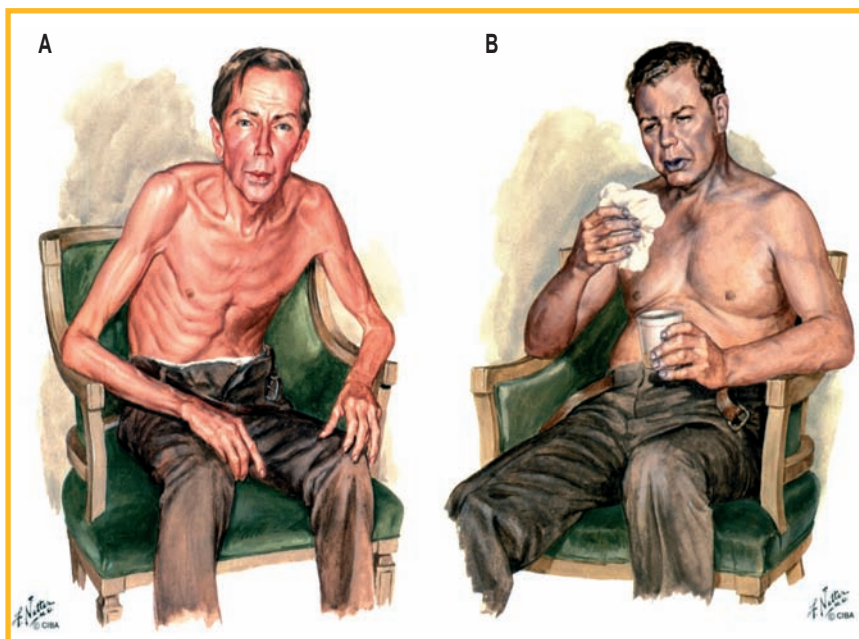


Рисунок. Клинические фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких: А — эмфизематозный («розовый пыхельщик»); В — бронхитический («синий отечник»)
Figure. Clinical phenotypes of patients with chronic obstructive pulmonary disease: A, emphysematous (“pink puffer”); B, bronchitic (“blue edematous”)

саркопения дыхательных мышц, оссификация хрящевой ткани, ригидность грудной клетки, сниженная толерантность к физическим нагрузкам. Необходимо также учитывать фон хронических заболеваний легких и сердечно-сосудистой системы у пожилых, их склонность к воспалительным заболеваниям. Таким образом, одышка часто является облигатным симптомокомплексом у пожилых людей, а ее природа, как правило, разнообразна.

Одышка является актуальной проблемой у беременных, особенно остро она проявляется к III триместру. Так, по данным *D.Jensen* и *D.E.O'Donnell*, в период беременности на одышку жалуются 75–85 % женщин [11]. При этом важна оценка кислородного статуса и его влияния на плод. Гипоксемическое состояние оказывает отрицательное влияние на развитие плода, сопровождается дегенеративными изменениями со стороны плаценты. По результатам исследований ночного апноэ у беременных выявлены существенные изменения структуры сна и фиксация ночной гипоксемии. Таким образом, функциональные параметры дыхательной функции беременных актуальны не только у здоровых, их острота резко возрастает при БА, муковисцидозе и других хронических заболеваниях.

Ожирение является фактором риска многих метаболических заболеваний – сахарного диабета, артериальной гипертензии, БА и т. п. Около 70 % лиц, индекс массы тела у которых превышает $30 \text{ кг} / \text{м}^2$, жалуются на одышку при минимальной физической нагрузке. Механизм развития диспноэ у лиц указанной категории связан с характером изменения легочных объемов при вентилиации. Высокое состояние купола диафрагмы из-за скопления жировой ткани в брюшной полости при висцеральном типе ожирения приводит к снижению вентилиационно-перфузионного взаимоотношения, что способствует развитию гипоксемии, которая особенно проявляется при физическом усилии. При ожирении характерно также снижение дыхательного объема, минутной вентилиации легких и других параметров внешнего дыхания. Особый фенотип одышки формируется при сочетании ожирения, БА и ХОБЛ, тромбоэмболии легочной артерии и других заболеваниях сердца и легких.

Одышка при ХОБЛ является не только патогномичным симптомокомплексом, но и прогностически неблагоприятным признаком. Канадским физиологом *N.Jones* (2011) одышка определена как «... имбаланс между запросом дыхания и способностью достичь разрешения этого запроса» [12]. Также одышка у больных ХОБЛ чаще всего характеризуется как дыхательный дискомфорт, при котором доминируют ощущения нехватки воздуха или невозможности вдохнуть полной грудью. Эти субъективные ощущения порой не коррелируют с показателями десатурации.

Реабилитационные программы, направленные на восстановление физической активности или ее повышение, позволяют больному освободиться от тягостного ощущения одышки. Необходимо отметить, что модулирующий характер бронходилатационной терапии оказывает существенное влияние на клини-

ческие проявления одышки. В последние годы разработке новых подходов к реабилитации больных этой категории с применением немедикаментозных методов лечения уделяется достаточно внимания.

БА, как и ХОБЛ – наиболее распространенные заболевания, при которых ведущей жалобой является одышка. Однако одышка при БА качественно отличается от таковой при ХОБЛ. При БА «язык одышки» имеет яркоокрашенную эмоциональную характеристику. Как больной человек ощущает свое дыхание, как он описывает эти ощущения, как врач их интерпретирует – всегда остается тайной врача и пациента, однако при этом значительное внимание уделяется чувству сдавления в грудной клетке. Такие жалобы рассматриваются как прогностически неблагоприятные и указывают на плохой контроль над течением болезни. Жизнеугрожающими признаками при БА является сниженная перцепция с появлением чувства сдавления в грудной клетке. Перечисленные признаки, являясь выраженными обструктивными нарушениями вентилиационной функции легких, свидетельствуют об определенном фенотипе БА, при котором наблюдается тяжелое течение болезни. Успех борьбы у таких больных с синдромом одышки обеспечивается при динамическом исследовании функции дыхания или таких суррогатных показателей, как пиковая скорость выдоха.

Для такой многочисленной и гетерогенной по своей природе группы, как рестриктивные заболевания легких, также характерен синдром диспноэ. Одной из особенностей у больных этой когорты является развитие диспноэ в период физического усилия (движение, ходьба). Из-за одышки толерантность к физической нагрузке резко снижена. При исследовании функции внешнего дыхания обращает на себя внимание снижение жизненной емкости легких и нарушение диффузионной способности легочной ткани. При рестриктивных заболеваниях дыхательный дискомфорт у больных связан с чувством напряженной работы при дыхании и нехватки воздуха.

Диспноэ как проблема внутренней медицины вновь привлекла к себе внимание в связи с эпидемией COVID-19, при этом внимание акцентируется на несоответствии уровня десатурации кислорода и жалоб на одышку. При низких показателях десатурации ($\leq 70 \%$ в некоторых случаях) больные не предъявляли жалоб на одышку. Этот феномен описан как *silent hypoxemia*. Природа этого феномена связана с высокой плотностью периферических хеморецепторов ангиотензинпревращающего фермента-2, которые являются биологической мишенью для SARS-CoV-2. Гипоксемия, с которой связан ряд неврологических, кардиологических и респираторных симптомов, привлекла внимание также при изучении постковидного синдрома.

Перед современными врачами стоят вопросы: как измерить одышку, на какие параметры при этом следует ориентироваться? При составлении диагностической программы рекомендуется использовать домены одышки, которые обсуждались выше. Целью врачебного осмотра и обследования является пони-

мание природы переживаемого больным состоянием, при этом врачу необходимо исходить из того факта, что одышка — это сенситивное восприятие больным человеком дыхательного дискомфорта. Ориентируясь на «язык одышки», прежде всего следует построить диагностическую программу по 3 доменам — сенсорная перцепция, эмоциональный дистресс и качество жизни:

- *Домен сенсорной перцепции* включает оценку интенсивности болезненных проявлений и качества сенсорных ощущений. Для ответа на эти вопросы используется аналоговая шкала Борга или ее эквиваленты с учетом характеристик «языка одышки».
- *Домен эмоционального дистресса* характеризуется такими проявлениями, как неудовлетворительное дыхание, дистресс, беспокойство, эмоциональный ответ. Измерительными инструментами этого домена являются аналоговая шкала, шкала многомерного профиля одышки (*Multidimensional Dyspnea Profile*).
- *Домен качества жизни*. Устанавливаются уровни физической активности и инвалидизации больного вследствие его заболевания, функционального снижения повседневной активности, а также общее состояние здоровья. Основным инструментом при оценке данного домена является Респираторный опросник клиники святого Георгия (*St. George Respiratory Questionnaire*).

В диагностическую программу включены также лабораторные и инструментальные методы обследования, при этом важную роль играют данные о состоянии кислородного статуса у человека с жалобами на одышку. Рекомендуются исследовать показатели парциального давления кислорода и углекислого газа, при невозможности этого исследования ориентируются на суррогатный показатель — уровень насыщения кислородом артериальной крови.

Функциональные методы исследования относятся к числу облигатных. Чтобы понять природу одышки, необходимо провести исследование вентиляционной и диффузионной способности легочной ткани.

Гемодинамические параметры исследуются с помощью эхокардиографии, при которой решается целый ряд важных диагностических задач, например, у больных с одышкой и признаками легочной гипертензии, острым и хроническим легочным сердцем. Особое место уделяется пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Причинами развития синдрома одышки могут стать анемия, полицитемия и многие другие патологические состояния, поэтому в диагностическую программу необходимо включить рутинные методы исследования — общий анализ крови, печеночные пробы и т. п.

Особая тема, обсуждаемая в последнее время, связана с оценкой синдрома одышки при хроническом ее состоянии. Диспноэ развивается при самых разных заболеваниях, при этом по результатам мониторинга основных доменов решаются такие важные вопросы, как качество медикаментозной терапии и реабилитационных программ. Важная роль отводится

вопросникам, однако среди них не так много научно обоснованных, эффективных и широко используемых в клинической практике. Наиболее часто применяются аналоговая шкала Борга и валидизированная в русскоязычной версии Модифицированная шкала одышки (*Modified Medical Research Council*). При оценке синдрома одышки с помощью физиологических маркеров может быть использован тест по исследованию пиковой скорости выдоха, что особенно важно при обструктивных заболеваниях легких. Доступны также диагностические тесты, к которым следует отнести исследование SaO_2 , что особенно эффективно при определении этого показателя по данным 6-минутного шагового теста.

Итак, при ведении больных с синдромом одышки необходимо составить индивидуальный план оценки эффективности не только медикаментозной терапии, но и реабилитационных программ. При современной трактовке природы одышки врачам следует ориентироваться на выделение тех доменов или их совокупности, которые позволяют индивидуализировать весь комплекс проводимых мероприятий.

Заключение

Представлен материал по проблеме синдрома диспноэ, в содержательной части которого отражены данные работ специалистов, выполненных под эгидой РРО в последние 15 лет, приведены также данные о новейших достижениях в этой области.

Продemonстрировано, что наибольший прогресс при этом достигнут в области нейрофизиологии диспноэ и имидж-визуализации. Благодаря новым данным расширены клинические представления о сенсорной природе одышки, механизмах перцепции, сформированы основные домены ее проявления. В клинической практике при оценке степени тяжести диспноэ стали использоваться измерительные инструменты и прогнозироваться жизнеугрожающие формы одышки. Также сформированы новые подходы к составлению диагностических программ при длительном наблюдении за больными, предназначенные для оценки эффективности проводимой терапии и реабилитационных программ. В настоящее время активно исследуются различные формы одышки и методы их лечения в зависимости от фонового заболевания. Сделано заключение о том, что в русскоговорящей среде пациентов врачам необходимо активно использовать «язык одышки» — вербальную характеристику одышки.

Литература

1. Mahler D.A., O'Donnell D.E., eds. *Dyspnea: Mechanisms, Measurement and Management*. 3rd ed. London, New York: CRC Press/Taylor & Francis; 2014.
2. Simon P.M., Schwartzstein R.M., Weis J.W. et al. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142 (5): 1009–1014. DOI: 10.1164/ajrccm/142.5.1009.
3. Чучалин А.Г. Одышка: патофизиологические и клинические аспекты. *Терапевтический архив*. 2005; 77 (3): 5–14.
4. Трушенко Н.В., Чикина С.Ю., Лукашенко Е.П., Чучалин А.Г. Вербальные характеристики одышки у пациентов с хроническим

- ческой обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2011; (3): 70–80. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-3-70-80.
5. Абросимов В.Н. Гиповентиляционный синдром: методические рекомендации. Рязань; 1989.
 6. Абросимов В.Н. Гиповентиляция и гипервентиляционный синдром. В кн.: Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. Т. 2: 511–513.
 7. Nishimura K., Izumi T., Tsukino M., Oga T. Dyspnea is better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002; 121 (5): 1434–1440. DOI: 10.1378/chest.121.5.1434.
 8. Abidov A., Rozanski A., Hachamovitch R. et al. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (18): 1889–1898. DOI: 10.1056/NEJMoa042741.
 9. Evans K.C., Benzet R.B. Neuroimaging of dyspnea. In: Mahler D.A., O'Donnell D.E., eds. *Dyspnea: Mechanisms, Measurement and Management*. 3rd ed. London, New York: CRC Press/Taylor & Francis; 2014: 25–38.
 10. Guenette J.A., Jensen D. Aging and sex differences. In: Mahler D.A., O'Donnell D.E., eds. *Dyspnea: Mechanisms, Measurement and Management*. 3rd ed. London, New York: CRC Press/Taylor & Francis; 2014: 25–38.
 11. Jensen D., O'Donnell D.E. Pregnancy/obesity. In: Mahler D.A., O'Donnell D.E., eds. *Dyspnea: Mechanisms, Measurement and Management*. 3rd ed. London, New York: CRC Press/Taylor & Francis; 2014: 39–54.
 12. Jones N.L. *The Ins and Outs of Breathing: How We Learnt about the Body's Most Vital Function*. Bloomington: iUniverse; 2011.
 2. Simon P.M., Schwartzstein R.M., Weis J.W. et al. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142 (5): 1009–1014. DOI: 10.1164/ajrccm/142.5.1009.
 3. Chuchalin A.G. [Dyspnoea: pathophysiologic and clinical aspects]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2005; 77 (3): 5–14. (in Russian).
 4. Trushenko N.V., Chikina S.Yu., Lukashenko E.P., Chuchalin A.G. [Verbal descriptions of dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma]. *Pulmonologiya*. 2011; (3): 70–80. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-3-70-80 (in Russian).
 5. Abrosimov V.N. [Hyperventilation Syndrome: Guidelines]. Ryazan; 1989 (in Russian).
 6. Abrosimov V.N. [Hypoventilation and hyperventilation syndrome]. In: Chuchalin A.G., ed. [Respiratory Medicine: Handbook]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. Vol. 2: 511–513 (in Russian).
 7. Nishimura K., Izumi T., Tsukino M., Oga T. Dyspnea is better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002; 121 (5): 1434–1440. DOI: 10.1378/chest.121.5.1434.
 8. Abidov A., Rozanski A., Hachamovitch R. et al. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (18): 1889–1898. DOI: 10.1056/NEJMoa042741.
 9. Evans K.C., Benzet R.B. Neuroimaging of dyspnea. In: Mahler D.A., O'Donnell D.E., eds. *Dyspnea: Mechanisms, Measurement and Management*. 3rd ed. London, New York: CRC Press/Taylor & Francis; 2014: 11–24.
 10. Guenette J.A., Jensen D. Aging and sex differences. In: Mahler D.A., O'Donnell D.E., eds. *Dyspnea: Mechanisms, Measurement and Management*. 3rd ed. London, New York: CRC Press/Taylor & Francis; 2014: 25–38.
 11. Jensen D., O'Donnell D.E. Pregnancy/obesity. In: Mahler D.A., O'Donnell D.E., eds. *Dyspnea: Mechanisms, Measurement and Management*. 3rd ed. London, New York: CRC Press/Taylor & Francis; 2014: 39–54.
 12. Jones N.L. *The Ins and Outs of Breathing: How We Learnt about the Body's Most Vital Function*. Bloomington: iUniverse; 2011.

Поступила: 30.08.21
Принята к печати: 21.10.21

References

1. Mahler D.A., O'Donnell D.E., eds. *Dyspnea: Mechanisms, Measurement and Management*. 3rd ed. London, New York: CRC Press/Taylor & Francis; 2014.

Received: August 30, 2021

Accepted for publication: October 21, 2021

Информация об авторе / Author Information

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

COVID-19 и антибактериальная терапия на стационарном этапе: кому, когда, зачем?

Н.А.Кароли , А.В.Апаркина, Е.В.Григорьева, Н.А.Магдеева, Н.М.Никитина, А.П.Ребров

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Резюме

Антибактериальные препараты (АБП), часто назначаемые пациентам с новой коронавирусной инфекцией (НКИ), иногда — даже в отсутствие показаний, неэффективны для лечения COVID-19. **Целью** работы явились оценка частоты и характера назначения АБП госпитализированным пациентам с подтвержденным COVID-19, а также определение значимости различных биомаркеров для диагностики бактериальной инфекции. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ отобранных методом случайной выборки стационарных карт пациентов ($n = 190$) с подтвержденным COVID-19. В анализ не включались карты пациентов, поступавших в отделение реанимации и интенсивной терапии по поводу НКИ. Сформированы 2 группы: 1-я ($n = 30$) — больные COVID-19 и обострением хронических инфекционных заболеваний, у которых выполнялось острое или плановое хирургическое вмешательство; 2-я ($n = 160$) — лица только с проявлениями НКИ. **Результаты.** При поступлении в стационар АБП назначались практически всем больным, кроме 1 пациентки. Наиболее часто назначаемыми АБП были макролиды (63,5 %), респираторные фторхинолоны (49,7 %), цефалоспорины III или IV поколений (57,1 %). АБП назначались в 1-е сутки при поступлении в стационар, терапия продолжалась до момента выписки. Спектр применяемых АБП несколько различался у пациентов обеих групп. Пациентам 2-й группы чаще назначались респираторные фторхинолоны и реже — цефалоспорины III–IV поколения, при этом макролиды использовались в схемах лечения пациентов обеих групп. Отмечено, что курсы респираторных фторхинолонов, получаемые пациентами 2-й группы, были более продолжительными по сравнению с таковыми в 1-й группе ($p < 0,05$), при этом установлена тенденция к более длительной терапии макролидами. У лиц с признаками бактериальной инфекции при поступлении наблюдался более выраженный лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, чаще встречалось увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) > 20 мм / ч, уровень прокальцитонина повышался $\geq 0,5$ нг / мл. **Заключение.** Установлено, что АБП на стационарном этапе назначались подавляющему большинству пациентов в отсутствие четких показаний. Вероятно, АБП в качестве эмпирического лечения при COVID-19 приносят минимальную пользу и связаны с непредвиденными последствиями, в т. ч. побочными эффектами, включая повышение резистентности к АБП. Наиболее информативными маркерами присоединения бактериальной инфекции у больных COVID-19 являются лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, увеличение СОЭ > 20 мм / ч, уровень прокальцитонина $> 0,5$ нг / мл.

Ключевые слова. COVID-19, терапия, антибактериальные препараты, резистентность к антибактериальным препаратам.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Добровольное информированное согласие не оформлялось (исследование ретроспективное).

Для цитирования. Кароли Н.А., Апаркина А.В., Григорьева Е.В., Магдеева Н.А., Никитина Н.М., Ребров А.П. COVID-19 и антибактериальная терапия на стационарном этапе: кому, когда, зачем? *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 701–709. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-701-709

COVID-19 and antibacterial therapy in the inpatient settings: to whom, when, why?

Nina A. Karoli , Alena V. Aparkina, Elena V. Grigoryeva, Nadezhda A. Magdeeva, Natalia M. Nikitina, Andrey P. Rebrov

Federal State Educational Institution of High Education “Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky”, Healthcare Ministry of Russian Federation: ul. Bolshaya Kazachia 112, Saratov, 410012, Russia

Abstract

Although antibiotics (ABs) are ineffective against COVID-19, they are often prescribed to patients with the new coronavirus infection. Many of these prescriptions are uncalled for. **The aim** of the work is to assess the frequency of prescribing antibiotics to hospitalized patients with confirmed COVID-19, identify the most commonly prescribed ABs, and determine the significance of various biomarkers for the diagnosis of bacterial infection. **Methods.** A retrospective analysis of 190 inpatient cases with confirmed COVID-19 was carried out. The records of COVID-19 patients who were admitted to the intensive care unit were excluded from the analysis. Two groups were formed: 30 patients (group 1) with COVID-19, emergency or elective surgery, and exacerbation of chronic infectious diseases, and 160 patients (group 2) with manifestations of COVID-19 only. **Results.** ABs were prescribed to 189 patients upon admission to the hospital. The most frequently prescribed ABs included macrolides (63.5%), respiratory fluoroquinolones (49.7%), and third or fourth-generation cephalosporins (57.1%). ABs were administered starting from the first day of admission and until the discharge. The patients in group 2 were more often prescribed respiratory fluoroquinolones and, less often, III – IV generation cephalosporins. Moreover, macrolides were used in the treatment regimens of both groups. Longer administration of respiratory fluoroquinolones to patients in group 2 than patients in group 1 ($p < 0,05$) was noted. Group 2 also tended to receive longer therapy with macrolides. On admission, the patients with signs of bacterial infection had more significant leukocytosis with a neutrophilic shift, a more common increase in ESR of more than 20 mm/h and an increase in the level of procalcitonin $\geq 0,5$ ng/ml. **Conclusion.** ABs were administered to the overwhelming majority of hospitalized patients in the absence of clear therapeutic indications. The ABs are likely to have a minimal benefit as empirical treatment of COVID-19 and are associated with unintended consequences, including adverse effects and increased antibiotic resistance. According to our data, the most informative

markers of a secondary bacterial infection in patients with COVID-19 are leukocytosis with a neutrophilic shift, an increase in ESR of more than 20 mm/h, and a procalcitonin level of more than 0,5 ng/ml.

Key words: COVID-19, therapy, antibiotics, antibiotic resistance.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The authors declare no funding for the study.

Voluntary informed consent was not issued (retrospective study).

For citation: Karoli N.A., Aparkina A.V., Grigoryeva E.V., Magdeeva N.A., Nikitina N.M., Rebrov A.P. COVID-19 and antibacterial therapy in the inpatient settings: to whom, when, why? *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 701–709 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-701-709

В декабре 2019 г. из китайского города Ухань поступило сообщение о случаях заболевания дыхательных путей, вызванных ранее не идентифицированным микробным агентом. Идентифицированный возбудитель оказался новым штаммом β -коронавируса (SARS-CoV-2), а соответствующее заболевание получило наименование «коронавирусная инфекция 2019 г.» (*COronaVirus Disease-2019* – COVID-19), или «новая короновирусная инфекция» (НКИ) [1, 2]. Чаше отмечается легкое и неосложненное течение, однако наблюдаются случаи тяжелого течения, при которых требуются госпитализация и интенсивная терапия в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [3]. Наиболее частыми симптомами заболевания являются лихорадка и кашель. В тяжелых случаях заболевания требуются кислородная поддержка и интенсивная терапия, могут наблюдаться такие осложнения, как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сепсис, полиорганная недостаточность [4, 5]. Тяжелое течение ассоциировано с пожилым возрастом, более высоким процентом сопутствующих заболеваний и более высокой смертностью.

Обычно респираторные вирусные инфекции (прежде всего грипп) являются фактором риска развития бактериальных инфекций, при которых увеличиваются тяжесть заболевания и смертность [6]. В то же время имеются данные о том, что сопутствующие бактериальные инфекции не возникают у пациентов, инфицированных MERS-CoV [7] и редко возникают у лиц, инфицированных SARS-CoV-1 [8]. Хотя симптомы, клиническое течение и факторы риска тяжести заболевания, связанного с COVID-19, были проанализированы достаточно быстро [9], данные о бактериальных или грибковых сопутствующих инфекциях при COVID-19 стали появляться значительно позднее.

Показано, что сепсис, пневмония, связанные с проведением искусственной вентиляции легких, могут наблюдаться в качестве осложнения при COVID-19 [10]. Однако данных о бактериальной коинфекции у амбулаторных пациентов с НКИ, а также у госпитализированных больных недостаточно. При этом появились публикации о частом назначении антибактериальных препаратов (АБП) больным COVID-19 как на стационарном, так и амбулаторном этапах. Хотя АБП неэффективны для лечения COVID-19, они назначаются пациентам с подозрением на НКИ или подтвержденным документально заболеванием по целому ряду причин. Это и трудность исключения бактериальной коинфекции при первом

контакте с больным, и возможность развития вторичной бактериальной инфекции в течение болезни. Необходимо отметить также опасения по поводу увеличения смертности пациентов при бактериальной суперинфекции во время пандемии гриппа, а также терминологические проблемы с определением характера поражения легких при НКИ [11]. Данные зарубежных авторов о чрезмерном использовании АБП вызывают опасения в связи с осознанием врачами и специалистами здравоохранения последующего вреда, связанного с ростом бактериальной устойчивости.

Целью работы явилась оценка частоты, характера и обоснованности назначения АБП госпитализированным пациентам с подтвержденным COVID-19.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ отобранных методом случайной выборки стационарных карт пациентов ($n = 190$) с подтвержденным COVID-19, поступивших на лечение в инфекционные отделения стационара. В анализ не включались данные медицинских карт пациентов с НКИ, поступавших в ОРИТ. Пациенты госпитализировались как по поводу НКИ, так и по другим причинам. Проявления только НКИ отмечены у 149 больных, также наблюдались симптомы инсульта ($n = 5$), инфаркта миокарда ($n = 4$), тромбоз сосудов нижних ($n = 1$) и верхних ($n = 1$) конечностей; у остальных больных ($n = 30$) проводились острые или плановые хирургические вмешательства, выявлено обострение хронических инфекционных заболеваний (сальпингоофорит, калькулезный холецистит, пиелонефрит).

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Статистическая обработка производилась с использованием программы SPSS 26 (IBM SPSS Statistics, США). Проверка распределения признака на соответствие с нормальным законом проводилась с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, указывались медиана, верхний и нижний квартили (Me ($Q1$; $Q3$)). При отклонении распределения от нормального для сравнения значимости межгрупповых различий количественных значений применялся тест Манна–Уитни. Для оценки различий категориальных переменных использовался тест χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов (n = 190)

Table 1
Clinical characteristics of the patients (n = 190)

Характеристика	Показатель, Me (Q1; Q3)
Возраст, годы	59,3 (51,0; 69,0)
Число женщин, n (%)	100 (52,6)
Длительность госпитализации, дни	12,0 (9,0; 15,0)
Индекс массы тела, кг / м ²	28,7 (25,9; 32,2)
Длительность симптомов до госпитализации, дни	7,0 (4,0; 10,0)
Частота дыхательных движений в минуту	18 (18,0; 19,0)
Частота сердечных сокращений в минуту	80,0 (76,0; 88,0)
SpO ₂ , %	96,0 (95,0; 97,0)
Температура при поступлении, °C	Число больных, %
• < 37,0	24,2
• 37,0–38,0	54,2
• 38,5–39,0	17,4
• > 39	4,2
Сопутствующие заболевания	Число больных, n (%)
Артериальная гипертония	121 (63,7)
Ожирение, индекс массы тела ≥ 30 кг / м ²	75 (39,5)
Инфаркт миокарда в анамнезе	25 (13,2)
Инсульт в анамнезе	22 (11,6)
Сахарный диабет 2-го типа	40 (21,1)
Хроническая сердечная недостаточность	47 (24,7)
Фибрилляция предсердий	22 (11,6)
Злокачественные новообразования	20 (10,5)
Хроническая обструктивная болезнь легких	4 (2,2)
Хроническая болезнь почек	11 (5,8)

Примечание: SpO₂ – насыщение кислородом периферических капилляров.

Результаты

Большинство пациентов были госпитализированы на 7–9-е сутки (8,3 (4,0; 10,0) суток) от начала заболевания. Преобладали пациенты с субфебрильной лихорадкой ($\leq 38,0$ °C), повышение температуры отсутствовало у 24,2 % больных (см. табл. 1). Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) выполнена на догоспитальном этапе или при поступлении 186 (97,9 %) пациентам. Поражение легких I стадии по данным КТ (согласно [12]) выявлено у 102 (54,8 %) больных, II – у 54 (29 %), III – у 12 (6,5 %), IV – у 8 (4,3 %). У 10 (5,4 %) больных исходно характерного поражения легких не выявлено. Признаки дыхательной недостаточности (снижение уровня насыщения кислородом периферических капилляров (SpO₂) ≤ 90 %) установлены при поступлении у 17 больных, в процессе госпитализации – у 24. На искусственную вентиляцию легких при госпитализации переведены 6 (3,2 %) больных, один из них – в связи с развитием инсульта. Все эти пациенты умерли через 4 (2,75; 21,75) дня после поступления.

При поступлении в стационар АБП назначались практически всем больным. Не проводилась антибак-

териальная терапия (АБТ) лишь 1 пациентке 45 лет с поражением легких I стадии. Как видно из данных, представленных в табл. 2, наиболее часто назначались макролиды, преимущественно азитромицин, затем – респираторные фторхинолоны, преимущественно левофлоксацин. В большинстве случаев эти препараты назначались в сочетании с цефалоспорины III или IV поколений. Комбинированные АБП (цефалоспорины III–IV поколения + сульбактам) назначены 81 пациенту. Также следует обратить внимание на частоту назначения карбапенемов (n = 10, из них 2 больных – послеоперационные) и ванкомицина (n = 6). Остальные АБП назначались значительно реже.

Большинство пациентов одновременно и / или последовательно получали > 1 АБП: 2 препарата были назначены 98 (51,9 %) больным, 3 – 41 (21,7 %), 4 – 16 (8,5 %), 5 АБП – 2 пациентам, 6 АБП – 2. В случае применения 1 АБП (n = 30) чаще назначался азитромицин (n = 11), цефалоспорины III (n = 9) и IV (n = 2) поколений, левофлоксацин (n = 6), кларуктам (n = 1) и ванкомицин (n = 1).

Особый интерес представляет продолжительность АБТ в стационаре. Как известно, продолжительность АБТ определяется индивидуально в соответствии с характером заболевания, особенностью течения процесса, наличия осложнений и т. п. При НКИ продолжительность терапии не определена. Как видно из данных табл. 2, АБТ проводилась длительно, препаратами всех групп. Максимальная продолжительность приема макролидов (без учета предшествующей назначению АБП терапии на амбулаторном этапе) составляет 16 дней, респираторных фторхинолонов – 22 дня, цефалоспоринов III поколения – 19 дней, цефалоспоринов IV поколения – 17 дней, карбапенемов – 34 дня. Практически в 100 % случаев АБП назначались в первые сутки поступления больного в стационар и продолжалась до момента выписки.

Необходимо остановиться на показаниях к проведению АБТ в стационаре. Согласно имеющимся рекомендациям, назначение АБП при COVID-19 оправдано только при наличии убедительных признаков бактериальной инфекции, которая может сопутствовать НКИ. Конечно, при поступлении пациента в стационар не всегда возможно однозначно исключить наличие вторичной бактериальной инфекции. Кроме того, с учетом специфики стационара, госпитализировались пациенты с различной терапевтической и хирургической патологией с подтвержденным COVID-19, поэтому все больные, получавшие АБП в стационаре, были распределены на 2 группы:

- 1-я (n = 30) – пациенты с хирургической патологией, обострением хронических инфекционных заболеваний, при которых могли потребоваться АБП;
- 2-я (n = 160) – лица, у которых при поступлении выявлены только проявления НКИ.

Как видно из данных, представленных в табл. 3, спектр применяемых АБП у пациентов обеих групп несколько различался. Так, пациентам 2-й группы чаще назначались респираторные фторхинолоны и реже – цефалоспорины III–IV поколения / суль-

Таблица 2
Частота назначения и длительность применения антибактериальных препаратов различных групп госпитализированным больным COVID-19 (n = 189)

Table 2
Frequency of administration and duration of administration of various groups of antibiotics to the hospitalized patients with COVID-19 (n = 189)

Препарат	Частота назначения, n (%)	Длительность применения, Ме (Q1; Q3)
Макролиды	120 (63,5)	7,0 (5,0; 7,0)
Респираторные фторхинолоны	94 (49,7)	9,0 (6,0; 12,0)
Поколение цефалоспоринов:		
• III	95 (50,3)	10,0 (5,0; 7,0)
• III–IV / сульбактам	81 (42,9)	9,0 (6,0; 10,0)
• IV	13 (6,9)	10,5 (6,0; 13,0)
• II	6 (3,2)	10,0 (9,25; 13,00)
Карбапенемы	10 (5,3)	11,0 (6,5; 16,5)
Ванкомицин	6 (3,2)	5,0 (3,5; 8,25)
Защищенные аминопенициллины	4 (2,1)	6,0 (5,0; 8,5)
Нереспираторные фторхинолоны	3 (1,6)	–
Метронидазол	3 (1,6)	–
Фосфомицин	2 (1,1)	–
Линезолид	1 (0,5)	–

Таблица 3
Частота назначения и длительность применения антибактериальных препаратов различных групп госпитализированным больным COVID-19 в зависимости от наличия показаний (n = 189)

Table 3
The frequency and duration of administration of various groups of antibiotics to the hospitalized patients with COVID-19, depending on the presence or absence of therapeutic indications (n = 189)

Препарат	Частота назначения, n (%)		Длительность применения, Ме (Q1; Q3)	
	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 159)	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 159)
Макролиды	22 (73,3)	97 (61,0)	5,0 (5,0; 9,0)	7,0 (5,0; 7,0)
Респираторные фторхинолоны	8 (26,7)	86 (54,1)**	7,0 (3,5; 8,5)	9,0 (6,5; 12,5)*
Поколение цефалоспоринов:				
III	11 (36,7)	84 (52,8)	10,0 (8,0; 11,0)	10,0 (7,0; 13,0)
III–IV / сульбактам	24 (80)***	57 (35,8)	9,0 (5,0; 11,0)	9,0 (6,0; 10,0)
IV	2 (6,7)	11 (6,9)	–	11,0 (8,0; 13,0)
II	1 (3,3)	5 (3,1)	–	10,0 (9,5; 12,00)
Карбапенемы	2 (6,7)	8 (5,0)	–	11,0 (6,0; 17,0)
Ванкомицин	1 (3,3)	5 (3,1)	–	8,0 (5,0; 10,0)
Защищенные аминопенициллины	1 (3,3)	3 (1,9)	–	–
Нереспираторные фторхинолоны	1 (3,3)	2 (1,3)	–	–
Метронидазол	1 (3,3)	2 (1,3)	–	–
Фосфомицин	0	2 (1,3)	–	–
Линезолид	0	1 (0,6)	–	–

Примечание: достоверность различий между группами: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Note: differences between the groups was significant at: *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$.

бактам. При этом макролиды использовались в схемах лечения подавляющего числа пациентов 1-й группы, несмотря на то, что основным показанием к их назначению являются инфекции респираторного тракта. Это подтверждает, что АБП данной группы назначались именно для лечения НКИ.

По количеству назначенных АБП между пациентами 1-й (2,0 (2,0; 3,25) и 2-й (2,0 (2,0; 3,0)) групп

достоверных отличий не отмечено. По длительности терапии обращают на себя внимание статистически значимое более продолжительное применение респираторных фторхинолонов у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й и тенденция к увеличению сроков АБТ макролидами.

Если у пациентов 1-й группы показания к назначению АБП понятны, то причина их назначения боль-

ным 2-й группы неясна. Критериями диагностики бактериальной инфекции в условиях НКИ рассматриваются лейкоцитоз $> 10 \times 10^9 / \text{л}$, появление гнойной мокроты, повышение уровня прокальцитонина $\geq 0,5 \text{ нг / мл}$ [12]. Наличие гнойной мокроты не отмечено ни у одного из поступивших больных 2-й группы, лейкоцитоз $> 10 \times 10^9 / \text{л}$ выявлен у 22 (13,8 %) больных, но при этом лейкоцитоз сам по себе не является абсолютным признаком бактериальной инфекции. Более точным маркером наличия бактериальной инфекции признается повышение уровня прокальцитонина $\geq 0,5 \text{ нг / мл}$ (максимальное значение в процессе госпитализации) у 19 (11,9 %) больных. Клинически бактериальное осложнение (гангрена вследствие тромбоза сосудов нижних конечностей, сепсис) зафиксировано в процессе госпитализации только у 1 пациентки. У остальных больных возможный источник бактериальной инфекции не определен. В период госпитализации признаков присоединения бактериальной пневмонии по данным КТ ОГК ни у одного пациента также не наблюдалось.

При сравнении основных параметров у больных обеих групп (табл. 4) выделены пациенты (3-я группа; $n = 17$), у которых при поступлении в стационар выявлены четкие проявления бактериальной инфекции (гангрена, флегмона, холецистит, пиелонефрит, перитонит).

Как видно из представленных в табл. 4 данных, пациенты различались как раз по тем показателям, которые рассматриваются как наиболее информативные в отношении выявления бактериальной инфекции. Лейкоцитоз $> 10 \times 10^9 / \text{л}$ выявлен при поступлении у 58,8 % пациентов 3-й группы и 16,4 % больных 2-й группы (относительный риск (ОР) – 3,6; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 2,1–6,1; $p < 0,001$). Повышение уровня прокальцитонина $\geq 0,5 \text{ нг / мл}$ при поступлении выявлено у 37,5 % пациентов 3-й группы и 9,7 % больных 2-й группы (ОР – 3,9; 95%-ный ДИ – 1,7–8,7; $p < 0,01$). При госпитализации максимальный уровень прокальцитонина составил $\geq 0,5 \text{ нг / мл}$ у 50 % пациентов 3-й группы и 13,5 % больных 2-й группы (ОР – 3,7; 95%-ный ДИ – 1,9–6,4; $p < 0,01$). Повыше-

ние скорости оседания эритроцитов (СОЭ) $> 20 \text{ мм / ч}$ при поступлении также чаще отмечалось у пациентов 3-й группы (70,6 %), чем у лиц 2-й группы (23,1 %) (ОР – 3,1; 95%-ный ДИ – 2,0–4,6; $p < 0,001$). С-реактивный белок (СРБ) не относится к маркерам, позволяющим с достаточной степенью достоверности выявить бактериальную инфекцию у больных НКИ. При поступлении уровень СРБ был значимо выше у пациентов с клиническими признаками бактериальной инфекции (1-я группа), при госпитализации максимальное значение СРБ статистически не различалось между пациентами обеих групп, хотя и оставалось повышенным у больных 2-й группы.

Обсуждение

Данные о числе пациентов с COVID-19 с сопутствующими бактериальными инфекциями различаются – от 0 до 100 % (у умерших) [13]. В среднем частота выявляемой бактериальной инфекции не превышает 10 % [14]. По данным систематического обзора и метаанализа ($n = 3\,834$) обнаружено, что у 4 % госпитализированных пациентов с COVID-19 за пределами ОРИТ выявлена сопутствующая бактериальная инфекция [14]. Эта доля в ОРИТ увеличилась до 14 % (по некоторым данным – до 54 %) [13–16]. Чаще всего отмечается инфекция респираторного тракта (59,8 %), реже – мочевыделительной системы (8,7 %) и бактериальные инфекции другой локализации [17].

Выделяются сочетанная (< 2 суток от момента поступления в стационар) и вторичная (> 2 суток с момента поступления в стационар) бактериальная инфекция [18]. Ранние бактериальные сопутствующие инфекции встречаются редко, примерно в 1,2–3 % случаев [19–22]. Ранние бактериальные сопутствующие инфекции отмечены у 8,9 % из 190 пациентов, практически у всех больных была хирургическая патология.

В большинстве случаев инфицирование при НКИ является вторичным и происходит более чем через 2 дня после госпитализации в стационар. Риск бактериального инфицирования возрастает при переводе

Таблица 4
Некоторые лабораторные показатели у больных COVID-19 разных групп; Me (Q1; Q3)

Table 4
Selected laboratory parameters in patients with COVID-19 from both groups; Me (Q1; Q3)

Параметр	3-я группа ($n = 17$)	2-я группа ($n = 160$)	Достоверность различий, p
Лейкоциты, $\times 10^9 / \text{л}$	10,8 (7,1; 15,1)	6,4 (4,7; 8,7)	$< 0,001$
Нейтрофилы, $\times 10^9 / \text{л}$	8,9 (4,4; 12,3)	4,3 (3,0; 6,3)	$< 0,01$
СОЭ, мм / ч	30,0 (19,0; 37,0)	13,0 (9,0; 20,0)	$< 0,001$
Уровень СРБ, мг / л:			
• при поступлении	94,3 (48,5; 201,2)	46,2 (20,8; 82,4)	$< 0,01$
• максимальное значение в период госпитализации	94,3 (48,5; 201,2)	57,8 (32,3; 118,8)	NS
Уровень прокальцитонина, нг / мл:			
• при поступлении	0,3 (0,1; 2,7)	0,09 (0,04; 0,2)	$< 0,001$
• максимальное значение в период госпитализации	0,5 (0,2; 3,5)	0,1 (0,05; 0,2)	$< 0,001$

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; NS (no statistical differences) – статистических различий не выявлено.

пациента в ОРИТ на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). По данным исследования [15], бактериальная респираторная коинфекция, развившаяся в течение 48 ч после поступления в ОРИТ, отмечена лишь у 8 % больных COVID-19 из 36 получавших ИВЛ, в то время как у 36 % пациентов выявлена респираторная суперинфекция через 48 ч после поступления в ОРИТ. Клинически подтвержденное бактериальное осложнение (гангрена вследствие тромбоза сосудов нижних конечностей, сепсис) наблюдалось только у 1 больной. В представленное исследование не входили пациенты, получавшие ИВЛ с момента поступления. В период пребывания в стационаре ИВЛ потребовалась 6 пациентам (одному из них — в связи с развитием инсульта), все они погибли в среднем через 4 (2,75; 21,75) дня от поступления. Более 48 ч ИВЛ получали только 2 больных.

По данным систематических обзоров [14, 18, 22–25], > 70 % больных получали АБТ (преимущественно препараты широкого спектра действия), при этом подбор терапии часто проводился эмпирически. По данным обзора назначения АБП в 15 больницах Шотландии показано, что в 62,4 % случаев лечение АБП начиналось в день поступления [17], аналогичные данные получены авторами настоящей публикации. Чрезмерное назначение АБП, вероятно, связано с ожиданием развития сопутствующей бактериальной инфекции. Данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что в настоящее время доказательств для широкого эмпирического использования АБП у большинства госпитализированных больных недостаточно, т. к. общая доля бактериальных инфекций при COVID-19 достаточно низка.

У больных НКИ продемонстрирован приоритет применения АБП 3 основных групп:

- макролиды;
- респираторные фторхинолоны;
- цефалоспорины III поколения.

Далеко не все опубликованные исследования содержат информацию о характере АБТ у госпитализированных пациентов с НКИ. Данные различаются в зависимости от регионов исследования и клиник. Так, в Великобритании лидирующие позиции занимает применение амоксициллина или амоксициллина / клавуланата [18], в Нидерландах — цефалоспоринов II и III поколений [19], в Китае — фторхинолонов, затем — карбапенемов и цефалоспоринов [5], в Шотландии — амоксициллина, доксициклина, коамоксиклава пациентам вне ОРИТ и пиперациллин / тазобактам и меропенема — в условиях ОРИТ [17]. По данным представленного исследования комбинированная АБТ применялась у большинства пациентов, по данным зарубежных коллег — значительно реже (3,1–11,2 %) [19].

Обращает на себя внимание частое использование макролидов у больных НКИ по результатам представленного исследования и других работ [26]. Макролиды часто назначают для лечения заболеваний, вызванных атипичными патогенами. Применение макролидов, в частности азитромицина, при НКИ может быть связано с его предполагаемым противовоспалитель-

ным и иммуномодулирующим действием [27]. При COVID-19 исходно препарат рассматривался в схемах основной терапии в комбинации с гидроксихлорохином. В то же время при приеме азитромицина (как и других макролидов) отмечается ряд серьезных побочных эффектов [28], поэтому соотношение польза / риск должны быть сопоставлены у пациентов с НКИ, особенно с учетом низкой распространенности у них атипичных патогенов [29].

В настоящее время нет единого мнения об эффективности азитромицина в отношении возбудителя COVID-19, а его использование не по основному показанию способствует нарастанию резистентности основных респираторных патогенов.

Возможности идентификации вероятного бактериального возбудителя в условиях большого числа поступающих больных с НКИ существенно ограничены. Поэтому необходимо более четко понимать и определять факторы риска развития бактериальных инфекций у госпитализированных больных НКИ, выявлять маркеры присоединения бактериальной инфекции с целью формирования более четких показаний для проведения АБТ, чем это делается в настоящее время. Все это позволит следовать стратегии рационального использования АБП для улучшения качества и безопасности их применения. К факторам риска следует отнести длительное пребывание больных в стационаре и ОРИТ, потребность в ИВЛ при тяжелом течении COVID-19, наличие хронических бактериальных инфекций (прежде всего респираторного тракта) в анамнезе [12, 14, 24]. Необходимо учесть, что развивающаяся у таких больных бактериальная инфекция аналогична другим нозокомиальным инфекциям, характерным для медицинских учреждений, но не специфична для COVID-19. При подозрении на возможное бактериальное коинфицирование при поступлении больного в стационар логично проведение эмпирической терапии АБП (в первые 24–48 ч), но после получения данных лабораторных исследований АБТ должна быть пересмотрена и незамедлительно прекращена при отсутствии критериев для ее назначения.

Необходимо отметить, что в некоторых руководствах указывается на предпочтительный / менее предпочтительный выбор АБП у пациентов с НКИ [30]. Связано это с вероятными побочными эффектами этих препаратов. Так, по данным шотландского руководства рекомендуется избегать применения коамоксиклава и фторхинолонов из-за *Clostridium difficile* и других побочных эффектов, а кларитромицина — из-за опасности увеличения интервала QT (особенно в случаях невозможности выполнения электрокардиографии). Обращается внимание на то, что пожилые пациенты составляют группу риска по развитию нежелательных эффектов, связанных с применением АБП [31].

В задачи данного исследования не входил анализ результатов микробиологического исследования, поэтому нельзя судить о характере бактериальной коинфекции в группах пациентов. В то же время по данным литературы поднимается еще один важный вопрос —

о низкой результативности микробиологических исследований. Например, в исследованиях, в которых описывался метод диагностики, все сопутствующие *Mycoplasma pneumoniae* инфекции диагностировались серологически посредством выявления иммуноглобулина М. Этот тест неспецифичен – возможно завышение показателей при диагностике инфекции [14]. Посев крови и тесты на антигены в моче редко помогали в диагностике респираторной коинфекции [31]. Так, по данным одного из исследований, в 67 % случаев происхождение выявляемой бактериемии неизвестно [18]. Кроме того, бактерии, выделенные из культур крови, были в основном связаны с загрязнением извне (например, в связи с использованием громоздких средств индивидуальной защиты) [20, 32]. Некоторые исследователи выступают за посев крови только при подозрении, что COVID-19 клинически не является основной проблемой [20], либо на основании аномально повышенных воспалительных биомаркеров, например прокальцитонина [33]. Такой стратегии стали придерживаться специалисты ряда зарубежных клиник при более поздних фазах эпидемии [19]. При поступлении, особенно во время длительного пребывания в ОРИТ, когда пациенты с COVID-19 также подвержены риску внутрибольничных инфекций, микробиологическое тестирование и эмпирическое лечение должны проводиться при наличии симптомов, признаков и параметров воспаления [34].

Подтвердилась значимость указанных в рекомендациях критериев для назначения АБТ – лейкоцитоз (имеет значение и нейтрофильный сдвиг) и повышение уровня прокальцитонина. Повышение СОЭ не рассматривается как критерий наличия бактериальной инфекции у больных COVID-19, хотя СОЭ > 20 мм / ч чаще встречается у пациентов с вероятной бактериальной инфекцией.

Наиболее перспективным с точки зрения диагностики бактериальной инфекции у больных НКИ признается определение уровня прокальцитонина [12, 32, 35]. Показано, что АБТ под контролем уровня прокальцитонина дает хорошие результаты в отношении пациентов с острым респираторным заболеванием, обострением хронической обструктивной болезни легких и сепсисом [36]. Однако неясно, добавляют ли они преимуществ сверх того, что предлагается в рекомендациях по тестам, помогающим различать вирусную и бактериальную пневмонию для принятия решений об АБТ. Наиболее подходящий порог для прокальцитонина также не определен [37]. Указывается, что уровень прокальцитонина > 0,5 нг / мл может использоваться для подтверждения бактериальной инфекции, в то время как уровень < 0,25 нг / мл не ассоциирован с бактериальной инфекцией [12, 35]. Данные исследования [38] свидетельствуют о том, что при применении в качестве ориентира уровня прокальцитонина у пациентов с COVID-19 для деэскалации АБП длительность их использования снижается на 2 дня.

Результаты исследования [39] свидетельствуют о том, что показатель уровня лейкоцитов > 8,2 × 10⁶ клеток / мл позволяет исключить бактериальную инфекцию у 46 % больных COVID-19.

В отношении СРБ существуют рекомендации о том, что его высокий уровень у больных НКИ не свидетельствует о наличии бактериальной инфекции, в то же время низкий уровень характеризует низкую вероятность бактериальной коинфекции [30, 37].

Заключение

В настоящее время доказательств для широкого эмпирического использования АБП у госпитализированных больных COVID-19 недостаточно, т. к. общая доля бактериальных инфекций у них достаточно низкая. АБП, вероятно, приносят минимальную пользу в качестве эмпирического лечения при COVID-19 и связаны с непредвиденными последствиями, в т. ч. побочными эффектами, включая повышение резистентности к АБП. При этом у больных НКИ требуются дифференцированный подход и назначение АБП только в условиях доказанной бактериальной коинфекции. Наиболее информативными маркерами присоединения бактериальной инфекции у больных COVID-19 являются лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, увеличение СОЭ > 20 мм / ч и уровень прокальцитонина > 0,5 нг / мл.

Литература / References

1. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395 (10224): 565–574. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30251-8.
2. Wang Z., Yang B., Li Q. et al. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (15): 769–777. DOI: 10.1093/cid/ciaa272.
3. Cevik M., Bamford C.G.G., Ho A. COVID-19 pandemic – a focused review for clinicians. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (7): 842–847. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.023.
4. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446> [Accessed: August 18, 2021].
5. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
6. Joseph C., Togawa Y., Shindo N. Bacterial and viral infections associated with influenza. *Influenza Other Respir. Viruses*. 2013; 7 (Suppl. 2): 105–113. DOI: 10.1111/irv.12089.
7. Assiri A., Al-Tawfiq J.A., Al-Rabeeh A.A. et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13 (9): 752–761. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70204-4.
8. Zahariadis G., Gooley T.A., Ryall P. et al. Risk of ruling out severe acute respiratory syndrome by ruling in another diagnosis: variable incidence of atypical bacteria coinfection based on diagnostic assays. *Can. Resp. J.* 2006; 13 (1): 17–22. DOI: 10.1155/2006/862797.
9. Zhang J., Wang X., Jia X. et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (6): 767–772. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.012.
10. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30566-3.
11. Информационное письмо МАСРМ: COVID-19: обсуждение спорных моментов, касающихся вызванных коронавирусом изменений в легких, и подходов к лечению. 2020. Доступно на: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/announcement/>

- view/394?locale=ru_RU [Дата обращения: 18.08.21]. / Information letter MASRM. [COVID-19. Discussion of controversial questions related to the changes in the lungs caused by the virus, and approaches to the treatment. 2020]. Available at: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/announcement/view/394?locale=ru_RU [Accessed: August 18, 2021] (in Russian).
12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf [Дата обращения: 18.08.2021]. / Ministry of Health of the Russian Federation. [The Temporary Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 11 (May 05, 2021)]. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf [Accessed: August 18, 2021] (in Russian).
13. Clancy C.J., Nguyen M.H. Coronavirus disease 19, superinfections, and antimicrobial development: what can we expect? *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (10): 2736–2743. DOI: 10.1093/cid/ciaa524.
14. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020; 81 (2): 266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
15. Youngs J., Wyncoll D., Hopkins P. et al. Improving antibiotic stewardship in COVID-19: bacterial co-infection is less common than with influenza. *J. Infect.* 2020; 81 (3): e55–57. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.056.
16. Dhesi Z., Enne V.I., Brealey D. et al. Organisms causing secondary pneumonia in COVID-19 patients in 5 UK ICUs as detected with the FilmArray test. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20131573v1.full.pdf> [Accessed: August 18, 2021].
17. Seaton R.A., Gibbons C.L., Cooper L. et al. Survey of antibiotic and antifungal prescribing in patients with suspected and confirmed COVID-19 in Scottish hospitals. *J. Infect.* 2020; 81 (6): 952–960. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.09.024.
18. Russell C.D., Fairfield C.J., Drake T.M. et al. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe.* 2021; 2 (8): e354–365. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00090-2.
19. Karami Z., Knoop B.T., Dofferhoff A.S.M. et al. Few bacterial co-infections but frequent empiric antibiotic use in the early phase of hospitalized patients with COVID-19: results from a multicentre retrospective cohort study in The Netherlands. *Infect. Dis. (Lond.)* 2021; 53 (2): 102–110. DOI: 10.1080/23744235.2020.1839672.
20. Hughes S., Troise O., Donaldson H. et al. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (10): 1395–1399. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.025.
21. Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-Garcia E. et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalised patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (1): 83–88. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.041.
22. Vaughn V.M., Gandhi T.N., Petty L.A. et al. Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial coinfection in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multi-hospital cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 72 (10): e533–541. DOI: 10.1093/cid/ciaa1239.
23. Rawson T.M., Moore L.P., Zhu N. et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (9): 2459–2468. DOI: 10.1093/cid/ciaa530.
24. Langford B.J., So M., Raybardhan S. et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (12): 1622–1629. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
25. Langford B.J., So M., Raybardhan S. et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (4): 520–531. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.
26. Rothe K., Feihl S., Schneider J. et al. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021; 40 (4): 859–869. DOI: 10.1007/s10096-020-04063-8.
27. Al-Kuraishy H.M., Al-Naimi M.S., Lungnier C.M., Al-Gareeb A.I. Macrolides and COVID-19: an optimum premise. *Biomed. Biotechnol. Res. J.* 2020; 4 (3): 189–192. DOI: 10.4103/bbrj.bbrj_103_20.
28. Mason J.W. Antimicrobials and QT prolongation. *J. Antimicrob. Chemother.* 2017; 72 (5): 1272–1274. DOI: 10.1093/jac/dkw591.
29. Kim D., Quinn J., Pinsky B. et al. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA.* 2020; 323 (20): 2085–2086. DOI: 10.1001/jama.2020.6266.
30. Seaton R.A., Cooper L., Gibbons C.L. et al. Antibiotic prescribing for respiratory tract infection in patients with suspected and proven COVID-19: results from an antibiotic point prevalence survey in Scottish hospitals. *JAC Antimicrob. Resist.* 2021; 3 (2): dlab078. DOI: 10.1093/jacamr/dlab078.
31. Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-Garcia E. et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalised patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (1): 83–88. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.041.
32. Rothe K., Feihl S., Schneider J. et al. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021; 40 (4): 859–869. DOI: 10.1007/s10096-020-04063-8.
33. Hu R., Han C., Pei S. et al. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 56 (2): 106051. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106051.
34. Van Berkel M., Kox M., Frenzel T. et al. Biomarkers for antimicrobial stewardship: a reappraisal in COVID-19 times? *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 600. DOI: 10.1186/s13054-020-03291-w.
35. Williams E.J., Mair L., de Silva T.I. et al. Evaluation of procalcitonin as a contribution to antimicrobial stewardship in SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. *J. Hosp. Infect.* 2021; 110: 103–107. DOI: 10.1016/j.jhin.2021.01.006.
36. Schuetz P., Beishuizen A., Broyles M. et al. Procalcitonin (PCT) – guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2019; 57 (9): 1308–1318. DOI: 10.1515/cclm-2018-1181.
37. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Antibiotics for pneumonia in adults in hospital. 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173/chapter/4-Assessing-the-ongoing-need-for-antibiotics> [Accessed: August 18, 2021].
38. Heesom L., Rehnberg L., Nasim-Mohi M. et al. Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2020; 22: 782–784. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.07.017.
39. Mason C.Y., Kanitkar T., Richardson C.J. et al. Exclusion of bacterial co-infection in COVID-19 using baseline inflammatory markers and their response to antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2021; 76 (5): 1323–1331. DOI: 10.1093/jac/dkaa563.

Поступила: 06.09.21

Принята к печати: 13.10.21

Received: September 06, 2021

Accepted for publication: October 13, 2021

Информация об авторах / Author Information

Кароли Нина Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (845)

249-14-37; e-mail: nina.karoli.73@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>)

Nina A. Karoli, Doctor of Medicine, Professor, Hospital Therapy Department, Federal State Educational Institution of High Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of

Russian Federation; tel.: (845) 249-14-37; e-mail: nina.karoli.73@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>)

Апаркина Алена Васильевна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (845) 249-14-37; e-mail: alena437539@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8463-2379>)

Alena V. Aparkina, Candidate of Medicine, Assistant of Hospital Therapy Department, Federal State Educational Institution of High Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (845) 249-14-37; e-mail: alena437539@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8463-2379>)

Григорьева Елена Вячеславовна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (845) 249-14-37; e-mail: lek133@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6064-560X>)

Elena V. Grigoryeva, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Hospital Therapy Department, Federal State Educational Institution of High Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (845) 249-14-37; e-mail: lek133@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6064-560X>)

Магдеева Надежда Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (845)

249-14-37; e-mail: Magnad4@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6397-3542>)

Nadezhda A. Magdeeva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Hospital Therapy Department, Federal State Educational Institution of High Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (845) 249-14-37; e-mail: Magnad4@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6397-3542>)

Никитина Наталья Михайловна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (845) 249-14-37; e-mail: nikina0219@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0313-1191>)

Natalia M. Nikitina, Doctor of Medicine, Professor, Hospital Therapy Department, Federal State Educational Institution of High Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (845) 249-14-37; e-mail: nikina0219@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0313-1191>)

Ребров Андрей Петрович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (845) 249-14-37; e-mail: andreyrebrov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>)

Andrey P. Rebrov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Hospital Therapy Department, Federal State Educational Institution of High Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (845) 249-14-37; e-mail: andreyrebrov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>)

Участие авторов

Кароли Н.А. — концепция и дизайн исследования, обработка материала и написание текста

Кароли Н.А., Апаркина А.В., Григорьева Е.В., Магдеева Н.А., Никитина Н.М. — сбор материала

Ребров А.П. — редактирование

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

Karoli N.A. — research concept and design, material processing, and composing the text

Karoli N.A., Aparkina A.V., Grigoryeva E.V., Magdeeva N.A., Nikitina N.M. — collection of the material

Rebrov A.P. — editing

All authors made a significant contribution to the search and analytical work 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.

Оценка эффективности медицинской реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, на основе изучения функциональных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем

О.В.Каменская¹, И.Ю.Логинова¹ ✉, А.С.Клинова¹, А.М.Чернявский¹, Т.А.Берген¹, А.Р.Таркова¹,
О.В.Гришин², М.И.Воевода², В.В.Ломиворотов¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630055, Россия, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»: 630117, Россия, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

Целью исследования являлась оценка эффективности медицинской реабилитации (МР) пациентов, перенесших пневмонию, ассоциированную с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), на основе изучения функциональных возможностей (ФВ) сердечно-сосудистой системы (ССС) и системы внешнего дыхания (СВД). **Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты ($n = 70$), перенесшие пневмонию, обусловленную COVID-19, и выполнившие программу МР с сентября по декабрь 2020 г. До включения в программу МР у всех пациентов проводились легочные функциональные тесты (ЛФТ), включая оценку диффузионной способности легких (ДСЛ), кардиопульмональное нагрузочное тестирование, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки, эхокардиографию, оценку качества жизни (КЖ) по данным вопросника SF-36 и выраженности одышки в соответствии со шкалой выраженности одышки (*Modified Medical Research Council* – mMRC). Оценка эффективности МР проводилась по динамике показателей ЛФТ, толерантности к физической нагрузке (ТФН) и уровню КЖ. **Результаты.** При включении в исследование у 46 % пациентов сохранялись участки поражения легочной ткани по данным МСКТ, что сопровождалось снижением ДСЛ (67 (55–79) %_{долж.}), одышкой 1,6 (1,0–3,0) балла по шкале mMRC; показатели ТФН и КЖ при этом составляли средние значения. При комплексной сердечно-легочной (КСЛ) МР в течение 12–14 дней в условиях специализированного стационара значительно улучшились параметры легочной вентиляции и газообмена, пикового потребления кислорода и резервные возможности кардиореспираторной системы. Факторами, лимитирующими улучшение легочного газообмена, явились старший возраст пациентов и повышенное давление в системе легочной артерии. Отмечено положительное влияние реабилитации как на физический, так и на психоэмоциональный компоненты КЖ. **Заключение.** Показаны безопасность и высокая эффективность КСЛ МР с оценкой динамики параметров кислородного метаболизма и ФВ СССР и дыхательной системы у пациентов, перенесших пневмонию, обусловленную COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; новая коронавирусная инфекция; медицинская реабилитация.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках внутреннего клинического исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Этическая экспертиза. Протокол исследования (№ 691-ки от 25.08.20) одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Добровольное информированное согласие подписано всеми участниками перед включением в исследование.

Ограничения исследования. Ограничениями исследования являются относительно малое число наблюдений и, соответственно, отсутствие рандомизации. Предполагается, что дальнейший набор пациентов и изучение данного вопроса позволит авторам провести более тщательный анализ клинико-функциональных и социальных факторов, влияющих на эффективность медицинской реабилитации пациентов, перенесших пневмонию, обусловленную COVID-19.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам отделений реабилитации Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины».

Для цитирования: Каменская О.В., Логинова И.Ю., Клинова А.С., Чернявский А.М., Берген Т.А., Таркова А.Р., Гришин О.В., Воевода М.И., Ломиворотов В.В. Оценка эффективности медицинской реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, на основе изучения функциональных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 710–717. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-710-717

Assessment of the effectiveness of medical rehabilitation after COVID-19 based on the functional capacity of the cardiovascular and respiratory systems

Oksana V. Kamenskaya¹, Irina Yu. Loginova¹ ✉, Asya S. Klinkova¹, Alexander M. Chernyavsky¹,
Tatiana A. Bergen¹, Alexandra R. Tarkova¹, Oleg V. Grishin², Michail I. Voevoda², Vladimir V. Lomivorotov¹

¹ Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Rechnovskaya 15, Novosibirsk, 630055, Russia

² Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine": ul. Timakova 2, Novosibirsk, 630117, Russia

Abstract

Aim. To assess the effectiveness of medical rehabilitation after pneumonia associated with the novel coronavirus infection (COVID-19), based on the study of functional capacity of the cardiovascular system and the external respiratory system. **Methods.** The study included 70 patients who had COVID-19 pneumonia and underwent a medical rehabilitation program from September to December 2020. Before being included in the rehabilitation program, all patients underwent pulmonary function tests (PFT), including an assessment of the lungs diffusion capacity, cardiopulmonary exercise testing, multispiral computed tomography (MSCT) of the chest, echocardiography, an evaluation of the quality of life according to the SF-36 questionnaire and the severity of shortness of breath on the mMRC scale. The effectiveness of rehabilitation was evaluated against the changes in PFT parameters, exercise tolerance, and quality of life. **Results.** At the enrollment, 46% of patients retained lung tissue lesions shown by MSCT and accompanied by a decrease in the lung diffusion capacity (67 (55 – 79%) of predicted value), dyspnea of 1.6 (1.0 – 3.0) points according to mMRC scale, moderate level of exercise tolerance and quality of life. Complex cardiopulmonary rehabilitation for 12 – 14 days in a specialized hospital led to a significant improvement in the parameters of pulmonary gas exchange and ventilation, peak oxygen consumption, and an increase in the reserve capacity of the cardiorespiratory system. The factors limiting the improvement of pulmonary gas exchange were the older age of the patients and the increased pressure in the pulmonary artery system. The positive influence of rehabilitation on both the physical and psycho-emotional components of the quality of life was noted. **Conclusion.** Complex cardiopulmonary rehabilitation with the assessment of changes in the oxygen metabolism parameters and functional capacity of the cardiovascular and respiratory systems has shown to be safe and highly effective in the studied group of patients who have had COVID-19 pneumonia.

Key words: COVID-19; new coronavirus infection; medical rehabilitation.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out as part of an internal clinical study of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin under the Ministry of Health of the Russian Federation.

Ethical review. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin under the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No.691-ki dated 25.08.20). All participants signed voluntary informed consent prior to enrollment in the study.

Limitations of the study. The limitations of the study include the relatively small number of observations and, accordingly, the lack of randomization. It is assumed that further recruitment of patients and the study of this issue will allow the authors to conduct a more thorough analysis of the clinical, functional, and social factors that affect the effectiveness of medical rehabilitation after COVID-19 pneumonia.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the staff of the rehabilitation departments of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin under the Ministry of Health of the Russian Federation and the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine".

For citation: Kamenskaya O.V., Loginova I.Yu., Klinkova A.S., Chernyavsky A.M., Bergen T.A., Tarkova A.R., Grishin O.V., Voevoda M.I., Lomivorotov V.V. Assessment of the effectiveness of medical rehabilitation after COVID-19 based on the functional capacity of the cardiovascular and respiratory systems. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 710–717 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-710-717

Пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванной коронавирусом 2-го типа (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2* – SARS-CoV-2), при которой развивается острый респираторный синдром, поставила множество задач перед современной системой здравоохранения [1–3]. В 2020 г. в Российской Федерации зарегистрированы > 4 млн случаев COVID-19, из них > 100 тыс. – летальных [2]. Наиболее распространенным клиническим проявлением COVID-19 является двусторонняя пневмония с тяжелой альтерацией ткани легких в виде диффузного альвеолярного повреждения с микроангиопатией [3–5]. Кроме поражения дыхательной системы, описано повреждающее действие COVID-19 на сердечно-сосудистую, центральную и периферическую нервную системы, желудочно-кишечный тракт, почки и т. д. [6, 7]. После выписки из стационара у выживших пациентов длительно сохраняются нарушения функции внешнего дыхания, независимо от исходной тяжести состояния, имеются данные о длительно сохраняющейся легочной гипоперфузии и развитии отсроченных тромбоэмболических осложнениях [5–9].

Постинфекционное повреждение тканей и органов пациентов, перенесших COVID-19, приводит к формированию значимой медико-социальной проблемы – снижению физической работоспособности и трудоспособности значительной части населения,

что свидетельствует о необходимости своевременной и эффективной медицинской реабилитации (МР).

В настоящее время достоверная профессиональная информация о МР после COVID-19 ограничена ввиду новизны и уникальности явления пандемии. По мнению специалистов, шаблонное применение общепринятых методов МР после перенесенных респираторных заболеваний при COVID-19 может быть небезопасным или неэффективным [3].

Целью исследования явилась оценка эффективности комплексной сердечно-легочной (КСЛ) МР пациентов, перенесших пневмонию, обусловленную COVID-19, на основе изучения функциональных возможностей (ФВ) сердечно-сосудистой системы (ССС) и СВД.

Материал и методы

В исследовании приняли участие пациенты ($n = 70$), перенесшие пневмонию, обусловленную COVID-19, и направленные на 2-й этап МР в специализированные стационары и отделения реабилитации с сентября по декабрь 2020 г.

Критериями включения в исследование являлись перенесенная пневмония, вызванная COVID-19, завершение периода постинфекционной изоляции, возраст старше 18 лет. Критерии исключения – острые

или хронические заболевания в стадии обострения, опорно-двигательные и психические нарушения, препятствующие проведению нагрузочного тестирования. Исследование проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (*Good Clinical Practice*) и одобрено Локальным этическим комитетом (Протокол № 691-ки от 25.08.20). Перед включением в исследование всеми участниками подписано добровольное информированное согласие.

При включении в исследование до проведения реабилитационных мероприятий у всех пациентов проводился комплекс диагностических процедур — легочные функциональные тесты (ЛФТ), спирография и оценка диффузионной способности легких (ДСЛ), кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, эхокардиография (ЭхоКГ), пульсоксиметрия, оценка качества жизни (КЖ) по данным вопросника SF-36, оценка по шкале выраженности одышки (*Modified Medical Research Council* — mMRC).

Программа КСЛ МР продолжительностью 12–14 дней проводилась в условиях стационарных отделений реабилитации квалифицированным персоналом в соответствии с действующими рекомендациями [3]. В программу МР были включены индивидуальные и групповые аэробные тренировки на открытом воздухе и / или в помещении, респираторная терапия, психологическая поддержка, консультирование по вопросам питания и сопутствующей патологии. Выбор интенсивности / начального уровня и частоты процедур были адаптированы в соответствии с индивидуальными физиологическими параметрами кислородного метаболизма и ФВ ССС и системы внешнего дыхания (СВД) пациента, полученными при включении в исследование.

Программа аэробных нагрузок состояла преимущественно из контролируемой ходьбы или занятий на велоэргометре с мониторингом жизненно важных параметров и включала 5–7 тренировок в неделю. Темп ходьбы рассчитывался, исходя из индивидуальных результатов КПНТ по формуле, приведенной в работе [10]. Критериями прекращения или снижения интенсивности нагрузки являлись достижение 40–50 % субмаксимальной частоты сердечных сокращений, снижение артериальной сатурации < 90 %, субъективные жалобы, оцениваемые по модифицированной 10-балльной шкале *Borg* CR10 > 3 балла на начальном этапе МР и 4–6 балла — на завершающем.

Респираторная МР заключалась в обучении пациентов методам дыхательной гимнастики, проведении комплекса контролируемого диафрагмального дыхания, динамических дыхательных упражнений и тренировки инспираторных мышц. По показаниям применялись ингаляционная терапия и методики постурального дренажа. Мероприятия проводились ежедневно (1–2 раза в сутки), длительность выполнения комплекса составляла 5–10 мин на начальном этапе МР с увеличением до 30–40 мин.

Психологические мероприятия включали информационно-разъяснительную работу, когнитивно-

поведенческие и телесно-ориентированные и дыхательные техники, обучение пациентов методикам аутотренинга.

Оценка эффективности МР осуществлялась непосредственно перед выпиской из стационара, у всех пациентов повторно проводились ЛФТ, КПНТ, оценка КЖ и выраженности одышки. Повторно МСКТ и ЭхоКГ не проводились.

ЛФТ проводились на оборудовании *MasterScreen Pneumo* (Jaeger, Германия) по стандартным методикам. Для оценки ДСЛ применялся метод «однократного вдоха». КПНТ проводилось с использованием велоэргометра и газоанализатора *Oxycon Pro* (Jaeger, Германия) с параллельной регистрацией электрокардиограммы, мониторингом артериального давления и сатурации. В протокол КПНТ были включены этапы регистрации изучаемых параметров в покое, разогрева (3 мин вращения педалей при минимальной нагрузке), период непрерывно возрастающей нагрузки, период восстановления. Исходный уровень нагрузки выбирался индивидуально, в зависимости от возраста, пола и антропометрических параметров пациента. Критерий прекращения этапа нагрузки — неспособность пациента поддерживать заданную скорость после наступления анаэробного порога, несмотря на мотивацию, либо появление неблагоприятных событий (критерии раннего прекращения теста) [11].

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета статистических программ *Statistica* 6.1. Количественные переменные представлены как медиана и межквартильный интервал (медиана (*Me*) — Q_{25} – Q_{75}). Качественные признаки приведены как абсолютное значение и доля от общего числа наблюдений (*n* (%)). Зависимости между непрерывными количественными переменными исследовались с применением корреляция Спирмена, результаты представлены как коэффициент корреляции (*r*). Для сравнения величин до и после процедур МР применялись критерий Уилкоксона или точный критерий Фишера. Во всех случаях статистическая значимость устанавливалась при вероятности ошибки 1-го типа < 5 %.

Результаты

Исходная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Все пациенты изучаемой группы перенесли двустороннюю полисегментарную пневмонию, ассоциированную с COVID-19. Клиническая картина заболевания характеризовалась лихорадкой ≥ 3 суток, общей слабостью, одышкой. В связи с нарастанием одышки (частота дыхательных движений > 25 в минуту), снижением артериальной сатурации до 80–90 % и / или снижением артериального давления все пациенты были госпитализированы в стационар. В схему лечения COVID-19 были включены противовирусные, антикоагуляционные, муколитические и жаропонижающие препараты. В связи с высоким риском микст-инфекции применялась эмпирическая антибактери-

Таблица 1
Исходная характеристика пациентов, включенных в исследование (Me (Q₂₅–Q₇₅); n (%))

Table 1
Baseline characteristics of the enrolled patients (Me (Q₂₅–Q₇₅); n (%))

Параметр	Значение для пациентов исследуемой группы (n = 70)
Возраст, годы	51 (41–58)
Мужской пол	36 (51,4)
Индекс массы тела, кг / м ²	27 (24–31)
Курящие (в т. ч. прекратившие < 1 года назад)	14 (20,0)
Госпитализация с пневмонией, ассоциированной с COVID-19	
Двусторонняя пневмония	70 (100)
Длительность госпитализации, сутки	18 (14–25)
Длительность пребывания в ОРИТ, сутки	5 (1–7)
Потребность в неинвазивной вентиляции легких	3 (4,3)
Сопутствующая патология	
Ишемическая болезнь сердца	3 (4,3)
Гипертоническая болезнь	10 (14,3)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	1 (1,4)
Сахарный диабет 2-го типа	6 (8,6)
Нарушения ритма сердца	1 (1,4)
Хроническая обструктивная болезнь легких	5 (7,1)
Хроническая болезнь почек > C2 по критериям KDIGO-2012	4 (5,7)
Предшествующие хирургические вмешательства	14 (20,0)

Примечание: МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек.

альная терапия. В 12 (17 %) случаях в связи с тяжестью состояния потребовался перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), из них в 3 случаях применялась неинвазивная вентиляция легких. После получения двукратного отрицательного результата теста на наличие SARS-CoV-2, выполненного методом полимеразной цепной реакции, и купирования симптомов инфекционного заболевания пациенты были выписаны из стационара и направлены для получения МР.

Период от выписки из стационара до включения в данное исследование в среднем составил 26 (12–42) суток. Результаты комплексной оценки состояния сердечно-сосудистой и респираторной систем до и после программы МР представлены в табл. 2.

При включении пациентов в программу МР обращало на себя внимание то, что у 46 % обследованных сохранялись участки поражения легочной ткани по данным МСКТ, сопровождавшиеся нарушениями функции дыхания. Наблюдалось значительное снижение ДСЛ, обструктивный ($n = 3$) и смешанный ($n = 10$) паттерн дыхания.

Исходно низкая ДСЛ ассоциирована с более длительным пребыванием в ОРИТ во время госпитализации при COVID-19 ($r = -0,49$; $p < 0,05$), объемом поражения легочной ткани по данным МСКТ ($r = -0,60$; $p < 0,05$), артериальной сатурацией ($r = 0,68$; $p < 0,05$) и другими параметрами ЛФТ.

Толерантность к физической нагрузке (ТФН) в общей группе пациентов соответствовала среднему уровню. Пиковое потребление кислорода (ППК)

в общей группе составило 16 (13–20) мл / мин / кг, уровень < 14 мл / мин / кг зарегистрирован у 8 (11 %) пациентов. При включении пациентов в программу МР показана достоверная взаимосвязь уровня ППК с сократительной способностью миокарда левого желудочка ($r = 0,63$; $p < 0,05$) и ДСЛ ($r = 0,56$; $p < 0,05$). Наиболее частыми причинами, при которых лимитируется физическая работоспособность, явились выраженная одышка, гипертоническая реакция на нагрузку, нарушения ритма сердца, которые купировались самостоятельно в восстановительном периоде.

По данным ЭхоКГ значимого снижения сократительной способности миокарда, анатомических нарушений камер и клапанного аппарата сердца не зарегистрировано.

При выполнении программы МР 1 пациент выбыл из исследования. Неблагоприятных явлений во время процедур и при наблюдении пациентов не зарегистрировано.

Несмотря на сравнительно короткий период МР (12–14 дней), зарегистрированы положительные изменения как в субъективных ощущениях пациентов, так и параметров легочной вентиляции и газообмена, ТФН (см. табл. 2). Наиболее значимо МР оказала влияние на динамику ДСЛ, ППК и выраженности одышки.

Увеличение показателя ДСЛ зарегистрировано у 37 (54 %) пациентов и в среднем по группе составило 7 (0,5–20,0) %, прирост ППК зарегистрирован у 44 (64 %) больных и в среднем по группе составил 9 (1,4–15,7) %. При анализе факторов, оказываю-

Таблица 2
Результаты комплексной оценки состояния сердечно-сосудистой и респираторной систем пациентов, перенесших пневмонию, обусловленную COVID-19, до и после медицинской реабилитации (Me (Q_{25} – Q_{75}))

Table 2
The results of a comprehensive assessment of the cardiovascular and respiratory systems in patients with COVID-19 pneumonia before and after the medical rehabilitation program (Me (Q_{25} – Q_{75}))

Параметр	Включение в исследование	Окончание программы МР	p
	n = 70	n = 69	
Жизненная емкость легких, % _{доп.}	96 (84–109)	100 (89–111)	0,087
Форсированная жизненная емкость легких, % _{доп.}	95 (84–101)	99 (91–108)	0,135
Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, % _{доп.}	98 (86–101)	105 (90–107)	0,064
Общая емкость легких, % _{доп.}	86 (77–93)	88 (81–102)	0,164
Диффузионная способность легких, % _{доп.}	67 (55–79)	74 (64–85)	0,034
Пороговая мощность нагрузки, Вт	112 (80–125)	120 (100–150)	0,105
Достижение анаэробного порога, n (%)	64 (91,4)	69 (100)	0,355
Пиковое потребление кислорода, мл / мин / кг	16 (13–20)	18 (16–21)	0,031
Градиент V_E / V_{CO_2}	30,5 (28,0–38,1)	29,6 (27,3–32,5)	0,057
Дыхательный коэффициент	1,08 (1,05–1,11)	1,08 (1,05–1,14)	0,451
Артериальная сатурация в покое, %	96 (95–98)	97 (96–98)	0,327
Объем поражения легочной ткани по данным МСКТ, %	39 (25–50)	–	–
Фракция выброса левого желудочка, %	62 (60–67)	–	–
Фракционное изменение площади правого желудочка, %	49 (41–54)	–	–
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	21 (17–23)	–	–
Оценка по mMRC, баллы	1,6 (1,0–3,0)	1,1 (0,0–2,0)	0,021

Примечание: МР – медицинская реабилитация; V_E / V_{CO_2} – соотношение показателей минутного объема дыхания и продукции углекислого газа; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) – шкала оценки одышки с помощью модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета.

Таблица 3
Социальный статус и качество жизни пациентов, перенесших пневмонию, обусловленную COVID-19, до и после медицинской реабилитации (Me (Q_{25} – Q_{75}))

Table 3
Social status and quality of life of patients with COVID-19 pneumonia before and after the medical rehabilitation program (Me (Q_{25} – Q_{75}))

Параметр	Включение в исследование	Окончание программы МР
	n = 70	n = 69
Социальный статус, n (%)		
Работающие:	38 (54)	69 (100)
• с сохранением прежних условий труда	31 (44)	60 (87)
Временно нетрудоспособные	32 (46)	0
Неработающие	0	0
Компонент КЖ (вопросник SF-36), баллы:		
• физический	48 (40–55)	54 (50–63)
• психоэмоциональный	51 (44–58)	54 (51–63)

Примечание: МР – медицинская реабилитация; КЖ – качество жизни.

щих влияние на динамику ДСЛ и ППК, значимая ассоциация продемонстрирована следующими факторами. Выявлена взаимосвязь возраста ($r = -0,50$; $p < 0,05$) и уровня среднего давления в легочной артерии ($r = -0,69$; $p < 0,05$) с динамикой ДСЛ, тогда как на динамику ППК ни один из анализируемых факторов влияния не оказал, что, вероятно, требует дальнейшего изучения.

При оценке социального статуса и КЖ до и после МР показано (табл. 3), что до госпитализации

в инфекционный стационар все пациенты являлись работоспособными. После выписки из стационара у 46 % из них сохранялась нетрудоспособность. После окончания программы МР все пациенты вернулись к трудовой деятельности, в 87 % случаев – к прежним условиям труда, в 13 % – к условиям с меньшей физической нагрузкой либо к менее квалифицированному труду. МР оказала благоприятное влияние как на физический, так и психоэмоциональный компонент КЖ ($p = 0,002$ и $p = 0,011$ соответственно).

Обсуждение

Рост количества пациентов, перенесших пневмонию, обусловленную COVID-19, диктует необходимость своевременного проведения у них МР [3, 12]. Полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют о том, что стационарная КСЛ МР может безопасно и эффективно применяться в когорте лиц, перенесших пневмонию, обусловленную COVID-19, при условии тщательного анализа ФВ ССС и СВД пациентов до включения в программу МР.

Известно, что пациенты, перенесшие пневмонию, обусловленную COVID-19, после выписки из стационара и возвращения к обычной жизнедеятельности сталкиваются с нарушениями функции внешнего дыхания, ограничениями физической работоспособности, социального и психоэмоционального функционирования [13]. Так, практически у 50 % наблюдаемых при включении в исследование сохранялись участки поражения легочной ткани по данным МСКТ, что сопровождалось соответствующими нарушениями газообменной функции легких, а также жалобами и снижением уровня КЖ.

При проведении своевременных реабилитационных мероприятий может значительно улучшиться прогноз [14, 15]. Программы МР для пациентов респираторного и сердечно-сосудистого профилей состоят из серии научно обоснованных и клинически эффективных процедур восстановления здоровья [3, 10, 16, 17]. Особое внимание при этом уделяется индивидуальным схемам повышения аэробной выносливости, основанным на предреабилитационных физиологических параметрах [13]. Целесообразность физического аспекта МР основана на доказательной базе многочисленных исследований и отражена в рекомендациях мировых профессиональных сообществ [16, 17].

Особенностью проведенного исследования явилась комплексная оценка ФВ ССС и дыхательной систем пациентов, перенесших пневмонию, обусловленную COVID-19, до и после МР. Выявлено, что у большинства пациентов после МР отмечено улучшение газообменной функции легких, что привело к уменьшению выраженности одышки. Следует отметить, что факторами, лимитирующими улучшение ДСЛ, явились более старший возраст пациентов и повышенное давление в системе легочной артерии, вероятно, обусловленное сопутствующей патологией. Повышение аэробной выносливости организма, безусловно, является одним из важнейших эффектов МР, при этом продемонстрировано улучшение ТФН, значимое повышение ППК, повышение резервных возможностей кардиореспираторной системы в ответ на 12–14-дневный комплекс реабилитационных мероприятий.

Заключение

Таким образом, проведение программы КСЛ МР в условиях специализированного стационара оказало благоприятное влияние на выраженность одышки, динамику показателей ЛФТ и ТФН, социальное функционирование и, соответственно, КЖ пациентов.

Благодаря полученным данным объективно оценена эффективность реабилитационных мероприятий и создана фундаментальная основа для дальнейшего изучения.

Показана безопасность и высокая эффективность КСЛ МР с оценкой динамики параметров кислородного метаболизма и ФВ ССС и СВД в изучаемой группе пациентов, перенесших пневмонию, обусловленную COVID-19.

Список сокращений

ДСЛ — диффузионная способность легких

КЖ — качество жизни

КПНТ — кардиопульмональное нагрузочное тестирование

КСЛ МР — комплексная сердечно-легочная медицинская реабилитация

ЛФТ — легочные функциональные тесты

МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография

ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

ППК — пиковое потребление кислорода

СВД — система внешнего дыхания

ССС — сердечно-сосудистая система

ТФН — толерантность к физической нагрузке

ФВ — функциональные возможности

ЭхоКГ — эхокардиография

KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) —

Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек

V_E / V_{CO_2} — соотношение показателей минутного объема дыхания и продукции углекислого газа.

Литература

1. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мерзоева З.М. и др. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 151–163. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163.
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Situation Report — 189. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200727-covid-19-sitrep-189.pdf?sfvrsn=b93a6913_2 [Accessed: July 27, 2020].
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf [Дата обращения: 02.04.2021].
4. Levy J., Léotard A., Lawrence C. et al. A model for a ventilator-weaning and early rehabilitation unit to deal with post-ICU impairments following severe COVID-19. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2020; 63 (4): 376–378. DOI: 10.1016/j.rehab.2020.04.002.
5. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
6. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324 (6): 603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
7. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19).

- JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 811–818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
8. Mo X., Jian W., Su Z. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2001217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020.
 9. Patelli G., Paganoni S., Besana F. et al. Preliminary detection of lung hypoperfusion in discharged COVID-19 patients during recovery. *Eur. J. Radiol.* 2020; 129: 109121. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109121.
 10. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Бойцов С.А. Методические рекомендации: Обеспечение физической активности граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья. *КардиоСоматика*. 2016; 7 (1): 5–50. DOI: 10.26442/cs45189.
 11. Guazzi M., Arena R., Halle M. et al. 2016 Focused Update: Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2016; 133 (24): e694–711. DOI: 10.1161/cir.0000000000000406.
 12. Stein J., Visco C.J., Barbuti S. Rehabilitation medicine response to the COVID-19 pandemic. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2020; 99 (7): 573–579. DOI: 10.1097/phm.0000000000001470.
 13. Yan H., Ouyang Y., Wang L. et al. Effect of respiratory rehabilitation training on elderly patients with COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020; 99 (37): e22109. DOI: 10.1097/md.00000000000022109.
 14. Rooney S., Webster A., Paul L. Systematic review of changes and recovery in physical function and fitness after severe acute respiratory syndrome-related coronavirus infection: implications for COVID-19 rehabilitation. *Phys. Ther.* 2020; 100 (10): 1717–1729. DOI: 10.1093/ptj/pzaa129.
 15. Hermann M., Pekacka-Egli A.M., Witassek F. et al. Feasibility and efficacy of cardiopulmonary rehabilitation after COVID-19. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2020; 99 (10): 865–869. DOI: 10.1097/phm.0000000000001549.
 16. Кардиоваскулярная профилактика 2017: Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018; (6): 7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
 17. Fletcher G.F., Ades P.A., Kligfield P. et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 128 (8): 873–934. DOI: 10.1161/cir.0b013e31829b5b44.
 18. original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf [Accessed: April 02, 2021] (in Russian).
 19. Levy J., Léotard A., Lawrence C. et al. A model for a ventilator-weaning and early rehabilitation unit to deal with post-ICU impairments following severe COVID-19. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2020; 63 (4): 376–378. DOI: 10.1016/j.rehab.2020.04.002.
 20. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
 21. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324 (6): 603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
 22. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 811–818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
 23. Mo X., Jian W., Su Z. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2001217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020.
 24. Patelli G., Paganoni S., Besana F. et al. Preliminary detection of lung hypoperfusion in discharged COVID-19 patients during recovery. *Eur. J. Radiol.* 2020; 129: 109121. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109121.
 25. Bubnova M.G., Aronov D.M., Boytsov S.A. [Methodic recommendations: Maintaining physical activity of those with limitations in health]. *KardioSomatika*. 2016; 7 (1): 5–50. DOI: 10.26442/cs45189 (in Russian).
 26. Guazzi M., Arena R., Halle M. et al. 2016 Focused Update: Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2016; 133 (24): e694–711. DOI: 10.1161/cir.0000000000000406.
 27. Stein J., Visco C.J., Barbuti S. Rehabilitation medicine response to the COVID-19 pandemic. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2020; 99 (7): 573–579. DOI: 10.1097/phm.0000000000001470.
 28. Yan H., Ouyang Y., Wang L. et al. Effect of respiratory rehabilitation training on elderly patients with COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020; 99 (37): e22109. DOI: 10.1097/md.00000000000022109.
 29. Rooney S., Webster A., Paul L. Systematic review of changes and recovery in physical function and fitness after severe acute respiratory syndrome-related coronavirus infection: implications for COVID-19 rehabilitation. *Phys. Ther.* 2020; 100 (10): 1717–1729. DOI: 10.1093/ptj/pzaa129.
 30. Hermann M., Pekacka-Egli A.M., Witassek F. et al. Feasibility and efficacy of cardiopulmonary rehabilitation after COVID-19. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2020; 99 (10): 865–869. DOI: 10.1097/phm.0000000000001549.
 31. [Cardiovascular prevention 2017: National guidelines]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2018; (6): 7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 (in Russian).
 32. Fletcher G.F., Ades P.A., Kligfield P. et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 128 (8): 873–934. DOI: 10.1161/cir.0b013e31829b5b44.

Поступила: 07.06.21
Принята к печати: 14.10.21

References

1. Avdeev S.N., Tsareva N.A., Merzhoeva Z.M. et al. [Practical guidance for oxygen treatment and respiratory support of patients with COVID-19 infection before admission to intensive care unit]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (2): 151–163. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163 (in Russian).
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Situation Report – 189. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200727-covid-19-sitrep-189.pdf?sfvrsn=b93a6913_2 [Accessed: July 27, 2020].
3. Ministry of Health of the Russian Federation. [The Temporary Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 10 (02.08.2021)]. Available at: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/>

Received: June 07, 2021

Accepted for publication: October 14, 2021

Информация об авторах / Author Information

Каменская Оксана Васильевна — д. м. н., заведующая лабораторией клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: o_kamenskaya@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8488-0858>)
Oksana V. Kamenskaya, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of clinical physiology, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: o_kamenskaya@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8488-0858>)

Логинова Ирина Юрьевна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: i_loginova@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3219-0107>)
Irina Yu. Loginova, Candidate of Biology, Senior Researcher, Laboratory of clinical physiology, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: i_loginova@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3219-0107>)

Клиноква Ася Станиславовна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: a_klinkova@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2845-930X>)

Asya S. Klinkova, Candidate of Medicine, Researcher, Laboratory of clinical physiology, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: a_klinkova@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2845-930X>)

Чернявский Александр Михайлович — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-40; e-mail: a_cherniavsky@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9818-8678>)

Alexander M. Chernyavsky, Doctor of Medicine, Professor, Director, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 347-60-40; e-mail: a_cherniavsky@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9818-8678>)

Берген Татьяна Андреевна — к. м. н., заведующая отделом лучевой и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: bergen_t@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1530-1327>)

Tatiana A. Bergen, Candidate of Medicine, Head of the Department of radiation and instrumental diagnostics, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: bergen_t@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1530-1327>)

Таркова Александра Романовна — к. м. н., научный сотрудник отдела лучевой и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства

здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: a_tarkova@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4291-6047>)

Alexandra R. Tarkova, Candidate of Medicine, Researcher of the Department of radiation and instrumental diagnostics, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: a_tarkova@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4291-6047>)

Гришин Олег Витальевич — д. м. н., главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; тел.: (913) 018-78-84; e-mail: ovgrishin@frcftm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5348-6927>)

Oleg V. Grishin, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine"; tel.: (913) 018-78-84; e-mail: ovgrishin@frcftm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5348-6927>)

Воевода Михаил Иванович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; тел.: (383) 335-97-74; e-mail: director@frcftm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9425-413X>)

Michail I. Voevoda, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine"; tel.: (383) 335-97-74; e-mail: director@frcftm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9425-413X>)

Ломиворотов Владимир Владимирович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, руководитель научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: vv_lomivorotov@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8591-6461>)

Vladimir V. Lomivorotov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: vv_lomivorotov@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8591-6461>)

Участие авторов

Каменская О.В. — концепция и дизайн исследования

Логина И.Ю. — обработка материала, написание текста

Клиноква А.С. — сбор материала, статистическая обработка результатов

Чернявский А.М. — рецензирование статьи, утверждение окончательного варианта рукописи

Берген Т.А. — сбор и обработка материала

Таркова А.Р. — сбор и обработка материала

Гришин О.В. — сбор и обработка материала, рецензирование статьи

Воевода М.И. — рецензирование статьи, утверждение окончательного варианта рукописи

Ломиворотов В.В. — концепция и дизайн исследования, рецензирование статьи

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

Kamenskaya O.V. — research concept and design

Loginova I.Yu. — material processing, text writing

Klinkova A.S. — collection of the material, statistical processing of the results

Chernyavsky A.M. — reviewing the article, approving the final version of the manuscript

Bergen T.A. — collection and processing of the material

Tarkova A.R. — collection and processing of the material

Grishin O.V. — collection and processing of the material, reviewing the article

Voevoda M.I. — review of the article, approval of the final version of the manuscript

Lomivorotov V.V. — research concept and design, article review

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and the preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Сравнительная эффективность виртуальной бронхоскопии и эндобронхиальной ультрасонографии в малоинвазивной диагностике периферических образований легких: первый опыт

Я.О.Чесалина , Н.Л.Карпина, Ю.С.Березовский, С.В.Шишова, И.В.Сивокосов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2

Резюме

На сегодняшний день нет единого мнения о месте виртуальной бронхоскопии (ВБ) в качестве навигационной методики при малоинвазивной диагностике периферических образований легких (ПОЛ), в т. ч. при сочетании с радиальной эндобронхиальной ультрасонографией (рЭБУС). **Целью** исследования явилась сравнительная оценка эффективности ВБ и комбинации ВБ с рЭБУС в дифференциальной диагностике ПОЛ. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты ($n = 36$) с ПОЛ, выявленными по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК). У всех пациентов выполнена бронхоскопия с различными модальностями биопсий (с учетом навигации) в комбинациях или моновариантах с последующим цитологическим, гистологическим (при наличии биоптата) и микробиологическим исследованием полученного материала. В зависимости от используемой навигационной методики пациенты рандомизированы в 2 группы. Больным 1-й группы ($n = 20$) выполнялась ВБ в комбинации с рЭБУС с помощью мини-зонда, 2-й ($n = 16$) — только ВБ. **Результаты.** Суммарная диагностическая эффективность биопсий составила 60 и 56 % для 1-й и 2-й групп соответственно, при этом злокачественные ПОЛ верифицировались почти в 2 раза чаще доброкачественных — 86 % vs 42 % в 1-й группе и 100 % vs 36 % — во 2-й. Отмечена более высокая эффективность биопсий у пациентов обеих групп при наличии симптома дренирующего бронха по данным КТВР ОГК, размере ПОЛ > 20 мм, верхнедолевой локализации ПОЛ. У больных 1-й группы предиктором эффективности также являлась визуализация ПОЛ при ультразвуковом сканировании при помощи радиального мини-зонда, а у пациентов 2-й группы — измененная внутрипросветная анатомия по данным ВБ как признак централизации периферического рака. **Заключение.** ВБ и рЭБУС являются эффективными и безопасными навигационными методиками, позволяющими обеспечить высокоэффективную малоинвазивную диагностику при ПОЛ. В случаях, когда рЭБУС недоступна, альтернативой может выступать ВБ. **Ключевые слова:** виртуальная бронхоскопия, радиальная эндобронхиальная ультрасонография, периферическое образование легкого, рак легкого, биопсия, навигация.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Этическая экспертиза. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Чесалина Я.О., Карпина Н.Л., Березовский Ю.С., Шишова С.В., Сивокосов И.В. Сравнительная эффективность виртуальной бронхоскопии и эндобронхиальной ультрасонографии в малоинвазивной диагностике периферических образований легких: первый опыт. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 718–728. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-718-728

First assessment of comparative efficacy of virtual bronchoscopy and radial endobronchial ultrasound for minimally invasive diagnosis of peripheral pulmonary lesions

Yana O. Chesalina , Natalya L. Karpina, Yuri S. Berezovskij, Svetlana V. Shishova, Ilya V. Sivokozov

Federal Central Research Institute of Tuberculosis: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

Abstract

Data regarding the efficacy of virtual bronchoscopy (VB) compared to radial endobronchial ultrasound (rEBUS) for minimally invasive diagnostics of peripheral pulmonary lesions (PPLs) are still controversial. **Aim.** To assess the comparative efficacy of VB versus VB plus rEBUS in patients with PPLs. **Methods.** The study enrolled 36 subjects with PPLs detected by chest high resolution computed tomography (HRCT). All patients had bronchoscopy with various biopsy methods (based on navigation) alone or in combination with each other, followed by cytological, histological (if the biopsy sample was available), and microbiological analysis of the specimens. The subjects were randomized into two groups depending on the navigation technique: VB + rEBUS group (I) and VB group (II). VB (Osirix) was done as a planning procedure before real bronchoscopy with rEBUS navigation (Olympus UM-S20-17S) in group I. In group II VB was the only navigation technique. **Results.** Overall diagnostic yield (d. y.) reached 60% and 56% for groups I and II, respectively. In group I, the d. y. reached 86% for malignancy and 42% for other benign diseases. In group II, the d. y. reached 100% for malignancy and 36% for other benign diseases. The navigation efficacy was higher in the presence of a draining bronchus sign according to chest HRCT, lesion size more than 20 mm, upper lobe peripheral lesion. In group I, detecting the lesion with the ultrasound radial mini probe was also a predictor of efficacy. In group II, abnormal intraluminal bronchial anatomy according to VB as a sign of central lung cancer was also a predictor of efficacy. **Conclusion.** Both rEBUS and VB are safe and effective navigation techniques that provide for highly effective minimally invasive diagnosis of PPLs. VB could be a sound alternative when rEBUS is unavailable.

Key words: virtual bronchoscopy, radial endobronchial ultrasound, peripheral pulmonary lesion, lung cancer, biopsy, navigation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsor support.

Ethical review. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Written informed consent was obtained from each patient to participate in the study.

For citation: Chesalina Y.O., Karpina N.L., Berezovskiy Y.S., Shishova S.V., Sivokozov I.V. First assessment of comparative efficacy of virtual bronchoscopy and radial endobronchial ultrasound for minimally invasive diagnosis of peripheral pulmonary lesions. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 718–728 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-718-728

Дифференциальная диагностика периферических образований легких (ПОЛ) является актуальной клинической проблемой. ПОЛ представляют собой зоны патологического уплотнения легочной ткани округлой или близкой к ней формы, окруженные нормальной паренхимой. В понятие ПОЛ объединены образования как малого размера (диаметром ≤ 30 мм) — т. н. одиночные (солитарные) легочные узелки, так и большего размера. Этиология данных ПОЛ чрезвычайно широка и включает в себя ряд злокачественных и доброкачественных заболеваний. Данные о частоте выявления солитарных легочных узелков по данным компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК) различаются от 20 до 51 % [1]. Подавляющее большинство выявляемых очагов являются доброкачественными, однако в рамках программ скрининга рака легкого (РЛ) с помощью низкодозовой КТ обнаруживаемые периферические очаги злокачественной природы позволяют выявлять РЛ на ранних стадиях; при этом существенно снижается смертность и повышается продолжительность жизни пациентов группы риска [2–5]. «Золотым стандартом» этиологической верификации ПОЛ с середины 1980-х гг. по настоящее время является трансторакальная пункция под контролем КТ либо ультразвука. Суммарная диагностическая эффективность данной методики составляет 93 %, различия составляют 86–97 % [6]. Тем не менее пункционная биопсия имеет ряд ограничений — в первую очередь, высокий риск развития травматического пневмоторакса (до 25 %), а также легочного кровотечения (до 18 %), в особенности у пациентов с топографией очагов во внутренней или средней трети легкого и при наличии явлений эмфиземы [7]. Альтернативой трансторакальной биопсии в последние годы все чаще выступает навигационная бронхоскопия, где в качестве средства навигации используется рентгеноскопический контроль в режиме дополненной реальности либо томосинтез [8], либо радиальная эндобронхиальная ультрасонография (рЭБУС) [9–11]. Тем не менее в реальной клинической практике зачастую невозможно применение указанных навигационных модальностей (высокая стоимость оборудования, отсутствие опыта у оператора). Кроме того, в ряде ситуаций (полостные ПОЛ, анатомические особенности трахеобронхиального дерева, малый размер очага и отсутствие связи последнего с бронхом) применение рЭБУС и рентгеноскопии не позволяет существенно повысить диагностическую эффективность бронхобиопсий. В таких ситуациях возможным решением может служить применение методики программной мультипланарной ре-

конструкции DICOM-изображений с формированием «имитации» эндоскопического исследования, или виртуальной бронхоскопии (ВБ). До сих пор в научной литературе нет достоверного обоснования оптимального применения опосредованной навигации по данным ВБ по сравнению с рЭБУС во время бронхологического исследования.

Целью данной работы явилась впервые выполненная в России сравнительная оценка эффективности ВБ и рЭБУС при дифференциальной диагностике ПОЛ.

Материалы и методы

В отделении эндоскопии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» в период с 09.10.19 по 18.02.20 обследованы пациенты ($n = 36$: 15 мужчин; возраст — 21–85 лет; средний возраст — 52 года) со впервые выявленными ПОЛ. Подробная характеристика включенных в исследование пациентов описана в табл. 1.

С целью верификации выявленных ПОЛ у всех пациентов выполнена гибкая видеобронхоскопия с одним или несколькими видами биопсий в различных комбинациях. Для корректного позиционирования ПОЛ и последующей биопсии использовались вспомогательные навигационные методики (ВБ, рЭБУС).

В рамках подготовки к эндоскопическому исследованию проводились физикальное обследование, оценка клинико-лабораторных и функциональных показателей (гемограмма, коагулограмма, определение маркеров гемотрансмиссивных инфекций, спирометрия).

Критерии включения в исследование:

- ПОЛ, окруженные нормальной паренхимой, впервые выявленные по данным КТ ОГК;
- возраст 18–95 лет;
- отсутствие значимых противопоказаний для выполнения комплексного бронхологического исследования (острый инфаркт миокарда, инсульт, выраженная тромбоцитопения, коагулопатия, низкие функциональные резервы и т. п.);
- отсутствие инфицирования вирусом иммунодефицита человека;
- наличие подписанной пациентом формы информированного согласия на диагностическое вмешательство.

Во всех случаях пациентам выполнялась КТВР ОГК на мультисрезовом компьютерном томографе *Siemens Somatom Emotion* в положении лежа на спине,

Таблица 1
Характеристика пациентов исследуемых групп*
Table 1
Baseline characteristics of the study groups*

Параметр	1-я группа n = 20	2-я группа n = 16	p
Пол, n:			
• мужской	9	6	NA
• женский	11	10	> 0,05
Возраст, годы	52,0 ± 15,1	52,0 ± 17,3	> 0,05
Размер ПОЛ, мм:			
• максимальный	37,5 ± 19,6	36,1 ± 20,0	> 0,05
• минимальный	26,9 ± 13,9	26,3 ± 14,7	> 0,05
Расстояние от плевры до дистального края ПОЛ, мм	10,9	11,4	> 0,05
Наличие по данным компьютерной томографии, n (%):			
• дренирующего бронха	10 (50)	7 (44)	> 0,05
• лучистых контуров образования	3 (15)	3 (18)	> 0,05
Продолжительность, мин	16,5 ± 10,0	16,3 ± 9,8	> 0,05

Примечание: ПОЛ – периферическое образование легких; NA (not available) – данные отсутствуют; * – для количественных параметров значения указаны как $M \pm m$.

Note: *, the values of the quantitative parameters are reported as $M \pm m$.

на высоте глубокого задержанного вдоха, без контрастного усиления. При этом толщина слоя составляла 0,75–1,25 мм, шаг стола – 1 см; сканирование выполнялось от уровня верхушек легких до диафрагмы с захватом верхних полюсов почек. Характеристики

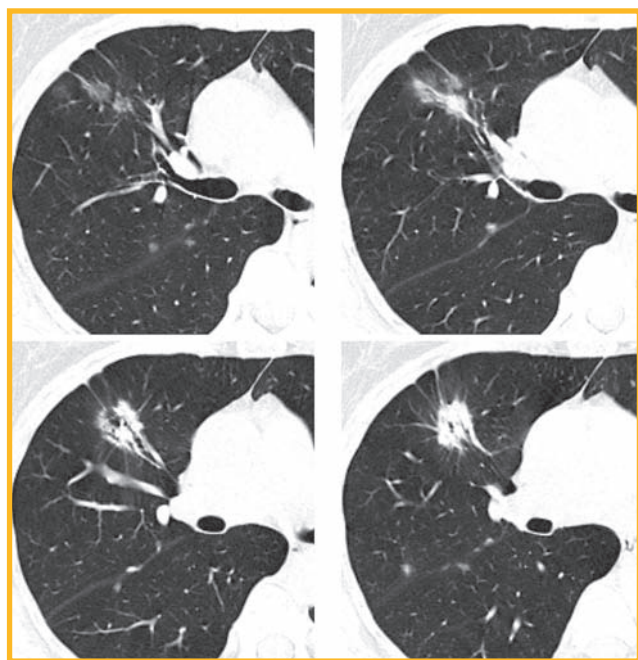


Рис. 1. Аксиальные срезы, полученные при выполнении компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки. «Легочное окно»: в RS₃ определяется частично солидное образование размерами 20 × 20 мм с лучистыми контурами на фоне лимфангоита с формированием симптома «воздушной бронхографии» и наличием дренирующего бронха

Figure 1. Axial sections obtained by high-resolution computed tomography of the chest organs. “Pulmonary window”: RS₃ contains a partially solid formation measuring 20 × 20 mm with radiant contours against lymphangitis with a symptom of “air bronchography” and a draining bronchus

ПОЛ, оцениваемые по данным КТ, включали локализацию (сегмент, треть легкого), размер, структуру ПОЛ, наличие дренирующего бронха, лучистых контуров, воздушной бронхографии, признаков кальцинации (рис. 1).

Пациенты рандомизированы в 2 группы, в зависимости от используемой методики навигации, дизайн исследования отражен на рис. 2 [1].

В 1-й группе для навигации проводились предварительная ВБ и сканирование радиальным ультразвуковым мини-зондом непосредственно перед биопсией, во 2-й – только ВБ путем трехмерной реконструкции DICOM-массивов КТБП ОГК в программном пакете *OsiriXMD 11.0 (PixmeoSARL, Bernex, Швейцария)* на платформе *MacOS Mojave 10.14.2* (рис. 3).

Целью ВБ являлась визуализация дренирующего бронха (III–VI порядка), при отсутствии такового – бронха, наиболее близко расположенного к ПОЛ. Также в рамках ВБ оценивались признаки возможной централизации процесса с указанием пораженного долевого или сегментарного бронха.

После предварительного обследования и ВБ-разметки у всех пациентов выполнялось комплексное бронхологическое исследование. Диагностическая видеоэндобронхоскопия выполнялась эндоскопами высокого разрешения *Olympus BF-Q190 (Olympus Corporation, Токио, Япония; разрешение видеосигнала – 720 p)*, *Pentax EB15-J10 (Hoya Corporation, Pentax Lifecare Division, Токио, Япония; разрешение видеосигнала – 1 080 p)* под местной анестезией (10%-ный спрей лидокаина и 2%-ный раствор лидокаина) либо в условиях тотальной внутривенной анестезии с миорелаксацией и высокочастотной вентилиацией через тубус ригидного бронхоскопа *Storz 11-го или 12-го размера (Karl Storz Endoskopie, Tuttlingen, Германия)* по стандартной методике [12, 13] (рис. 4).

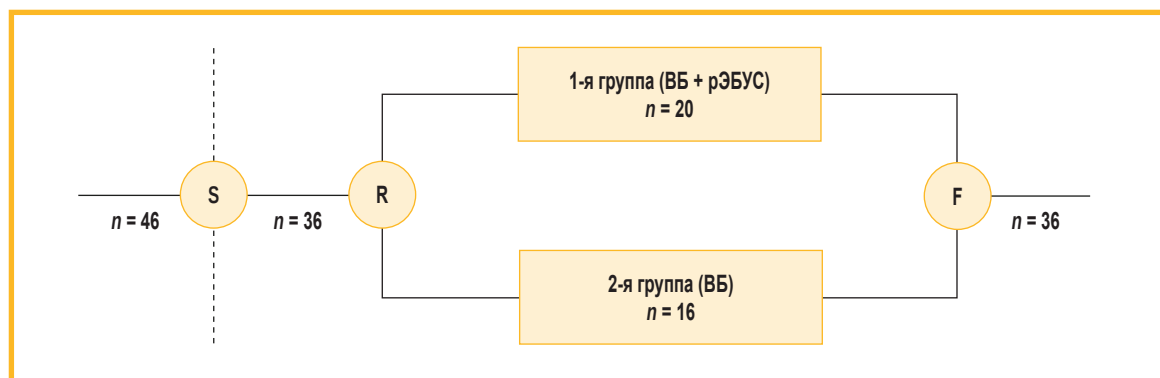


Рис. 2. Дизайн исследования. В скрининг вошли пациенты ($n = 46$), 36 из которых рандомизированы в группы комбинированного применения навигационных методик (1-я группа ($n = 20$) – виртуальная бронхоскопия + радиальная эндобронхиальная ультразвукография) и только опосредованной навигации (2-я группа ($n = 16$) – виртуальная бронхоскопия). Данные о результатах биопсий доступны для всех рандомизированных пациентов ($n = 36$)

Примечание: ВБ – виртуальная бронхоскопия; рЭБУС – радиальная эндобронхиальная ультразвукография; S – скрининг, R – рандомизация, F – завершение исследования.

Figure 2. Study design. The screening included 46 patients, 36 of whom were randomized into a group of the combined navigation techniques (group 1 ($n = 20$) – virtual bronchoscopy + radial endobronchial ultrasonography) and a group of mediated navigation only (group 2 ($n = 16$) – virtual bronchoscopy). Biopsy data available for all 36 randomized patients

Note: S, screening; R, randomization; F, study completion.

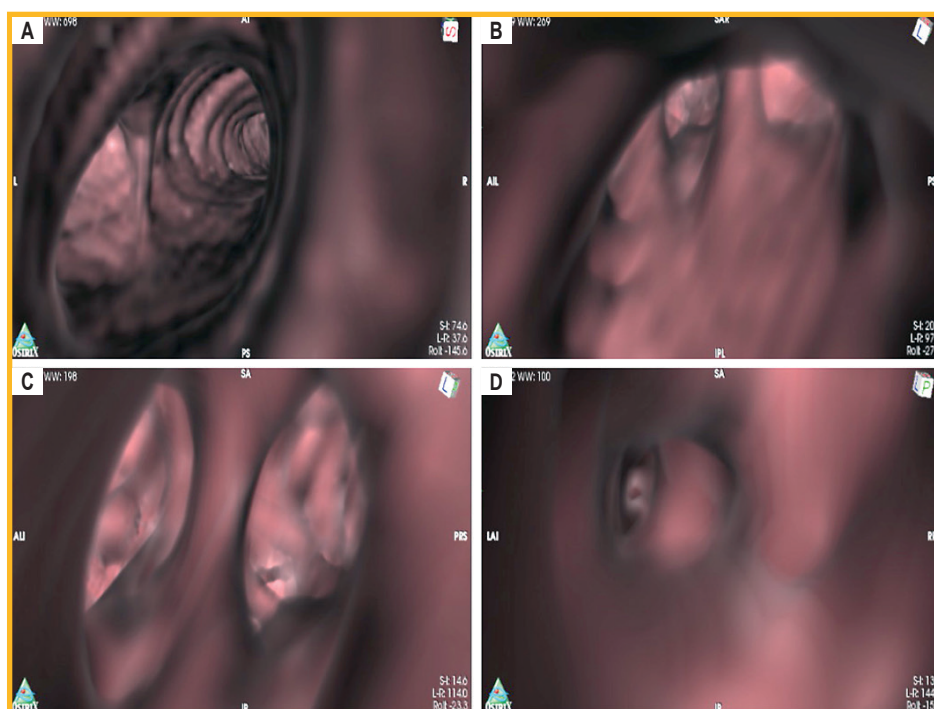


Рис. 3. Мультипланарная реконструкция DICOM-массива данных с формированием виртуальной бронхоскопии, последовательная визуализация просвета трахеобронхиального дерева: А – бифуркация трахеи; В – устье верхнедолевого бронха справа; С – устье RB_3 , визуализируются субсегменты RB_{3a} (на 3 ч) и RB_{3b} (на 9 ч); D – определен RB_{3bi} -дренирующий бронх

Figure 3. Multiplanar reconstruction of the DICOM data array with the formation of virtual bronchoscopy, sequential visualization of the lumen of the tracheobronchial tree: A, tracheal bifurcation; B, the mouth of the upper lobe bronchus on the right; C, mouth of RB_3 , sub-segments RB_{3a} (at 3 hours) and RB_{3b} (at 9 hours) are visualized; D, identified RB_{3bi} -draining bronchus

В 1-й группе после осмотра бронхиального дерева выполнялся поиск ПОЛ путем поочередного сканирования радиальным ультразвуковым мини-зондом Olympus UM-S20-17S с частотой 20 МГц (Olympus Corporation, Токио, Япония) через устья целевых бронхов с учетом результатов ранее выполненной ВБ. Мини-зонд, подключенный к ультразвуковому процессору Olympus EU-ME1 (Olympus Corporation, Токио, Япония), проводился через инструментальный канал видеобронхоскопа. При обнаружении ПОЛ оценивались его положение относительно датчика, размеры, структура, контуры, наличие артефактов воздуха и крупных сосудов, расстояние от устья бронха (рис. 5).

У пациентов 2-й группы биопсия выполнялась после осмотра бронхиального дерева с учетом результатов исключительно ВБ, без ультразвукового позиционирования цели. После определения «целевого» бронха выполнялись различные модальности эндоскопических бронхобиопсий – бронхоальвеолярный лаваж, браш-биопсия, трансбронхиальная биопсия легкого (ТББЛ) как в комбинациях, так и в моновариантах (см. рис. 4). Полученный материал направлялся на цитологическое, гистологическое (при наличии биоптата) (рис. 6), молекулярно-генетическое (для определения ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) методом полимеразной цепной реакции) и культу-

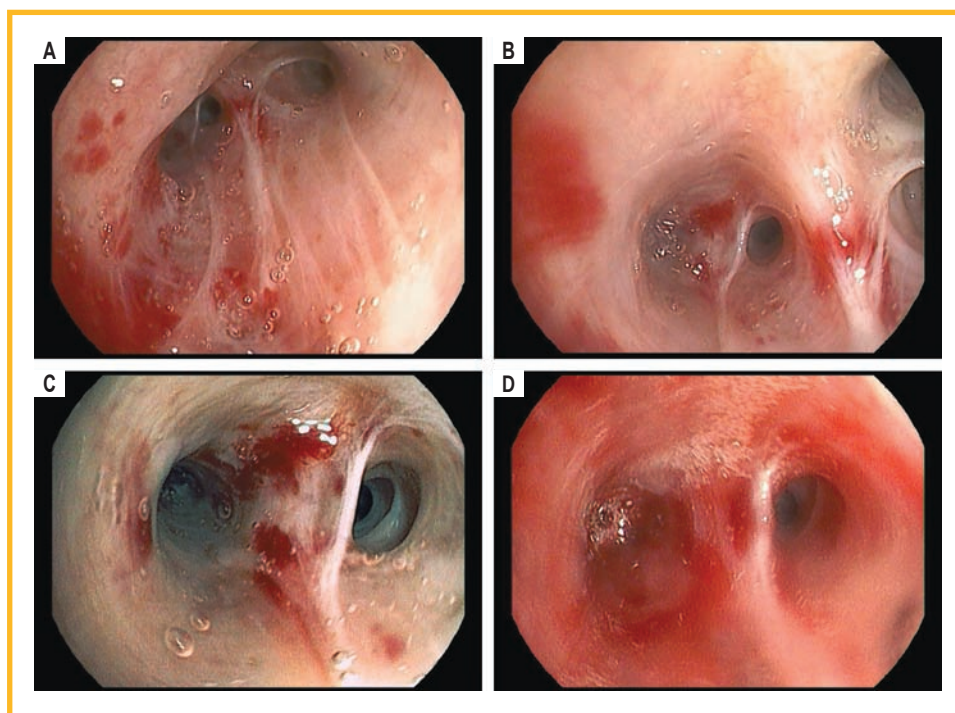


Рис. 4. Серия эндифотграфий (видеобронхоскоп *Pentax EB15 J10*, видеоцентр *Pentax DEFINA*): А — устье верхнедолевого бронха справа; В — визуализация устья RB_3 ; С — визуализация дренирующего бронха RB_{3b} (заполнен содержимым; на 9 ч); D — вид устья RB_{3b} после радиальной эндобронхиальной ультрасонографии через ветвь RB_{3b} с серией биопсий (бронхоальвеолярный лаваж, браш-биопсия и щипцовая трансбронхиальная биопсия легкого). Визуализируется пенное отделяемое (следствие бронхоальвеолярного лаважа) и единичные «помарки» крови (следствие браш-биопсии и трансбронхиальной биопсии легкого)

Figure 4. A series of endophoto (*Pentax EB15 J10* video bronchoscope, *Pentax DEFINA* video center): A, the mouth of the upper lobe bronchus on the right; B, visualization of the mouth RB_3 ; C, visualization of the draining bronchus RB_{3b} (filled with contents; at 9 h); D, view of the RB_{3b} mouth after radial endobronchial ultrasonography through the RB_{3b} branch with a series of biopsies (bronchoalveolar lavage, brush biopsy and pincer transbronchial lung biopsy). Foamy discharge (a consequence of bronchoalveolar lavage) and single “blots” of blood (a result of brush biopsy and transbronchial lung biopsy) are visualized

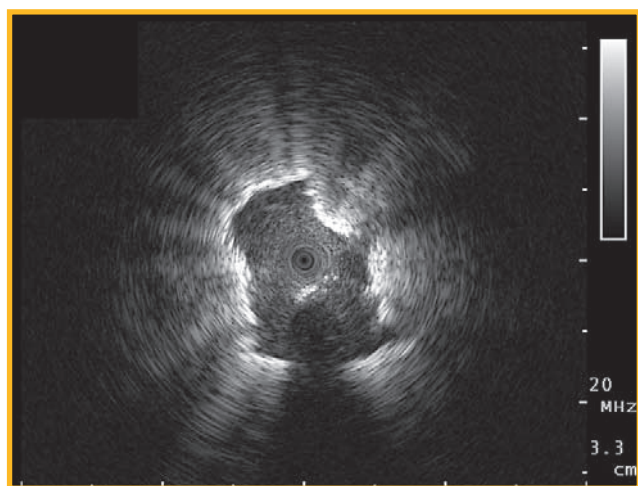


Рис. 5. Аксиальный скан ультразвукового изображения радиальной эндобронхиальной ультрасонографии (механический ультразвуковой мини-зонд *Olympus UM-S20-17S*, эндоскопический ультразвуковой центр *Olympus EU-ME1*, В-режим). При сканировании через устье RB_{3b} определяется образование гетерогенной структуры с четкими прерывистыми границами с артефактами воздуха и сосудов; достигнуто центральное положение датчика

Figure 5. Axial ultrasound scan obtained by radial endobronchial ultrasonography (*Olympus UM-S20-17S* mechanical ultrasound mini probe, *Olympus EU-ME1* endoscopy ultrasound center, B-mode). Scanning through the RB_{3b} orifice shows a heterogeneous structure with clear interrupted boundaries with air and vascular artifacts; the center position of the sensor was reached

ральное исследование с посевом на жидкие питательные среды с детекцией МБТ.

У пациентов с неинформативными результатами навигационной бронхоскопии с биопсиями окончательный диагноз устанавливался путем хирургической верификации (видеоассистированная торакоскопическая биопсия). При невозможности осуществить хирургическую верификацию диагноз устанавливался пульмонологом клинко-рентгенологически с последующим динамическим наблюдением в течение 6 мес.

Статистический анализ данных проводился при помощи программных пакетов *Microsoft Excel* и *Statistica* с использованием инструментов описательной статистики, непараметрических методов сравнения при малом объеме анализируемой выборки, для частотных показателей применялся χ -критерий, уровень значения достоверности различий принимался равным 0,95. При проверке ключевых результатов в рамках исследования проводился анализ доказательной силы гипотезы, граничным критерием силы гипотезы выбран уровень 0,8.

Результаты

Всего проведено 36 комплексных бронхологических исследований с навигацией. Клинически значимых осложнений не возникло. Данные о половозрастной

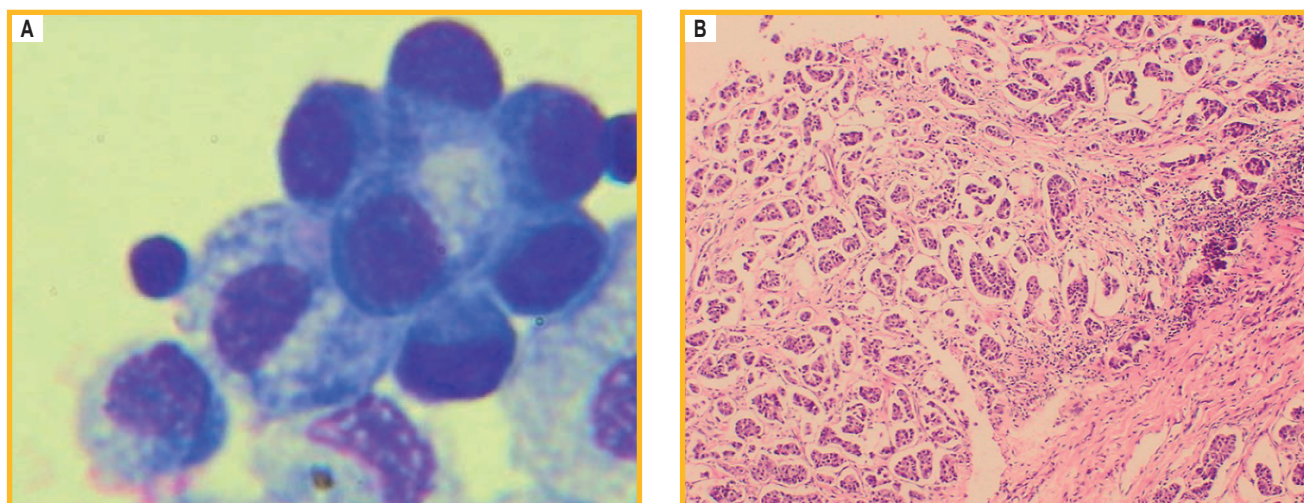


Рис. 6. Цитоморфологический материал биопсий: А — цитологический материал браш-биопсии — комплексы атипичных железистых клеток (аденокарцинома); окраска по Паппенгейму, $\times 100$; В — патоморфология трансбронхиальной биопсии легкого — высокодифференцированная аденокарцинома; окраска гематоксилином-эозином, $\times 200$

Figure 6. Cytological biopsy specimens: A, cytological material obtained by brush biopsy — complexes of atypical glandular cells (adenocarcinoma); Papanicolaou stain, $\times 100$; B, pathomorphology of transbronchial lung biopsy specimen — highly differentiated adenocarcinoma; hematoxylin-eosin stain, $\times 200$

структуре анализируемых групп, рентгенологических характеристиках ПОЛ приведены в табл. 1.

Достоверных различий в половозрастной структуре, клиничко-анамнестических данных, рентгенологических свойств ПОЛ между пациентами 2 групп не выявлено. Согласно данным КТВР ОГК, у пациентов 1-й и 2-й групп ПОЛ обнаружены в верхних долях в 12 и 6 случаях, в средней доле либо в язычковых сегментах — в 3 и 0 случаях, в нижних долях — в 5 и 9 случаях соответственно. Дренирующий бронх определялся в 10 случаях в 1-й группе и в 7 — во 2-й. Выполнение ВБ было технически возможно во всех случаях у больных обеих групп; данные об уровне визуализации с помощью ВБ и рЭБУС приведены в табл. 2.

Отмечен достоверно более высокий уровень де-таллизации бронхиального дерева при выполнении

ВБ до уровня субсегментарных ветвлений в группе комбинированного применения ВБ и рЭБУС по сравнению с таковыми показателями у больных группы изолированного применения ВБ (45 и 12,5 % соответственно; $p < 0,05$), в то время как бронхи более мелких генераций определялись с сопоставимой частотой. Сегментарные ветви чаще визуализировались в группе изолированного применения ВБ по сравнению с комбинированным применением ВБ и рЭБУС (62,5 % vs 20 % соответственно; $p < 0,05$).

В 1-й группе выполнено сканирование при помощи радиального ультразвукового мини-зонда ($n = 20$). Центральное положение мини-зонда по отношению к ПОЛ достигнуто в 4 случаях, прилежащее положение — в 5, у 11 пациентов ПОЛ не обнаружено. Все ПОЛ, расположенные в верхней доле правого легкого,

Таблица 2
Уровень визуализации дренирующего бронха по данным виртуальной бронхоскопии и радиальной эндобронхиальной ультрасонографии паренхимы легкого у пациентов 1-й и 2-й групп; n (%)

Table 2
Visualization depth of the draining bronchus according to virtual bronchoscopy and radial endobronchial ultrasonography of lung parenchyma; n (%)

Параметр	1-я группа	2-я группа	p
ВБ			
Долевой бронх	0 (0)	2 (12,5)	$> 0,05$
Сегментарный	4 (20)	10 (62,5)	0,009
Субсегментарный	9 (45)	2 (12,5)	0,035
Глубокие генерации	7 (35)	2 (12,5)	$> 0,05$
Результаты рЭБУС (наличие ПОЛ):			
• обнаружено, центральное	4 (20) из 20	NA	NA
• обнаружено, краевое	5 (25) из 20	NA	NA
• не обнаружено	11 (55) из 20	NA	NA

Примечание: ВБ — виртуальная бронхоскопия; рЭБУС — радиальная эндобронхиальная ультрасонография; ПОЛ — периферические образования легких; NA (not available) — данные отсутствуют.

обнаружены с помощью рЭБУС. При наличии по данным КТ симптома «дренирующего бронха» ПОЛ выявлено при радиальном сканировании в 60 %, при отсутствии такового – в 30 % случаев. При визуализации ПОЛ с помощью ультразвука верификация диагноза получена во всех случаях, в то время как негативный результат рЭБУС в плане детекции цели ассоциировался с достоверно меньшей частотой верификации ПОЛ (27 %).

Диагностическая эффективность биопсий в 1-й группе при наличии симптома «дренирующего бронха» составила 70 %, при его отсутствии – 40 %. Размер ПОЛ < 20 мм ассоциировался с диагностической эффективностью биопсий, равной 29 %, в то время как превышение размера границы > 20 мм сопровождалось ростом эффективности биопсий до 69 %, тем не менее статистически достоверных различий между показателями не выявлено. Наивысшая эффективность биопсий (83 %) продемонстрирована при локализации ПОЛ в верхних долях легких. Диагностическая эффективность биопсий во 2-й группе при наличии симптома «дренирующего бронха» составила 71 %, при отсутствии такового – 44 %; размер ПОЛ < 20 мм ассоциировался с эффективностью 40 %, при размере ПОЛ > 20 мм эффективность возрастала до 64 %.

Наивысшая эффективность биопсий (71 %) продемонстрирована при локализации ПОЛ в верхних долях легких.

Более подробно данные об эффективности верификации в зависимости от ряда характеристик представлены в табл. 3.

Суммарная диагностическая эффективность биопсий у больных 1-й группы составила 60 %, при этом злокачественные образования верифицировались почти в 2 раза чаще доброкачественных ПОЛ (42 %). У больных ($n = 4$) 2-й группы при ВБ определена эндоскопическая картина центрального РЛ с поражением сегментарного / субсегментарного бронхов, в 3 случаях по полученным ранее данным ВБ выявлены признаки измененной внутрипросветной анатомии. Суммарная диагностическая эффективность биопсий составила 56 %, при этом при злокачественных ПОЛ она достигала 86–100 %, а при доброкачественных у пациентов обеих групп была достоверно ниже (36–42 %) (табл. 4).

Достоверных различий между пациентами обеих групп для отдельных модальностей биопсий в отношении эффективности верификации диагноза, как

Таблица 3
Эффективность эндоскопической верификации периферических образований легких в зависимости от рентгенологических и ультразвуковых характеристик; n (%)

Table 3
Diagnostic yield of endoscopic verification of peripheral pulmonary lesions based on radiographic and ultrasound features; n (%)

Параметр	Эффективность биопсий		p
	1-я группа	2-я группа	
Результаты рЭБУС (наличие ПОЛ):			
• обнаружено, центральное	4 (100) из 4	NA	> 0,05
• обнаружено, краевое	5 (100) из 5	NA	> 0,05
• не обнаружено	3 (27) из 11	NA	> 0,05
p*	0,013	NA	NA
p**	0,007	NA	NA
Наличие дренирующего бронха по данным КТ ОГК:			
• да	7 (70) из 10	5 (71) из 7	> 0,05
• нет	4 (40) из 10	4 (44) из 9	> 0,05
p*	> 0,05	> 0,05	NA
Размер ПОЛ, мм:			
• < 20	2 (29) из 7	2 (40) из 5	> 0,05
• > 20	9 (69) из 13	7 (64) из 11	> 0,05
p*	0,081	0,371	
Локализация ПОЛ:			
• S _{I-III}	10 (83) из 12	5 (71) из 7	> 0,05
• S _{IV-V}	0 (0) из 3	–	NA
• S _{VI-X}	2 (40) из 5	4 (44) из 9	> 0,05
p*	0,074	0,296	NA

Примечание: рЭБУС – радиальная эндобронхиальная ультрасонография; ПОЛ – периферическое образование легких; КТ – компьютерная томография; ОГК – органы грудной клетки; NA (not available) – данные отсутствуют; p – достоверность различий между группами; p^* , p^{**} – достоверность различий между рядами данных.

Note: p , the significance of differences between the groups; p^* , p^{**} , the significance of differences between the data series.

Таблица 4
Эффективность биопсий в зависимости от модальности биопсии, метода верификации и этиологии процесса у пациентов исследуемых групп; n (%)

Table 4
The effectiveness of biopsies depending on the type, the method of verification, and etiology of the process; n (%)

Параметр	1-я группа	2-я группа	p
Результативность отдельных модальностей биопсий			
Бронхоальвеолярный лаваж	2 (13) из 15	1 (17) из 6	> 0,05
Браш-биопсия	3 (43) из 7	2 (100) из 2	> 0,05
ТББЛ	9 (60) из 15	3 (60) из 5	> 0,05
Эндоскопические бронхобиопсии	5 (71) из 7	5 (100) из 5	> 0,05
Эффективность в зависимости от метода верификации			
Цитология	10 (56) из 18	7 (54) из 13	> 0,05
Гистология	10 (56) из 18	8 (73) из 11	> 0,05
Суммарно	12 (60) из 20	9 (56) из 16	> 0,05
Эффективность биопсий в зависимости от этиологии			
Неоплазии	7 (86) из 8	5 (100) из 5	> 0,05
Доброкачественные	5 (42) из 12	4 (36) из 11	> 0,05
p*	0,041	0,017	

Примечание: ТББЛ – трансбронхиальная биопсия легкого; p – достоверность различий между группами; *p – достоверность различий между рядами данных.

Note: p, the significance of differences between the groups; *p, the significance of differences between the data series.

и существенных различий в эффективности цитологической и морфологической диагностики (как по отдельности, так и суммарно), не отмечено.

Обсуждение

Согласно литературным данным, при ПОЛ наиболее эффективным методом верификации является трансторакальная пункция с эффективностью биопсии до 97 % [6], однако последняя снижается по мере увеличения расстояния от плевры до ПОЛ, а сам метод сопровождается повышенным риском осложнений в виде пневмоторакса. Более безопасной методикой верификации является эндоскопическая ТББЛ, которая традиционно выполняется под рентгеноскопическим контролем, однако возможности методики зависят от размера ПОЛ. Эффективность ТББЛ при размере ПОЛ ≤ 20 мм составляет 28 %, в то время как при размере ПОЛ > 20 мм эффективность резко возрастает – до 64 % [14, 15].

При выполнении эндоскопических ТББЛ с использованием современных вспомогательных навигационных методик диагностическая эффективность повышается до 63–85 % [6]. В частности, при выполнении предварительной ВБ информативные биоптаты получены в 72 % случаев, при рЭБУС – в 71 % [16]. Вместе с тем единого мнения о наиболее оптимальном применении опосредованной навигации по данным ВБ по сравнению с рЭБУС до сих пор не выработано.

Суммарная эффективность оказалась ниже репортируемых данных – при комбинировании ВБ и рЭБУС – 60 %, при ВБ – 56 %, что частично объясняется ограниченным объемом выборки. Тем не менее отмечается положительная тенденция к повышению эффективности при сочетании обеих навигационных

методик, особенно при ПОЛ верхнедолевой локализации.

К числу факторов, оказывающих влияние на информативность навигационных методик, относятся симптом «дренирующего бронха» по данным КТ, размер и локализация ПОЛ, а также этиологическая природа патологического процесса (злокачественная или доброкачественная). Предикторами эффективности биопсий в 1-й группе (ВБ + рЭБУС) являлись наличие симптома «дренирующего бронха» по данным КТ, размер ПОЛ > 20 мм, визуализация ПОЛ (центральное / смежное с зондом) при рЭБУС, локализация ПОЛ в верхних долях легких. У больных 2-й группы предикторами эффективности явились признаки измененной анатомии согласно данным ВБ, свидетельствующие о высокой вероятности выявления эндоскопически видимого поражения бронха на сегментарном / субсегментарном уровне, наличие дренирующего бронха по данным КТ ОГК, размер ПОЛ и его локализация в верхних долях легких.

Достоверно более высокая эффективность биопсий при злокачественной этиологии процесса отмечена у пациентов обеих групп по сравнению с таковой при доброкачественных процессах, что объясняется рядом причин. Так, отмечена тенденция выявления ПОЛ большего размера при злокачественном процессе. С одной стороны, выполнить биопсию крупного ПОЛ технически проще, с другой – ПОЛ меньшего размера реже являются злокачественными. В литературе также описывается более высокая диагностическая эффективность биопсий при злокачественных ПОЛ, что объясняется преобладанием именно неопластических процессов в исследуемых когортах. Подчеркивается, что все верифицированные злокачественные ПОЛ у пациентов 1-й группы локализовались в верхних

долях легких. Что касается больных 2-й группы, то на эффективность биопсий при злокачественных ПОЛ, помимо прочего, оказала влияние частота выявления эндоскопически видимых признаков центрального РЛ на сегментарном / субсегментарном уровне, верифицированного путем выполнения эндобронхиальной щипцовой биопсии измененной слизистой.

Среди преимуществ ВБ можно отметить ее относительно невысокую стоимость, легкость освоения, а при отсутствии у врача-эндоскописта достаточных навыков интерпретации лучевой анатомии легких — помощь в корректном позиционировании ПОЛ. Ограничение применения ВБ заключается в невозможности четко дифференцировать границу между стенкой бронха и его просветом за счет артефактов или наличия сгустка мокроты на момент лучевого исследования. При этом можно сделать ложный вывод о нарушенной анатомии и вероятном наличии центрального процесса. Также ограничением данной модальности навигации является ее опосредованный характер, т. е. невозможность выполнения в режиме реального времени. Ключевым фактором, определяющим точность навигации при ВБ, является качество КТ, позволяющее детализировать более глубокие генерации бронхиального дерева.

В свою очередь, выполнение разметки с помощью радиального мини-зонда на основании данных предварительной ВБ позволяет удостовериться в корректном позиционировании ПОЛ непосредственно перед проведением биопсии и сократить продолжительность поиска ПОЛ при рЭБУС, заранее определив дренирующий бронх по данным ВБ. При предварительной ВБ не только повышается эффективность биопсий [17], но и ускоряется поиск ПОЛ при рЭБУС и сокращается общая продолжительность вмешательства [18]. Логично было бы предположить, что в группе, где навигационные методики использовались в комбинации, диагностическая эффективность биопсий была выше, однако неожиданным оказалось отсутствие клинически значимой разницы уровня верификации между пациентами обеих групп, вероятнее всего, связанное с особенностями выборки и ее малым объемом. В пользу этого предположения свидетельствует и относительно высокая частота выявления эндоскопически видимого поражения бронха на сегментарном или субсегментарном уровнях централизации процесса при эндоскопическом исследовании у пациентов 2-й группы, что не могло не повысить эффективность диагностики благодаря дополнительно выполненной эндобронхиальной биопсии. Также неожиданным является факт отсутствия достоверных различий между пациентами обеих групп по продолжительности выполнения бронхоскопии. Это связано с различным уровнем визуализации «целевого» бронха по данным ВБ: в 1-й группе (ВБ + рЭБУС) у большей части пациентов удалось «проложить путь» вплоть до субсегментарного уровня и более глубоких генераций бронхиального дерева, в то время как в 2-й группе (ВБ) в большинстве случаев — до сегментарного, а поиск ПОЛ при сканировании через наиболее дистальные бронхи занимает больше времени.

Также необходимо учитывать время, затраченное на ВБ и непосредственно эндоскопическое исследование как при рЭБУС, так и без таковой. Логично было бы сравнить продолжительность навигационной бронхоскопии при использовании рЭБУС с предварительным выполнением ВБ и без таковой, предполагая, что в комбинации с ВБ общая продолжительность исследования будет меньше.

Заключение

Таким образом, при использовании навигационной бронхоскопии обеспечивается высокая эффективность малоинвазивной диагностики при ПОЛ. В случаях, когда применение рЭБУС недоступно, обоснованной альтернативой выступает ВБ. В настоящее время нельзя достоверно утверждать, что ВБ может полностью заменить рЭБУС и стать основным методом вспомогательной навигации. Наиболее перспективным является применение комбинированных методик — предварительное выполнение ВБ облегчает дальнейший поиск ПОЛ при использовании рЭБУС с последующей прецизионной биопсией.

Литература

1. Bach P.B., Mirkin J.N., Oliver T.K. et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA*. 2012; 307 (22): 2418–2429. DOI: 10.1001/jama.2012.5521.
2. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle D.R., Adams A.M., Berg C.D. et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (5): 395–409. DOI: 10.1056/NEJMoa1102873.
3. National Lung Screening Trial Research Team, Church T.R., Black W.C., Aberle D.R. et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (21): 1980–1991. DOI: 10.1056/NEJMoa1209120.
4. de Koning H.J., van der Aalst C.M., de Jong P.A. et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (6): 503–513. DOI: 10.1056/NEJMoa1911793.
5. Гомбелевский В.А., Барчук А.А., Лайпан А.Ш. и др. Организация и эффективность скрининга злокачественных новообразований легких методом низкодозной компьютерной томографии. *Радиология-Практика*. 2018; 67 (1): 28–36. Доступно на: <https://www.radp.ru/jour/article/view/5/5>
6. Han Y., Kim H.J., Kong K.A. et al. Diagnosis of small pulmonary lesions by transbronchial lung biopsy with radial endobronchial ultrasound and virtual bronchoscopic navigation versus CT-guided transthoracic needle biopsy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13 (1): e0191590. DOI: 10.1371/journal.pone.0191590.
7. Heerink W.J., de Bock G.H., de Jonge G.J. et al. Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis. *Eur. Radiol.* 2017; 27 (1): 138–148. DOI: 10.1007/s00330-016-4357-8.
8. Izumo T. Tomosynthesis in respiratory medicine. *Medical Now*. 2014; 75: 31–39. Available at: <https://www.shimadzu.com/med/literature/fluoro/k25cur0000003yfx-att/05.pdf>
9. Сивкозов И.В., Зайцев А.А., Фокин А.В., Артемкин Э.Н. Эффективность эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике периферических образований легких. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2013; (2): 16–20.
10. Шабалина И.Ю., Сивкозов И.В., Андреевская С.Н. и др. Возможности эндобронхиальной ультрасонографии с радиальными минизондами (rEBUS) в диагностике периферических образований легких в условиях фтизиатрического центра. *Уральский медицинский журнал*. 2019; 11 (179): 206–215. DOI: 10.25694/URMJ.2019.11.30.
11. Ishiwata T., Gregor A., Inage T., Yasufuku K. Advances in interventional diagnostic bronchoscopy for peripheral pulmonary

- lesions. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019; 13 (9): 885–897. DOI: 10.1080/17476348.2019.1645600.
12. Филиппов В.П. Инструментальная диагностика бронхолегочных заболеваний. *Проблемы туберкулеза*. 1982; 60 (9): 15–18.
 13. Шулуто А.М., Овчинников А.А., Ясногородский О.О., Мотус И.Я. Эндоскопическая торакальная хирургия: руководство для врачей. М.: Медицина; 2006.
 14. Radke J.R., Conway W.A., Eyler W.R., Kvale P.A. Diagnostic accuracy in peripheral lung lesions. Factors predicting success with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest*. 1979; 76 (2): 176–179. DOI: 10.1378/chest.76.2.176.
 15. Baaklini W.A., Reinoso M.A., Gorin A.B. et al. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest*. 2000; 117 (4): 1049–1054. DOI: 10.1378/chest.117.4.1049.
 16. Wang Memoli J.S., Nietert P.J., Silvestri G.A. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest*. 2012; 142 (2): 385–393. DOI: 10.1378/chest.11-1764.
 17. Asano F., Shinagawa N., Ishida T. et al. Virtual bronchoscopic navigation improves the diagnostic yield of radial-endobronchial ultrasound for peripheral pulmonary lesions with involved bronchi on CT. *Intern. Med.* 2015; 54 (9): 1021–1025. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3497.
 18. Shinagawa N., Yamazaki K., Onodera Y. et al. Virtual bronchoscopic navigation system shortens the examination time-feasibility study of virtual bronchoscopic navigation system. *Lung Cancer*. 2007; 56 (2): 201–206. DOI: 10.1016/j.lungcan.2006.12.005.
- Поступила: 16.10.20**
Принята к печати: 16.02.21
- ## References
1. Bach P.B., Mirkin J.N., Oliver T.K. et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA*. 2012; 307 (22): 2418–2429. DOI: 10.1001/jama.2012.5521.
 2. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle D.R., Adams A.M., Berg C.D. et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (5): 395–409. DOI: 10.1056/NEJMoa1102873.
 3. National Lung Screening Trial Research Team, Church T.R., Black W.C., Aberle D.R. et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (21): 1980–1991. DOI: 10.1056/NEJMoa1209120.
 4. de Koning H.J., van der Aalst C.M., de Jong P.A. et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (6): 503–513. DOI: 10.1056/NEJMoa1911793.
 5. Gombolevskiy V.A., Barchuk A.A., Laypan A.Sh. et al. [Lung cancer screening with low-dose computed tomography: management and efficiency]. *Radiologiya-Praktika*. 2018; 67 (1): 28–36. Available at: <https://www.radp.ru/jour/article/view/5/5> (in Russian).
 6. Han Y., Kim H.J., Kong K.A. et al. Diagnosis of small pulmonary lesions by transbronchial lung biopsy with radial endobronchial ultrasound and virtual bronchoscopic navigation versus CT-guided transthoracic needle biopsy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13 (1): e0191590. DOI: 10.1371/journal.pone.0191590.
 7. Heerink W.J., de Bock G.H., de Jonge G.J. et al. Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis. *Eur. Radiol.* 2017; 27 (1): 138–148. DOI: 10.1007/s00330-016-4357-8.
 8. Izumo T. Tomosynthesis in respiratory medicine. *Medical Now*. 2014; 75: 31–39. Available at: <https://www.shimadzu.com/med/literature/fluoro/k25cur0000003yfx-att/05.pdf>
 9. Sivokozov I.V., Zaytsev A.A., Fokin A.V., Artemkin E.N. [Efficiency of endobronchial ultrasonography in the diagnosis of peripheral lung masses]. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2013; 2: 16–20 (in Russian).
 10. Shabalina I.Yu., Sivokozov I.V., Andreevskaya S.N. et al. [The use of rebus – radial endobronchial ultrasonography in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions (PPLs) in single TB centre]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; 11 (179): 206–215. DOI: 10.25694/URMJ.2019.11.30 (in Russian).
 11. Ishiwata T., Gregor A., Inage T., Yasufuku K. Advances in interventional diagnostic bronchoscopy for peripheral pulmonary lesions. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019; 13 (9): 885–897. DOI: 10.1080/17476348.2019.1645600.
 12. Filippov V.P. [Instrumental diagnosis of bronchopulmonary diseases]. *Problemy tuberkuleza*. 1982; 60 (9): 15–18 (in Russian).
 13. Shulutko A.M., Ovchinnikov A.A., Yasnogorodskiy O.O., Motus I.Ya. [Endoscopic thoracic surgery: a guide for physicians]. Moscow: Medicine; 2006 (in Russian).
 14. Radke J.R., Conway W.A., Eyler W.R., Kvale P.A. Diagnostic accuracy in peripheral lung lesions. Factors predicting success with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest*. 1979; 76 (2): 176–179. DOI: 10.1378/chest.76.2.176.
 15. Baaklini W.A., Reinoso M.A., Gorin A.B. et al. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest*. 2000; 117 (4): 1049–1054. DOI: 10.1378/chest.117.4.1049.
 16. Wang Memoli J.S., Nietert P.J., Silvestri G.A. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest*. 2012; 142 (2): 385–393. DOI: 10.1378/chest.11-1764.
 17. Asano F., Shinagawa N., Ishida T. et al. Virtual bronchoscopic navigation improves the diagnostic yield of radial-endobronchial ultrasound for peripheral pulmonary lesions with involved bronchi on CT. *Intern. Med.* 2015; 54 (9): 1021–1025. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3497.
 18. Shinagawa N., Yamazaki K., Onodera Y. et al. Virtual bronchoscopic navigation system shortens the examination time-feasibility study of virtual bronchoscopic navigation system. *Lung Cancer*. 2007; 56 (2): 201–206. DOI: 10.1016/j.lungcan.2006.12.005.
- Received: October 16, 2020**
Accepted for publication: February 16, 2021

Информация об авторах / Author Information

Чесалина Яна Олеговна — врач-эндоскопист отделения эндоскопии Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (926) 654-24-36; e-mail: chesalinaya@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1049-5994>)

Yana O. Chesalina, endoscopist, Department of endoscopy, Center for Diagnosis and Rehabilitation of Respiratory Diseases, Federal Central Research Institute of Tuberculosis; tel.: (926) 654-24-36; e-mail: chesalinaya@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1049-5994>)

Карпина Наталья Леонидовна — д. м. н., руководитель Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-26; e-mail: natalya-karpina@rambler.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9337-3903>)

Natalya L. Karpina, Doctor of Medicine, Head of the Center for Diagnosis and Rehabilitation of Respiratory Diseases, Federal Central Research Institute of Tuberculosis; tel.: (499) 785-90-26; e-mail: natalya-karpina@rambler.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9337-3903>)

Березовский Юрий Сергеевич — заведующий патологоанатомическим отделением Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-79; e-mail: report-q@yandex.ru

Yuri S. Berезovskij, Head of Department of Pathomorphology, Federal Central Research Institute of Tuberculosis; tel.: (499) 785-91-79; e-mail: report-q@yandex.ru

Шишова Светлана Владимировна — врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-94; e-mail: kdl@ctri.ru

Svetlana V. Shishova, clinical cytologist, Clinical and Diagnostic Laboratory, Center for Diagnosis and Rehabilitation of Respiratory Diseases, Federal Central Research Institute of Tuberculosis; tel.: (499) 785-91-94; e-mail: kdl@ctri.ru

Сивокозов Илья Владимирович — к. м. н., заведующий отделением эндоскопии Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (915) 132-27-89; e-mail: grand63@yandex.ru

Ilya V. Sivokozov, Candidate of Medicine, Head of Department of endoscopy, Center for Diagnosis and Rehabilitation of Respiratory Diseases, Federal Central Research Institute of Tuberculosis; tel.: (915) 132-27-89; e-mail: grand63@yandex.ru

Участие авторов

Чесалина Я.О. — разработка концепции, дизайна, анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы
Карпина Н.Л. — участие в разработке концепции, анализ и интерпретация клинических данных пациентов; проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи
Березовский Ю.С. — анализ и интерпретация данных патоморфологического исследования
Шишова С.В. — анализ и интерпретация данных цитологического исследования пациентов
Сивокзов И.В. — разработка концепции, дизайна, анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы

Authors Contribution

Chesalina Ya.O. — development of the concept, design, data analysis and interpretation; justification of the manuscript, review of the essential intellectual content, final approval for publication of the manuscript, agreement to be responsible for all aspects of the work
Karpina N.L. — participation in the development of the concept, analysis and interpretation of clinical data of patients; review of the essential intellectual content, final approval for the manuscript publication
Berezovskij Yu.S. — analysis and interpretation of the data of pathomorphological examination
Shishova S.V. — analysis and interpretation of the data from cytological examination
Sivokozov I.V. — development of the concept, design, data analysis and interpretation; justification of the manuscript, review of the essential intellectual content, final approval for publication of the manuscript, agreement to be responsible for all aspects of the work



Аэропорт: прав. Copyrighted work available under Creative Commons Attribution only license CC BY 4.0 <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Эрнест Борд (1920—1930)

«Доктор Дженнер проводит свою первую вакцинацию в 1796 году»

Wellcome Library (Лондон)

Ernest Board (1920 – 1930)

Dr Jenner performing his first vaccination, 1796

Wellcome Library (London)

Английский художник Эрнест Борд (1877—1934) известен серией работ, посвященных великим медицинским открытиям. Среди его полотен — картина, на которой изображен английский врач Эдвард Антони Дженнер (1749—1823) во время проведения первой вакцинации против оспы 8-летнему мальчику Джеймсу Фиппсу 14 мая 1796 г.

До XIX в. крупные эпидемии являлись настоящим бичом для человечества. В средневековой Европе они порой уносили жизни половины населения. Одним из самых опасных заболеваний являлась натуральная оспа, которая в XVIII в. ежегодно становилась причиной 20 % смертельных случаев.

Попытки найти способы предотвращения распространения оспы предпринимались в течение многих лет. Было известно, что у выжившего после перенесенной оспы человека вырабатывается иммунитет, и повторно он уже не заболевает. На Востоке благодаря этому наблюдению появилась практика прививок здоровым людям тканей, взятых у человека, перенесшего оспу в слабой форме. Это делалось в надежде, что привитый таким образом человек переболеет легко и после выздоровления обретет иммунитет.

В начале XVIII в. сведения о таком способе оспопрививания, принятом в Османской империи, попали в Англию благодаря английской писательнице и путешественнице леди Мэри Уортли Монтегю. Здесь вариоляция стала обычной процедурой за много лет до Дженнера. В возрасте 8 лет Эдвард Дженнер сам был привит таким способом от оспы. Однако эта профилактическая мера имела существенный недостаток — большое число привитых заболевали оспой не легкой, а опасной формы, 2 % из них умирали, а выжившие оставались обезображенными. Было ясно, что требуется иной способ профилактики.

Наблюдая за случаями заболевания оспой людей и животных, доктор Дженнер заметил, что заразившиеся от животных люди болеют легко (бессимптомно) и также приобретают иммунитет. Постепенно он пришел к мысли, что можно искусственно заражать человека именно коровьей оспой и тем самым предохранять от заболевания натуральной. Это было поистине великое открытие! Однако нужно было провести эксперимент.

14 мая 1796 г. доктор Дженнер извлек из пустул, появившихся на руке у крестьянки Сары Нелмс, недавно легко переболевшей коровьей оспой, содержимое и втер его в царапину на теле 8-летнего Джеймса Фиппса (1788—1853). Именно этот момент отражен на картине Эрнеста Борда. Легкое недомогание, появившееся у ребенка после прививки, прошло через несколько дней. Через полтора месяца Джеймсу Фиппсу была привита человеческая оспа, однако болезнь не развилась. Через несколько месяцев ему была сделана вторая, спустя пять лет — третья прививка натуральной оспы. Результат был аналогичным.

Джеймса Фиппса нередко называют первым человеком, который был вакцинирован от натуральной оспы прививкой коровьей оспы, но это не соответствует действительности, поскольку до него такой процедуре подверглись несколько человек. Так, в 1791 г. учитель из Килиа Петер Плетт произвел такие прививки трем детям; его работа в этом направлении (в 1790-е гг.) долгое время оставалась малоизвестной. Еще раньше (1774) сходную процедуру провел трем членам своей семьи английский фермер Бенджамин Джести из графства Дорсетшир. Однако именно Эдвард Дженнер в 1798 г. издал брошюру с подробным описанием своего исследования. Этот труд стал первым опубликованным отчетом о вакцинации, благодаря которому практика вакцинации распространилась по всему миру.

Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4* с развитием бронхиальной астмы у детей

О.Н.Савельева^{1,4}✉, А.С.Карунас²⁻⁴, Ю.Ю.Федорова^{2,4}, Р.Ф.Гатиятуллин³, Э.И.Эткина³,
Э.К.Хуснутдинова^{2,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 450076, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Заки Валиди, 32

² Институт биохимии и генетики — обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук: 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, Проспект Октября, 71

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, Ленина, 3

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Резюме

Бронхиальная астма (БА) — это распространенное многофакторное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. При недостаточном контроле над симптомами БА значительно снижается качество жизни, но повышается риск развития более тяжелой формы болезни и инвалидизации. В рамках исследования патогенеза БА актуально изучение полиморфных вариантов генов, белки которых участвуют в различных этапах метаболизма гистамина, который является одним из известных медиаторов аллергических реакций. **Целью** работы явилось исследование полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4* у детей, больных БА, и лиц контрольной группы. **Материалы и методы.** Проведено исследование полиморфных локусов генов *HRH1* (rs901865), *HRH2* (rs2067474), *HRH3* (rs3787429), *HRH4* (rs11665084) у детей, больных БА, и лиц контрольной группы (практически здоровых индивидов в возрасте 2–17 лет различной этнической принадлежности, проживающих в Республике Башкортостан). Генотипирование полиморфных вариантов выполнено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с флуоресцентной детекцией. **Результаты.** Выявлена ассоциация генотипа rs901865*СТ и аллеля rs901865*Т гена *HRH1* не только с развитием БА, но и значительным снижением показателей функции внешнего дыхания (максимальная объемная скорость потока кривой в точках, соответствующих объему легких 25 % форсированной жизненной емкости легких) у лиц татарской этнической принадлежности. Установлена статистически значимая модель взаимодействия полиморфных локусов генов *HRH1* (rs901865), *HRH3* (rs3787429) и *HRH4* (rs11665084), ассоциированная с риском развития БА у лиц татарской этнической принадлежности. **Заключение.** Благодаря результатам исследования раскрыты определенные аспекты молекулярного патогенеза БА, свидетельствующие о вовлеченности в развитие БА полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов *HRH1*, *HRH3* и *HRH4*.

Ключевые слова: бронхиальная астма, полиморфный вариант, ассоциация, гены гистаминовых рецепторов.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ АААА-А16-116020350032-1) и проекта Федеральной целевой программы № 05.621.21.0033 «Создание и развитие научно-технологической платформы Уфимского Федерального исследовательского центра РАН на базе Регионального аналитического центра коллективного пользования «Агидель» для реализации приоритетов Российской Федерации в области медицины, сельского хозяйства, разработки катализаторов для реализации энергосберегающих технологий и получения новых материалов для молекулярной электроники», при частичной поддержке Мегагранта Правительства Российской Федерации (соглашение № 075-15-2021-595), гранта Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-315-90055), гранта Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (ID гранта 60238366/ID проекта 60257092, регистрационный № АААА-А20-120073190038-2). Образцы ДНК для исследования взяты из Коллекции биологических материалов человека Института биохимии и генетики — обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук, поддержанной Программой биоресурсных коллекций Федерального агентства научных организаций России (соглашение № 007-030164/2).

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен локальным биоэтическим комитетом Института биохимии и генетики — обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук (Протокол № 7 от 10.02.11). У всех участвующих в исследовании детей с 15 лет и родителей детей моложе 15 лет получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Гатиятуллин Р.Ф., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4* с развитием бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 729–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-729-738

Analysis of association between histamine receptor gene *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4* polymorphisms and asthma in children

Olga N. Savelieva^{1,4} ✉, Aleksandra S. Karunas²⁻⁴, Yuliya Yu. Fedorova^{2,4}, Radik F. Gatiyatullin³,
Esfir I. Etkina³, Elza K. Khusnutdinova^{2,4}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State University”: ul. Zaki Validi 32, Ufa, 450076, Bashkortostan Republic, Russia

² Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences: Pr. Oktyabrya 71, Ufa, 450054, Bashkortostan Republic, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: ul. Lenina 3, Ufa, 450000, Bashkortostan Republic, Russia

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint-Petersburg State University”: Universitetskaya naberezhnaya 7 – 9, Saint-Petersburg, 199034, Russia

Abstract

Asthma is a common multifactorial disease characterized by chronic inflammation of the respiratory tract. Insufficient control of asthma symptoms significantly reduces the patient's quality of life, leads to the risk for more severe disease and disability. It is important to research the role of gene polymorphisms encoding proteins involved in various stages of histamine metabolism, which is one of the known mediators of allergic reactions. **The aim** of the study was to investigate histamine receptor gene polymorphisms (*HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4*) in children with asthma and the control group. **Methods.** The study of *HRH1* (rs901865), *HRH2* (rs2067474), *HRH3* (rs3787429), *HRH4* (rs11665084) gene polymorphisms in asthma patients and healthy individuals aged 2 – 17 years of different ethnicities living in the Republic of Bashkortostan was carried out. Genotyping of polymorphisms was performed by polymerase chain reaction with fluorescence detection. **Results.** In Tatars, rs901865*CT genotype and rs901865*T allele of *HRH1* gene were associated with asthma development and decrease in spirometry measures (MEF25). In Tatars, a statistically significant model of the interaction between *HRH1* (rs901865), *HRH3* (rs3787429), and *HRH4* (rs11665084) gene polymorphisms that leads to the risk of asthma was established. **Conclusion.** The results of this study reveal certain aspects of asthma pathogenesis and suggest the possible involvement of polymorphic variants of histamine receptors genes *HRH1*, *HRH3*, *HRH4* in the development of asthma.

Key words: asthma, polymorphism, association, histamine receptor genes.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (No.AAAA-A16-116020350032-1) and the Federal Target Program No.05.621.21.0033 “Creation and Development of the Scientific and Technological Platform of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences on the basis of the Regional Analytical Center for collective use “Agidel” for the research in the fields of medicine, agriculture, the development of catalysts for the implementation of energy-saving technologies and the production of new materials for molecular electronics, that are top priority for the Russian Federation”, with partial support of the Megagrant of the Government of the Russian Federation (agreement No.075-15-2021-595), a grant from the Russian Foundation for Basic Research (project No.19-315-90055), a grant from Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint-Petersburg State University” (Grant ID 60238366/Project ID 60257092, registration No.AAAA-A20-12 0073190038-2). DNA samples for the study were taken from the Collection of Human Biological Materials of the Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, supported by the Program of Bioresource Collections of the Federal Agency of Scientific Organizations of Russia (agreement No.007-030164/2).

Ethical review. The study protocol was approved by the local bioethics committee of the Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences (Meeting Minutes No.7 of 10.02.11). All children from 15 years of age participating in the study and parents of children under 15 gave voluntary informed consent to participate in the study.

For citation: Savelieva O.N., Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu., Gatiyatullin R.F., Etkina E.I., Khusnutdinova E.K. Analysis of association between histamine receptor gene *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4* polymorphisms and asthma in children. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 729–738 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-729-738

Бронхиальная астма (БА) — гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей [1]. В Российской Федерации распространенность БА среди взрослых составляет 6,9 % [2], а среди детей и подростков — 5–10 % [3, 4]. Несмотря на значительные успехи в терапии данного заболевания, у 20–30 % больных не достигается адекватного контроля над симптомами БА даже при лечении высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС) [4]. Для более глубокого исследования патогенеза БА, а также повышения эффективности и персонализации терапии заболевания актуально изучение роли генов, участвующих в метаболизме медиаторов воспаления при развитии БА. Гистамин является хорошо охарактеризованным медиатором аллергических реакций и играет значительную роль в патогенезе БА. Выделение гистамина в дыхательных путях приводит к увеличению сосудистой проницаемости, продукции слизи, обструкции дыхательных путей и усилению отека слизистой бронхов [5]. При активации гиста-

миновых рецепторов *HRH1*, *HRH2*, *HRH3* и *HRH4* по всему организму повышаются продукция цитокинов и уровень регуляции Th1- и Th2-иммунного ответа [6].

Антигистаминные препараты относятся к группе лекарственных средств, при помощи которых осуществляется конкурентная блокада рецепторов гистамина в организме, что приводит к торможению опосредуемых им эффектов [7]. В настоящее время активно изучаются гены, определяющие эффективность терапевтического ответа пациентов с БА на прием антигистаминных лекарственных препаратов, часто назначаемых для достижения более эффективного контроля над аллергическими заболеваниями, в частности БА. Антигистаминные препараты обладают противотоочным, антиспастическим, антихолинергическим, противозудным, антисеротониновым и местно-анестезирующим действием, способны предупреждать бронхоспазм, который вызывают гистамин и гистаминоподобные вещества.

В метаболизме гистамина участвуют белки и ферменты, кодируемые более чем 200 генами, которые локализованы на всех хромосомах человека, включая половые. Полиморфизмы в генах, белки которых задействованы на различных этапах метаболизма гистамина, ассоциированы с многочисленными заболеваниями. Установлены ассоциации полиморфных вариантов генов гистидиндекарбоксилазы *HDC*, участвующей в синтезе гистамина, гистамин-N-метилтрансферазы *HNMT*, аминоксидазы-1, монооксидазы В, альдегиддегидрогеназы, принимающих участие в процессах деградации гистамина, и генов гистаминовых рецепторов *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4* с развитием БА, аллергического ринита, атопического дерматита и других воспалительных заболеваний [8]. По данным ряда работ обнаружены ассоциации полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов *HRH1* и *HRH4* с чувствительностью пациентов к антигистаминным препаратам [9–11]. Данные о патогенетической значимости генов гистаминового пути в развитии и течении БА немногочисленны; эндотипы и фенотипы заболевания часто не учитываются. При развитии БА у детей актуально исследование роли аллельных вариантов генов метаболического пути гистамина.

Целью настоящего исследования явилось исследование полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4* у детей, больных БА, и лиц контрольной группы.

Материалы и методы

В работе использованы образцы ДНК неродственных индивидов ($n = 430$; возраст – 2–17 лет), проживающих на территории Республики Башкортостан (табл. 1). Основную группу составили больные БА ($n = 236$: 70 девочек, 166 мальчиков) различной этнической принадлежности (русские ($n = 84$), татары ($n = 108$), башкиры ($n = 44$)). Все обследованные являлись пациентами детского отделения клиники Федерально-

го государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и аллергологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан. Основным критерием включения детей в группу наблюдения явился установленный ранее диагноз БА в соответствии с критериями Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma – GINA*) и критериями отечественных программных документов по диагностике, лечению и профилактике БА [12].

В качестве контроля обследованы практически здоровые дети ($n = 194$: 119 девочек, 75 мальчиков) без бронхолегочных, аллергических и аутоиммунных заболеваний, с неотягощенной наследственностью в отношении аллергических заболеваний, низким уровнем иммуноглобулина (Ig) Е соответствующей этнической принадлежности (русские ($n = 75$), татары ($n = 83$), башкиры ($n = 36$)).

Оценка показателей функции внешнего дыхания (ФВД) проведена на компьютерном спирографе *Erich Jaeger* (Германия) с анализом кривой «поток–объем». Оценивались следующие показатели – жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), максимальные объемные скорости (МОС) потока кривой в точках, соответствующих объему легких 75, 50 и 25 % ФЖЕЛ (МОС₇₅, МОС₅₀, МОС₂₅ соответственно). Градации нормы и снижение параметров при выполнении спирографии (%_{долж.}) у детей до 18 лет оценивались по Клементу и Зильберу [13]. Оценка степени контроля БА на фоне проводимой ≥ 3 мес. терапии проводилась на основании клинических признаков за последние 4 нед. (частота дневных симптомов и ночных пробуждений в неделю, потребность в препаратах для купирования приступов в неделю,

Таблица 1
Характеристика больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы ($M \pm SE$)

Table 1
Characteristics of the asthma patients and the control group ($M \pm SE$)

Показатели	Выборка		
	русские	татары	башкиры
Больные БА			
Объем выборки, n	84	108	44
Возраст, годы	10,45 $\pm$ 0,39	10,72 $\pm$ 0,31	10,34 $\pm$ 0,54
Возраст дебюта БА, годы	3,85 $\pm$ 0,34	3,48 $\pm$ 0,29	3,73 $\pm$ 0,47
Уровень общего IgE, МЕ / мл	432,15 $\pm$ 46,15	431,67 $\pm$ 38,86	425,30 $\pm$ 58,0
ОФВ ₁ , % _{долж.}	62,51 $\pm$ 3,59	73,27 $\pm$ 4,64	81,22 $\pm$ 8,30
Контрольная группа			
Объем выборки, n	75	83	36
Возраст, годы	11,49 $\pm$ 0,43	13,54 $\pm$ 0,42	14,19 $\pm$ 0,58

Примечание: БА – бронхиальная астма; Ig – иммуноглобулин; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; M – среднее; SE – стандартная ошибка среднего значения.

Note: M , mean; SE , standard error of mean.

ограничение активности из-за БА) с использованием валидизированного теста по контролю над БА (*Asthma Control Test* – АСТ).

У всех участвующих в исследовании детей с 15 лет и родителей детей моложе 15 лет получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным биоэтическим комитетом Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук (Протокол № 7 от 10.02.11).

Геномная ДНК выделена из периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции [14]. Анализ полиморфных вариантов rs901865 (с.-17T>C) гена *HRH1*, rs11665084 (с.413C>T, p.Ala138Val) гена *HRH4* проводился методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК с флуоресцентной детекцией по конечной точке (KASP, *Kompetitive Allele Specific PCR*), исследование полиморфных локусов rs2067474 (с.-525-493G>A) гена *HRH2*, rs3787429 (с.996G>C) гена *HRH3* методом ПЦР с флуоресцентной детекцией (FLASH / RTAS) с использованием системы детекции продуктов ПЦР в реальном времени CFX96 (BioRad, США).

Для проверки соответствия наблюдаемого распределения частоты генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди–Вайнберга использовался критерий χ^2 . Статистический анализ осуществлялся с помощью программы SPSS v.23 (SPSS Inc.). Проводилась проверка нормальности распределения количественных признаков. Сравнение количественных признаков (показатели ФВД, возраст начала БА, уровень сывороточного IgE) проводился по критерию Манна–Уитни (в случае 2 групп) и Краскела–Уоллиса (в случае 3 групп), сравнение качественных признаков – с использованием таблиц сопряженности 2×2 по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Различия принимались как статистически значимые при $p < 0,05$. В случае наличия достоверных отличий в исследуемых выборках проводилась оценка показателя отношения шансов (ОШ), а также границ его 95%-го доверительного интервала (ДИ). Анализ межгенных взаимодействий проводился с помощью программы MDR v.3.0.2 (*Multifactor–Dimensionality Reduction*) [15].

Результаты

У больных БА и здоровых индивидов, проживающих в Республике Башкортостан, изучена частота аллелей и генотипов полиморфных локусов rs901865 гена *HRH1*, rs2067474 гена *HRH2*, rs3787429 гена *HRH3*, rs11665084 гена *HRH4* (табл. 2). Распределение частоты генотипов по всем полиморфным вариантам соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$). Выполнен анализ ассоциаций изученных полиморфных вариантов с риском развития и клинико-функциональными особенностями БА (степень тяжести и контроля над БА, возраст дебюта БА, уровень сывороточного IgE, показатели спирографии).

При анализе частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного варианта rs901865 гена *HRH1* в исследованных выборках установлено, что частота аллеля rs901865*Т у лиц контрольной группы русской этнической принадлежности составляет 16,0 %, у татар – 10,98 %, башкир – 12,5 %. Статистически значимые различия в распределении частоты аллелей и генотипов данного локуса между лицами основной и контрольной групп выявлены у индивидов татарской этнической принадлежности. Обнаружена ассоциация генотипа rs901865*СТ и аллеля rs901865*Т гена *HRH1* с риском развития БА у лиц татарской этнической принадлежности ($p = 0,01$; ОШ – 2,37; 95%-ный ДИ – 1,21–4,64 и $p = 0,02$; ОШ – 2,04; 95%-ный ДИ – 1,13–3,69 соответственно), а также с риском неконтролируемого течения БА у лиц татарской этнической принадлежности ($p = 0,004$; ОШ – 3,02; 95%-ный ДИ – 1,39–6,57 и $p = 0,02$; ОШ – 2,18; 95%-ный ДИ – 1,1–4,29 соответственно). Генотип rs901865*СС и аллель rs901865*С гена *HRH1* оказались маркерами пониженного риска развития БА ($p = 0,01$; ОШ – 0,42; 95%-ный ДИ – 0,22–0,82 и $p = 0,02$; ОШ – 0,49; 95%-ный ДИ – 0,27–0,89 соответственно) и неконтролируемого течения БА ($p = 0,01$; ОШ – 0,36; 95%-ный ДИ – 0,17–0,77 и $p = 0,02$; ОШ – 0,46; 95%-ный ДИ – 0,23–0,91 соответственно) у индивидов татарской этнической принадлежности.

Различия в распределении частоты генотипов полиморфного варианта rs901865 также выявлены при разделении пациентов с учетом отклонений от нормы показателей, полученных при проведении спирографии, в сравнении с группой контроля. Частоты гетерозиготного генотипа rs901865*СТ и аллеля rs901865*Т гена *HRH1* у пациентов татарской этнической принадлежности со значительно сниженными показателями MOC_{25} были статистически значимо выше (41,38 и 24,14 %), чем у лиц контрольной группы (19,51 %; $p = 0,02$; ОШ – 2,91; 95%-ный ДИ – 1,16–7,3 и 10,98 %; $p = 0,01$; ОШ – 2,58; 95%-ный ДИ – 1,19–5,6 соответственно). Частота генотипа rs901865*СС и аллеля rs901865*С (55,17 и 75,86 %) гена *HRH1* в выборках больных татарской этнической принадлежности были значительно ниже, чем у лиц контрольной группы (79,27 %; $p = 0,01$; ОШ – 0,32; 95%-ный ДИ – 0,13–0,80 и 89,02 %; $p = 0,01$; ОШ – 0,39; 95%-ный ДИ – 0,18–0,84 соответственно).

При сравнительном анализе распределения частоты аллелей и генотипов полиморфного локуса rs2067474 гена *HRH2* в выборках больных БА и здоровых индивидов статистически значимых ассоциаций с риском развития и особенностями течения БА не установлено ($p > 0,05$). Частота редкого аллеля rs2067474*А в контрольных группах у лиц русской, татарской и башкирской этнической принадлежности составила 4,67, 3,66 и 6,94 % соответственно.

При исследовании полиморфного варианта rs3787429 гена *HRH3* статистически значимых различий в распределении частоты аллелей и генотипов полиморфного локуса rs3787429 гена *HRH3* между выборками больных БА и лиц контрольной группы также не установлено ($p > 0,05$). Показано,

Таблица 2
Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs901865 гена HRH1, rs2067474 гена HRH2, rs3787429 гена HRH3, rs11665084 гена HRH4 у больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы; n (%)

Table 2
Distribution of allele and genotype frequencies of HRH1 rs901865, HRH2 rs2067474, HRH2 rs2067474, HRH4 rs11665084 gene polymorphisms in asthma patients and the control group; n (%)

Полиморфный вариант	Этническая принадлежность	Генотип			Аллель		N
rs901865		CC	CT	TT	C	T	
Больные	Русские	53 (64,63)	23 (28,05)	6 (7,32)	129 (78,66)	35 (21,34)	82
	Татары	66 (61,68)	39 (36,45)	2 (1,87)	171 (79,91)	43 (20,09)	107
		p = 0,01	p = 0,01		p = 0,02	p = 0,02	
	ОШ (95%-ный ДИ)	0,42 (0,22–0,82)	2,37 (1,21–4,64)	–	0,49 (0,27–0,89)	2,04 (1,13–3,69)	
Контроль	Башкиры	33 (75,0)	6 (13,64)	5 (11,36)	72 (81,82)	16 (18,18)	44
	Русские	54 (72,0)	18 (24,0)	3 (4,0)	126 (84,0)	24 (16,0)	75
	Татары	65 (79,27)	16 (19,51)	1 (1,22)	146 (89,02)	18 (10,98)	82
	Башкиры	30 (83,33)	3 (8,33)	3 (8,33)	63 (87,5)	9 (12,5)	36
rs2067474		GG	GA	AA	G	A	
Больные	Русские	75 (90,36)	7 (8,43)	1 (1,2)	157 (94,58)	9 (5,42)	83
	Татары	101 (94,39)	6 (5,61)	0	208 (97,2)	6 (2,8)	107
	Башкиры	36 (81,82)	8 (18,18)	0	80 (90,91)	8 (9,09)	44
Контроль	Русские	68 (90,67)	7 (9,33)	0	143 (95,33)	4 (4,67)	75
	Татары	76 (92,68)	6 (7,32)	0	158 (96,34)	6 (3,66)	82
	Башкиры	31 (86,11)	5 (13,89)	0	67 (93,06)	5 (6,94)	36
rs3787429		CC	CT	TT	C	T	
Больные	Русские	24 (28,92)	45 (54,22)	14 (16,87)	93 (56,02)	73 (43,98)	83
	Татары	42 (39,62)	43 (40,57)	21 (19,81)	127 (59,91)	85 (40,09)	106
	Башкиры	15 (34,09)	24 (54,55)	5 (11,36)	54 (61,36)	34 (38,64)	44
Контроль	Русские	25 (33,33)	41 (54,67)	9 (12,0)	91 (60,67)	59 (39,33)	75
	Татары	33 (39,76)	40 (48,19)	10 (12,05)	106 (63,86)	60 (36,14)	83
	Башкиры	13 (36,11)	16 (44,44)	7 (19,44)	42 (58,33)	30 (41,67)	36
rs11665084		CC	CT	TT	C	T	
Больные	Русские	65 (78,31)	18 (21,69)	0	148 (89,16)	18 (10,84)	83
	Татары	86 (81,13)	20 (18,87)	0	192 (90,57)	20 (9,43)	106
	Башкиры	32 (72,73)	10 (22,73)	2 (4,55)	74 (84,09)	14 (15,91)	44
Контроль	Русские	60 (80,0)	15 (20,0)	0	135 (90,0)	15 (10,0)	75
	Татары	63 (75,9)	20 (24,1)	0	146 (87,95)	20 (12,05)	83
	Башкиры	22 (61,11)	14 (38,89)	0	58 (80,56)	14 (19,44)	36

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; N – число индивидов; n – численность групп; в скобках – частота аллелей и генотипов, %; p – уровень значимости, указан только при наличии статистической значимости (при p < 0,05).

Note: N, the number of individuals; n, the sample size; alleles and genotype frequencies are shown in brackets; p, the P-value and is shown in the case of statistical significance (p < 0,05).

что менее распространенный аллель rs3787429*Т встречался у лиц контрольной группы русской этнической принадлежности с частотой 39,33 %, среди татар – 36,14 %, башкир – 41,67 %. По результатам анализа вариативности количественных показателей спирографии в зависимости от генотипов полиморфного варианта rs3787429 гена HRH3 показано статистически значимое снижение ОФВ₁ у больных БА татарской этнической принадлежности при генотипе rs3787429*ТТ (50,43 ± 10,51) по сравнению с носителями генотипа rs3787429*СТ (78,42 ± 7,08; p = 0,04) (табл. 3).

В результате исследования полиморфного варианта rs11665084 гена HRH4 не выявлено статистически значимых различий в распределении частоты аллелей и генотипов данного локуса между выборкой больных БА и соответствующей контрольной группы (p > 0,05). Наименее распространенным во всех группах является аллель rs11665084*Т, обнаруженный у лиц контрольной группы русской этнической принадлежности с частотой 10,0 %, татарской – 12,05 %, башкирской – 19,44 %.

У больных БА и лиц контрольной группы проведен анализ межгенных взаимодействий исследованных

Таблица 3
Сравнительный анализ variability показателей
спирографии у носителей различных генотипов
по полиморфному варианту rs3787429 гена *HRH3*

Table 3
Comparative analysis of spirometry measures variability
depending on genotypes of rs3787429 variant
of *HRH3* gene

Генотип	ОФВ ₁ (M ± SE)	p
rs3787429*CC	74,88 ± 6,98	
rs3787429*CT	78,42 ± 7,08	
rs3787429*TT	50,43 ± 10,51	
Тест Краскела–Уоллиса	H = 4,10	0,13
U-тест Манна–Уитни		
rs3787429*CC/rs3787429*CT	U = 371,5	0,99
rs3787429*CC/rs3787429*TT	U = 47,5	0,09
rs3787429*CT/rs3787429*TT	U = 54,0	0,04

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

полиморфных локусов генов гистаминовых рецепторов *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4* в детерминации риска развития данного заболевания. Для выбора моделей использован алгоритм полного поиска (*Exhaustive search algorithm*), при помощи которого оценивались все возможные сочетания генотипов в отношении риска развития БА, и алгоритм принудительного поиска (*Forced search algorithm*), при котором полиморфные локусы генов для исследования сочетаний генотипов выбирались вручную. Для каждой модели межгенных взаимодействий сравнивалась частота встречаемости генотипов взаимодействующих генов в выборках больных БА и лиц группы контроля.

Выявлена статистически значимая модель из 3 ДНК-локусов: генов *HRH1* (rs901865), *HRH3* (rs3787429) и *HRH4* (rs11665084), взаимодействие которых лежит в основе предрасположенности к развитию БА у этнических татар ($p < 0,0001$). Тестируемая сбалансированная точность данной модели составила 0,65, чувствительность – 0,49, специфичность – 0,82, воспроизводимость результата – 10 / 10. К сочетаниям повышенного риска развития БА отнесены 9 различных комбинаций генотипов, из которых наиболее значимой оказалась rs901865*CT/rs3787429*CT/rs11665084*CC ($p = 0,02$; ОШ – 4,35; 95%-ный ДИ – 1,21–15,56).

Обсуждение

Современное определение тяжести БА основано на степени контроля над симптомами и частотой обострений заболевания у пациентов при использовании рекомендуемой терапии. Неконтролируемая БА представляет собой важнейшую медико-социальную проблему, прежде всего ввиду большого риска инвалидизации и высокой смертности [1]. Для решения этой проблемы проводятся исследования полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме основных групп препаратов, назначаемых для терапии БА (ГКС,

β_2 -агонисты, антилейкотриеновые, антигистаминные препараты и т. п.) [16]. В данной работе изучена роль полиморфных локусов генов гистаминовых рецепторов – rs901865 гена *HRH1*, rs2067474 гена *HRH2*, rs3787429 гена *HRH3*, rs11665084 гена *HRH4* в развитии БА у детей различной этнической принадлежности, проживающих в Республике Башкортостан.

Гистаминовый рецептор *HRH1* экспрессируется во многих тканях и клетках, включая нервные, эндотелиальные, дендритные, эпителиальные клетки дыхательных путей, а также в гладкомышечных клетках сосудов и лимфоцитах. Гистамин вызывает сокращение гладких мышц дыхательных путей, при этом увеличивается проницаемость сосудов, индуцируется выработка простагландинов и факторов активации тромбоцитов, связываясь с *HRH1*. Практически все немедленные реакции гиперчувствительности организма могут быть вызваны активацией гистаминового рецептора *HRH1* [11, 17, 18]. Ген гистаминового рецептора *HRH1* расположен в хромосомной области 3p25.3 [17]. По данным литературы обнаружено значительное повышение экспрессии мРНК гена *HRH1* после стимуляции гистамином мононуклеарных клеток периферической крови у детей с аллергией [19].

На основании выполненного исследования установлена ассоциация генотипа rs901865*CT и аллеля rs901865*T гена *HRH1* с развитием БА, значительным снижением показателей ФВД (МОС₂₅) у пациентов татарской этнической принадлежности. Полученные результаты согласуются с опубликованными данными других авторов. В работе *S.Anvari et al.* обнаружена ассоциация генотипа rs901865*TT гена *HRH1* с риском развития аллергической БА у детей [5]. Показано, что у индивидов из Китая, носителей аллеля rs901865*T гена *HRH1*, значительно повышен риск развития аллергического ринита. Выявлено, что у больных аллергическим ринитом, носителей генотипа rs901865*CC гена *HRH1*, использование H₁-антигистаминных препаратов более эффективно, по сравнению с пациентами с генотипами rs901865*CT и rs901865*TT [11]. В совокупности по результатам исследований и литературным данным подтверждено, что аллельные варианты гена *HRH1* могут вносить вклад в риск развития аллергической формы БА.

Ген *HRH2* кодирует гистаминовый рецептор *HRH2*, расположен в хромосомной области 5q35.2, активно экспрессируется в В- и Т-лимфоцитах, дендритных, гладкомышечных клетках, а также в тканях головного мозга и сердца. Функциональная роль *HRH2* хорошо изучена на моделях мышей, нокаутированных по гистидиндекарбоксилазе (HDC-/-). Подтверждено, что недостаток гистамина может усиливать тканеспецифичное подавление экспрессии *HRH2*. Установлено участие рецепторов *HRH2* в продукции цитокинов Th1-пути, пролиферации Т-клеток и синтезе антител [17, 18]. Согласно литературным данным, полиморфные варианты гена *HRH2* ассоциированы с риском развития различных воспалительных заболеваний. Обнаружено, что полиморфный локус rs2241562 гена *HRH2* ассоциирован с развитием сердечной недостаточности [20], поли-

морфный вариант rs2067474 гена *HRH2* — с развитием атрофии слизистой оболочки желудка [21], генотип rs2067474*GG гена *HRH2* — с риском развития рака желудка [22]. Опубликованные данные свидетельствуют о роли полиморфных вариантов гена *HRH2* в патогенезе воспалительных заболеваний, однако по результатам данного исследования статистически значимых ассоциаций полиморфного локуса rs2067474 гена *HRH2* с развитием и течением БА не обнаружено.

Ген *HRH3* локализован в хромосомной области 20q13.33; рецепторы, кодируемые данным геном, являются пресинаптическими ауторецепторами гистаминовых нейронов и гетерорецепторами, отвечающими на нейротрансмиттеры, экспрессируются преимущественно в центральной нервной системе и периферических нервах [17]. Нокаут гена *HRH3* может приводить к усилению тяжести течения нейровоспалительных заболеваний и усиливать экспрессию IFN- γ -индуцируемого белка-10 (IP-10), хемокинов (MIP2 и CXCR3) в Т-клетках. *HRH3* может быть также вовлечен в функционирование гематоэнцефалического барьера [18].

Установлена также ассоциация полиморфного варианта rs6062144, расположенного в межгенной области вблизи гена *HRH3*, с БА [23]. В работе *H.G. He et al.* установлена ассоциация аллеля rs3787429*Т гена *HRH3* с пониженным риском развития хронической сердечной недостаточности у пациентов из Китая [24]. Обнаружена ассоциация полиморфного варианта rs752380770 гена *HRH3* с повышенным риском развития мигрени у жителей Мехико (Мексика) [25]. В настоящем исследовании установлены значительно более низкие показатели ОФВ₁ у пациентов татарской этнической принадлежности с генотипом rs3787429*ТТ гена *HRH3* по сравнению с носителями генотипа rs3787429*СТ.

Ген гистаминового рецептора *HRH4* расположен на длинном плече 18-й хромосомы в области q11.2 и экспрессируется в различных клетках иммунной системы. Рецептор *HRH4* участвует в хемотаксисе эозинофилов, тучных клеток и моноцит-производных дендритных клеток, контролирует высвобождение интерлейкина (IL)-16 из лимфоцитов человека. Рецепторы *HRH4* предполагаются в качестве потенциальной терапевтической мишени для лечения таких воспалительных заболеваний, как БА, атопический дерматит, воспалительные заболевания кишечника и т. п. [17]. Показано, что стимуляция *HRH4* приводит к усилению иммунного ответа, выработке цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13, IL-1, IL-10 и IL-6) [26]. *J. Gu et al.* выявлено, что полиморфные варианты rs77485247 и rs77041280 гена *HRH4* ассоциированы со снижением эффективности использования препаратов блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов и повышением риска возникновения побочных реакций при аллергическом рините [10]. Также показана ассоциация генотипа rs11665084*СС гена *HRH4* с более низкими фармакодинамическими показателями в ответ на использование гистамина у детей-негроидов [9]. В то же время при исследовании роли полиморфных вариантов гена *HRH4* в развитии БА и ее различных эндотипов

среди европеоидов установлена ассоциация rs527790, rs487202 и rs17187619 гена *HRH4* с развитием только инфекционно-зависимой БА [27]. По результатам выполненного исследования статистически значимых ассоциаций полиморфного локуса rs11665084 гена *HRH4* с развитием и течением БА не обнаружено.

При анализе межгенных взаимодействий выявлена статистически значимая трехлокусная модель взаимодействия полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов *HRH1* (rs901865), *HRH3* (rs3787429) и *HRH4* (rs11665084), ассоциированная с риском развития БА у лиц татарской этнической принадлежности. Предполагается, что наиболее эффективные антигистаминные препараты нового поколения будут проявлять антагонистическое действие по отношению к нескольким типам гистаминовых рецепторов. Обнаружено, что у мышей с аллергическими заболеваниями совместное введение препаратов антагонистов H₁- и H₄-гистаминовых рецепторов оказывает значительно более сильный противозудный эффект, в некоторых случаях подобный действию ГКС, чем использование только блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов [18, 28]. Для более глубокого понимания роли исследованных генов в патогенезе БА и чувствительности пациентов к антигистаминным препаратам необходимо дальнейшее изучение генов гистаминового метаболического пути с использованием комплексного подхода.

Заключение

Выполнено ассоциативное исследование полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4* у детей с БА различной этнической принадлежности и лиц контрольной группы. Установлено, что аллель rs901865*Т гена *HRH1* ассоциирован с развитием БА и значительным снижением показателей ФВД (МОС₂₅) у лиц татарской этнической принадлежности. Обнаружена статистически значимая 3-локусная модель взаимодействия полиморфных вариантов генов *HRH1* (rs901865), *HRH3* (rs3787429) и *HRH4* (rs11665084), ассоциированная с риском развития БА у пациентов татарской этнической принадлежности. По результатам проведенного исследования раскрыты определенные аспекты молекулярного патогенеза БА, что свидетельствует о вовлеченности в развитие БА полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов *HRH1*, *HRH3* и *HRH4*.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final-wms.pdf
2. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
3. Батожагарлова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC). *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016; 61 (4): 59–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69.

4. Чучалин А.Г., ред., Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд. М.: Оригинал-макет; 2017.
5. Anvari S., Vyhldal C.A., Dai H., Jones B.L. Genetic variation along the histamine pathway in children with allergic versus nonallergic asthma. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2015; 53 (6): 802–809. DOI: 10.1165/rcmb.2014-0493OC.
6. Jones B.L., Kearns G.L. Histamine: new thoughts about a familiar mediator. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 89 (2): 189–197. DOI: 10.1038/clpt.2010.256.
7. Луценко М.Т. Морфофункциональная характеристика действия гистамина на слизистую оболочку бронхов при бронхиальной астме. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2016; (59): 36–40. Доступно на: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/898>
8. Kucher A.N. Association of polymorphic variants of key histamine metabolism genes and histamine receptor genes with multifactorial diseases. *Russ. J. Genet.* 2019; 55 (7): 794–814. DOI: 10.1134/S102279541907010X.
9. Jones B.L., Sherwin C.M., Liu X. et al. Genetic variation in the histamine production, response, and degradation pathway is associated with histamine pharmacodynamic response in children with asthma. *Front. Pharmacol.* 2017; 7: 524. DOI: 10.3389/fphar.2016.00524.
10. Gu J., Mao X.H., Yang X.Z. et al. Histamine H4 receptor gene polymorphisms: a potential predictor of oral H1 antihistamine efficacy for allergic rhinitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2017; 7 (3): 268–275. DOI: 10.1002/alr.21870.
11. Chu J.T. Histamine H1 receptor gene polymorphism acts as a biological indicator of the prediction of the therapeutic efficacy in patients with allergic rhinitis in the Chinese Han population. *J. Cell Biochem.* 2019; 120 (1): 164–170. DOI: 10.1002/jcb.27278.
12. Чучалин А.Г., ред. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд. М.: Оригинал-макет; 2012.
13. Клемент Р.Ф., Зильбер Н.А. Функционально-диагностические исследования в пульмонологии: методические рекомендации. СПб; 1993.
14. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA. In: Walker J.M., ed. *Nucleic Acids. Methods Molecular Biology.* New York, London: Human Press Inc.; 1984. Vol. 2: 31–34. DOI: 10.1385/0-89603-064-4:31.
15. Ritchie M.D., Hahn L.W., Roodi N. et al. Multifactor-dimensionality reduction reveals high-order interactions among estrogen-metabolism genes in sporadic breast cancer. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69 (1): 138–147. DOI: 10.1086/321276.
16. Isidoro-García M., Sánchez-Martín A., García-Sánchez A. et al. Pharmacogenetics and the treatment of asthma. *Pharmacogenomics.* 2017; 18 (13): 1271–1280. DOI: 10.2217/pgs-2017-0024.
17. Micallef S., Sasse A. Genetic polymorphisms in the histamine receptor family. In: Blandina P., Passani M.B., eds. *Histamine Receptors: Preclinical and clinical aspects.* Switzerland: Humana Press; 2016. Vol. 28: 51–74. DOI: 10.1007/978-3-319-40308-3_2.
18. Thangam E.B., Jemima E.A., Singh H. et al. The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: The hunt for new therapeutic targets. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1873. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01873.
19. Kordulewska N., Cieslinska A., Fiedorowicz E. et al. Effect of the fexofenadine on the expression of HRH-1 and HRH-4 receptor in peripheral blood mononuclear cell isolated from children with diagnosed allergy – in vitro study short communication. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2019; 22 (1): 93–97. DOI: 10.18433/jpps29971.
20. Leary P.J., Kronmal R.A., Bluemke D.A. et al. Histamine H2 receptor polymorphisms, myocardial transcripts, and heart failure (from the multi-ethnic study of atherosclerosis and beta-blocker effect on remodeling and gene expression trial). *Am. J. Cardiol.* 2018; 121 (2): 256–261. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.10.016.
21. Alonso N., Zappia C.D., Cabrera M. et al. Physiological implications of biased signaling at histamine H2 receptors. *Front. Pharmacol.* 2015; 6: 45. DOI: 10.3389/fphar.2015.00045.
22. Arisawa T., Tahara T., Ozaki K. et al. Association between common genetic variant of *HRH2* and gastric cancer risk. *Int. J. Oncol.* 2012; 41 (2): 497–503. DOI: 10.3892/ijo.2012.1482.
23. Ferreira M.A.R., Zhao Z.Z., Thomsen S.F. et al. Association and interaction analyses of eight genes under asthma linkage peaks. *Allergy.* 2009; 64 (11): 1623–1628. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02091.x.
24. He G.H., Cai W.K., Zhang J.B. Associations of polymorphisms in *HRH2*, *HRH3*, *DAO*, and *HNMT* genes with risk of chronic heart failure. *Biomed. Res. Int.* 2016; 2016: 1208476. DOI: 10.1155/2016/1208476.
25. Millán-Guerrero R.O., Baltazar-Rodríguez L.M., Cárdenas-Rojas M.I. et al. A280V polymorphism in the histamine H3 receptor as a risk factor for migraine. *Arch. Med. Res.* 2011; 42 (1): 44–47. DOI: 10.1016/j.arcmed.2011.01.009.
26. Jemima E.A., Prema A., Thangam E.B. Functional characterization of histamine H4 receptor on human mast cells. *Mol. Immunol.* 2014; 62 (1): 19–28. DOI: 10.1016/j.molimm.2014.05.007.
27. Simon T., Semsei A.F., Ungvari I. et al. Asthma endophenotypes and polymorphisms in the histamine receptor *HRH4* gene. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012; 159 (2): 109–120. DOI: 10.1159/000335919.
28. Ohsawa Y., Hirasawa N. The role of histamine H1 and H4 receptors in atopic dermatitis: from basic research to clinical study. *Allergol. Int.* 2014; 63 (4): 533–542. DOI: 10.2332/allergo-int.13-RA-0675.

Поступила: 09.06.20
Принята к печати: 05.08.21

References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-_final_-_wms.pdf
2. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
3. Batzorgaialova B.Ts., Mizernitskiy Yu.L., Podol'naya M.A. [Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and asthma in Russia (according to the results of ISAAC)]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2016; 61 (4): 59–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69 (in Russian).
4. Chuchalin A.G., ed. [National program “Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention”]. 5th ed. Moscow: Original-maket; 2017 (in Russian).
5. Anvari S., Vyhldal C.A., Dai H., Jones B.L. Genetic variation along the histamine pathway in children with allergic versus nonallergic asthma. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2015; 53 (6): 802–809. DOI: 10.1165/rcmb.2014-0493OC.
6. Jones B.L., Kearns G.L. Histamine: new thoughts about a familiar mediator. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 89 (2): 189–197. DOI: 10.1038/clpt.2010.256.
7. Lutsenko M.T. [Morphofunctional characteristic of histamine effect on bronchial mucosa in asthma]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2016; (59): 36–40. Available at: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/898> (in Russian).
8. Kucher A.N. Association of polymorphic variants of key histamine metabolism genes and histamine receptor genes with multifactorial diseases. *Russ. J. Genet.* 2019; 55 (7): 794–814. DOI: 10.1134/S102279541907010X.
9. Jones B.L., Sherwin C.M., Liu X. et al. Genetic variation in the histamine production, response, and degradation pathway is associated with histamine pharmacodynamic response in children with asthma. *Front. Pharmacol.* 2017; 7: 524. DOI: 10.3389/fphar.2016.00524.
10. Gu J., Mao X.H., Yang X.Z. et al. Histamine H4 receptor gene polymorphisms: a potential predictor of oral H1 antihistamine efficacy for allergic rhinitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2017; 7 (3): 268–275. DOI: 10.1002/alr.21870.
11. Chu J.T. Histamine H1 receptor gene polymorphism acts as a biological indicator of the prediction of the therapeutic efficacy in patients with allergic rhinitis in the Chinese Han population. *J. Cell Biochem.* 2019; 120 (1): 164–170. DOI: 10.1002/jcb.27278.
12. Chuchalin A.G., ed. [National program “Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention”]. 4th ed. Moscow: Original-maket; 2017 (in Russian).
13. Klement R.F., Zil'ber N.A. [Functional diagnostic studies in pulmonology: guidelines]. Saint-Petersburg; 1993 (in Russian).
14. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA. In: Walker J.M., ed. *Nucleic Acids. Methods Molecular Biology.*

- New York, London: Human Press Inc.; 1984. Vol. 2: 31–34. DOI: 10.1385/0-89603-064-4:31.
15. Ritchie M.D., Hahn L.W., Roodi N. et al. Multifactor-dimensionality reduction reveals high-order interactions among estrogen-metabolism genes in sporadic breast cancer. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69 (1): 138–147. DOI: 10.1086/321276.
 16. Isidoro-García M., Sánchez-Martín A., García-Sánchez A. et al. Pharmacogenetics and the treatment of asthma. *Pharmacogenomics.* 2017; 18 (13): 1271–1280. DOI: 10.2217/pgs-2017-0024.
 17. Micallef S., Sasse A. Genetic polymorphisms in the histamine receptor family. In: Blandina P., Passani M.B., eds. *Histamine Receptors: Preclinical and clinical aspects.* Switzerland: Humana Press; 2016. Vol. 28: 51–74. DOI: 10.1007/978-3-319-40308-3_2.
 18. Thangam E.B., Jemima E.A., Singh H. et al. The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: The hunt for new therapeutic targets. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1873. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01873.
 19. Kordulewska N., Cieslinska A., Fiedorowicz E. et al. Effect of the fexofenadine on the expression of HRH-1 and HRH-4 receptor in peripheral blood mononuclear cell isolated from children with diagnosed allergy – in vitro study short communication. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2019; 22 (1): 93–97. DOI: 10.18433/jpps29971.
 20. Leary P.J., Kronmal R.A., Bluemke D.A. et al. Histamine H2 receptor polymorphisms, myocardial transcripts, and heart failure (from the multi-ethnic study of atherosclerosis and beta-blocker effect on remodeling and gene expression trial). *Am. J. Cardiol.* 2018; 121 (2): 256–261. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.10.016.
 21. Alonso N., Zappia C.D., Cabrera M. et al. Physiological implications of biased signaling at histamine H2 receptors. *Front. Pharmacol.* 2015; 6: 45. DOI: 10.3389/fphar.2015.00045.
 22. Arisawa T., Tahara T., Ozaki K. et al. Association between common genetic variant of *HRH2* and gastric cancer risk. *Int. J. Oncol.* 2012; 41 (2): 497–503. DOI: 10.3892/ijo.2012.1482.
 23. Ferreira M.A.R., Zhao Z.Z., Thomsen S.F. et al. Association and interaction analyses of eight genes under asthma linkage peaks. *Allergy.* 2009; 64 (11): 1623–1628. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02091.x.
 24. He G.H., Cai W.K., Zhang J.B. Associations of polymorphisms in *HRH2*, *HRH3*, *DAO*, and *HNMT* genes with risk of chronic heart failure. *Biomed. Res. Int.* 2016; 2016: 1208476. DOI: 10.1155/2016/1208476.
 25. Millán-Guerrero R.O., Baltazar-Rodríguez L.M., Cárdenas-Rojas M.I. et al. A280V polymorphism in the histamine H3 receptor as a risk factor for migraine. *Arch. Med. Res.* 2011; 42 (1): 44–47. DOI: 10.1016/j.arcmed.2011.01.009.
 26. Jemima E.A., Prema A., Thangam E.B. Functional characterization of histamine H4 receptor on human mast cells. *Mol. Immunol.* 2014; 62 (1): 19–28. DOI: 10.1016/j.molimm.2014.05.007.
 27. Simon T., Semsei A.F., Ungvari I. et al. Asthma endophenotypes and polymorphisms in the histamine receptor *HRH4* gene. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012; 159 (2): 109–120. DOI: 10.1159/000335919.
 28. Ohsawa Y., Hirasawa N. The role of histamine H1 and H4 receptors in atopic dermatitis: from basic research to clinical study. *Allergol. Int.* 2014; 63 (4): 533–542. DOI: 10.2332/allergolint.13-RA-0675.

Received: June 09, 2020

Accepted for publication: August 05, 2021

Информация об авторах / Author Information

Савельева Ольга Николаевна — аспирант кафедры генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, младший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; тел.: (347) 235-60-88; e-mail: olyasavelie@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9690-1481>)

Olga N. Savelieva, Post-graduate student, Chair of Genetics and Fundamental Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State University”, Junior Researcher, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint-Petersburg State University”; tel.: (347) 235-60-88; e-mail: olyasavelie@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9690-1481>)

Карунас Александра Станиславовна — к. м. н., д. б. н., профессор Российской академии образования, заместитель директора по научной работе Института биохимии и генетики — обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук; профессор кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, старший научный сотрудник биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; тел.: (347) 235-60-88; e-mail: carunas@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2570-0789>)

Aleksandra S. Karunas, Candidate of Medicine, Doctor of Biology, Professor, Russian Academy of Education, Deputy Director for Research, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences; Professor, Chair of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University”, Healthcare Ministry of the Russian Federation, Senior Researcher, Faculty of Biology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint-Petersburg State University”; tel.: (347) 235-60-88; e-mail: carunas@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2570-0789>)

Федорова Юлия Юрьевна — к. б. н., научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики — обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук научный сотрудник биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; тел.: (347)

235-60-88; e-mail: fedorova-y@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9344-828X>)

Yuliya Yu. Fedorova, Candidate of Biology, Researcher, Laboratory of Human Molecular Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences; Researcher, Faculty of Biology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint-Petersburg State University”; tel.: (347) 235-60-88; e-mail: fedorova-y@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9344-828X>)

Гатиятуллин Радик Фидигиевич — д. м. н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный детский пульмонолог Министерства здравоохранения Республики Башкортостан; тел.: (347) 223-11-71; e-mail: radikfidagi@mail.ru

Radik F. Gatiyatullin, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Hospital Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University”, Healthcare Ministry of the Russian Federation, Chief Pediatric Pulmonologist, Healthcare Ministry of Bashkortostan Republic; tel.: (347) 223-11-71; e-mail: radikfidagi@mail.ru

Эткина Эсфирь Исаковна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (347) 223-11-71; e-mail: pedkaf@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1371-7927>)

Esfir I. Etkina, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Childhood Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (347) 223-11-71; e-mail: pedkaf@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1371-7927>)

Хуснутдинова Эльза Камилевна — д. б. н., профессор, член-корр. Российской академии образования, исполняющая обязанности директора Института биохимии и генетики — обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; тел.: (347) 235-60-88; e-mail: elzakh@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>)

Elza K. Khusnutdinova, Doctor of Biology, Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Education, Acting Director, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint-Petersburg State University”; tel.: (347) 235-60-88; e-mail: elzakh@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>)

Участие авторов

Савельева О.Н. — обработка материала, генотипирование, статистический анализ данных, написание текста (25 %)
Карунас А.С. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация полученных данных, редактирование текста (20 %)
Федорова Ю.Ю. — сбор и обработка материала, статистический анализ, редактирование текста (15 %)
Гатиятуллин Р.Ф. — сбор и обработка материала, редактирование текста (10 %)
Эткина Э.И. — сбор материала, редактирование текста (10 %)
Хуснутдинова Э.К. — разработка концепции исследования, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи (20 %)
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Savelieva O.N. — material processing, genotyping, statistical data analysis, text writing (25%)
Karunas A.S. — research design development, analysis and interpretation of the data obtained, editing the text (20%)
Fedorova Yu.Yu. — collecting and processing the material, statistical analysis, editing the text (15%)
Gatijatullin R.F. — collecting and processing the material, editing the text (10%)
Etkina E.I. — collecting and processing the material, editing the text (10%)
Khusnutdinova E.K. — development of the research concept, editing the text, approval of the final version of the article (20%)
All the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Клиническое значение параметров капиллярного русла, вариабельности сердечного ритма, компьютерной бронхофонографии в дифференциальной диагностике заболеваний, сопровождающихся длительным кашлем у детей

Е.В.Удальцова¹ ✉, И.М.Мельникова¹, Ю.Л.Мизерницкий²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, 5

² Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2

Резюме

Дифференциальная диагностика причин затяжного (ЗК) и хронического (ХК) кашля у детей затруднительна ввиду его многофакторности. Основу диагностики при длительном (> 4 нед.) кашле составляют клинично-анамнестические данные, которых порой недостаточно для установления диагноза. Этим обусловлена разработка алгоритмов, основанных на информативных дополнительных диагностических критериях, полученных при помощи современных неинвазивных функциональных методов диагностики заболеваний, сопровождающихся ЗК и ХК в детском возрасте. **Целью** исследования явилось определение дифференциально-диагностического значения функциональных параметров капиллярного русла, внешнего дыхания и вегетативной нервной системы (ВНС) у детей при заболеваниях, сопровождающихся длительным (> 4 нед.) кашлем. **Материал и методы.** В условиях поликлиники и стационара обследованы пациенты ($n = 238$; возраст — 2 года — 17 лет) с ЗК и ХК, которые были распределены на 4 группы: 1-я ($n = 68$) — дети с острым или обострением хронического заболевания ЛОР-органов инфекционного генеза; 2-я ($n = 53$) — дети с острой респираторной инфекцией нижних дыхательных путей; 3-я а ($n = 39$) — дети с аллергическим ринитом; 4-я ($n = 78$) — дети с бронхиальной астмой. Наряду с общепринятыми клиническими методами исследования у всех пациентов с длительным кашлем определялись функциональные показатели микроциркуляторного русла, ВНС и дыхательной системы при помощи компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа, оценки вариабельности сердечного ритма и компьютерной бронхофонографии. **Результаты.** Установлено, что для пациентов с аллергическими заболеваниями респираторного тракта, особенно при БА, характерно изменение всех отделов капиллярного русла и значительное увеличение зоны периваскулярного отека в сочетании с парасимпатикотонией, в отличие от такового у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов дыхания, для которых свойственно изменение параметров микроциркуляции преимущественно в венозном отделе капилляров в сочетании с симпатикотонией. Кроме того, при длительном кашле вне зависимости от его генеза у детей выявлены функциональные изменения акустических показателей дыхательной системы в высокочастотном диапазоне в виде увеличения уровня коэффициента (ф3) акустического компонента работы дыхания в высокочастотном диапазоне, что свидетельствует о наличии бронхиальной гиперреактивности. **Заключение.** Функциональные параметры микроциркуляторного русла, ВНС и дыхательной системы могут быть использованы в качестве дополнительных дифференциально-диагностических критериев и включены в алгоритмы диагностики заболеваний органов дыхания различного генеза в детском возрасте, что может способствовать раннему выявлению данной патологии и назначению своевременной целенаправленной терапии.

Ключевые слова: длительный кашель, бронхиальная астма, дети, компьютерная капилляроскопия, вариабельность сердечного ритма, компьютерная бронхофонография.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. На участие в исследовании было получено информированное согласие, подписанное одним из родителей ребенка в возрасте до 14 лет, а также пациентом, достигшим возраста 14 лет.

Для цитирования: Удальцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Клиническое значение параметров капиллярного русла, вариабельности сердечного ритма, компьютерной бронхофонографии в дифференциальной диагностике заболеваний, сопровождающихся длительным кашлем у детей. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 739–748. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-739-748

The clinical significance of the parameters of the capillary bed, heart rate variability, and computer bronchophonography in the differential diagnosis of diseases accompanied by prolonged cough in children

Ekaterina V. Udaltsova¹ ✉, Irina M. Melnikova¹, Yury L. Mizernitsky²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Yaroslavl State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Revolyucionnaya 5, Yaroslavl, 150000, Russia

² Academician Yuri Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Taldomskaya 2, Moscow, 125412, Russia

Abstract

Differential diagnosis of the causes of prolonged cough is difficult because of its multifactorial nature. Diagnostics in case of a cough that persists for more than 4 weeks is based on clinical data, but sometimes it is not enough to establish a diagnosis. This issue led to the development of algorithms based on additional diagnostic criteria evaluated with modern non-invasive functional methods for diagnosing diseases accompanied by a prolonged cough in children. **Aim.** To determine the differential diagnostic value of the functional parameters of the capillary bed, respiratory tract, and autonomic nervous system in children with diseases accompanied by a prolonged cough (more than 4 weeks). **Methods.** 238 children aged from 2 to 17 years with prolonged cough were examined in inpatient or outpatient settings and divided into 4 groups: Group 1 ($n = 68$) – patients with acute or exacerbation of the chronic infectious upper respiratory tract diseases; Group 2 ($n = 53$) – patients with lower respiratory tract infection; Group 3 ($n = 39$) – patients with allergic rhinitis; Group 4 ($n = 78$) – patients with bronchial asthma. All patients underwent standard clinical examination. The diagnostic test also included functional assessment of microcirculation, autonomic nervous system, and respiratory system via computer capillaroscopy of the nail bed, evaluation of heart rate variability, and computer bronchophonography. **Results.** Patients with allergic diseases of the respiratory tract, especially with asthma, show a change in all parts of the capillary bed and a significant increase in the zone of perivascular edema in combination with parasympathicotonia, in contrast to children with infectious diseases of the respiratory system, who showed a change in microcirculation parameters mainly in the venous capillaries in combination with sympathicotonia. In addition, children with prolonged coughing, regardless of its origin, showed functional changes in the high-frequency acoustic parameters of the respiratory system in the form of an increase in the coefficient of the high-frequency acoustic component of breathing (φ_3), which indicates bronchial hyperreactivity. **Conclusion.** The functional parameters of the microvasculature, autonomic nervous system, and respiratory tract can be used as additional differential diagnostic criteria and included in algorithms for diagnosing respiratory diseases of various origins in childhood, contributing to the early detection of the pathology and timely targeted therapy.

Key words: prolonged cough, bronchial asthma, children, computer capillaroscopy, heart rate variability, computer bronchophonography.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The authors declare no financial or other support which should be reported.

Ethical review. The study was approved by the Ethics Committee of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Yaroslavl State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The patient over the age of 14 and one of the parents of the child under 14 signed the informed consent for participation in the study.

For citation: Udaltsova E.V., Melnikova I.M., Mizernitsky Yu.L. The clinical significance of the parameters of the capillary bed, heart rate variability, and computer bronchophonography in the differential diagnosis of diseases accompanied by prolonged cough in children. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 739–748 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-739-748

Одну из актуальных проблем педиатрии и пульмонологии представляет поиск информативных методов диагностики при затяжном (ЗК) и хроническом (ХК) кашле. Кашель является основным симптомом не только при патологии респираторного тракта, но и в ряде случаев появляется при внелегочных заболеваниях [1–3]. Многофакторность этиологии, патогенетических механизмов кашля, возрастные и индивидуальные особенности нередко увеличивают продолжительность диагностического поиска. Это диктует необходимость совершенствования методов ранней диагностики заболеваний, сопровождающихся длительным (> 4 нед.) кашлем в детском возрасте [4, 5].

Основу дифференциальной диагностики при длительном (> 4 нед.) кашле, безусловно, составляют клиничко-анамнестические данные, но порой для установления диагноза их недостаточно. Этим обусловлен поиск дополнительных информативных диагностических критериев, полученных при помощи современных неинвазивных функциональных методов диагностики для широкого использования в педиатрической практике при данной патологии [6].

Известно, что нарушения микроциркуляции являются важным патогенетическим звеном в формировании и течении многих, особенно хронических, заболеваний. В связи с этим визуализация капиллярного кровотока может оказаться значимой как в прогностическом, так и в диагностическом плане. Одним из наиболее объективных и доступных методов оценки нарушений микроциркуляции в педиатрической практике является прямая компьютерная биомикроскопия капилляров ногтевого ложа, хотя при

трактовке получаемых данных требуется дальнейшее изучение [7, 8].

Большое значение в патогенезе кашля, тесно связанного с бронхиальной гиперреактивностью, принадлежит механизмам нейрогенной регуляции. Имеющиеся данные о роли функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) при заболеваниях дыхательной системы, сопровождающихся длительным (> 4 нед.) кашлем у детей, также единичны [9]. В то же время особенности функционального состояния ВНС оказывают влияние на изменение капиллярного звена кровотока, занимающего ключевую позицию в генезе различных заболеваний [10].

Для оценки функционального состояния органов дыхания перспективны акустические методы регистрации дыхательных нарушений, изучается клиническое значение регистрируемых при этом параметров. Новым направлением респираторной акустики является компьютерная бронхофонография (КБФГ), при которой не требуется активного участия пациента. Доказано, что данные КБФГ совпадают с показателями компьютерной спирометрии, этот метод особенно удобен для применения у детей младшего возраста [11, 12]. Научные исследования в этом направлении также немногочисленны.

Совершенствование алгоритмов дифференциальной диагностики длительного (> 4 нед.) кашля различного генеза является актуальной проблемой педиатрии. Включение в эти алгоритмы неинвазивных функциональных методов исследования может способствовать раннему выявлению хронической патологии органов дыхания у детей.

Целью исследования явилось определение дифференциально-диагностического значения функциональных параметров капиллярного русла, внешнего дыхания и ВНС у детей при заболеваниях, сопровождающихся длительным (> 4 нед.) кашлем.

Материалы и методы

Проведено сравнительное контролируемое проспективное наблюдение пациентов ($n = 238$; возраст — 2 года — 17 лет) с длительным (> 4 нед.) кашлем в условиях Государственного учреждения здравоохранения Ярославской области «Детская клиническая больница № 1» и Детской поликлиники № 1 Государственного бюджетного клинического учреждения здравоохранения Ярославской области «Центральная городская больница».

Критерии включения в исследование:

- пол — мужской и женский;
- возраст — 2 года — 17 лет включительно;
- наличие кашля длительностью 4–8 (ЗК) или > 8 (ХК) нед.;
- наличие информированного согласия родителей пациента на участие в исследовании, подписанного одним из родителей ребенка, а также пациентом, достигшим возраста 14 лет.

Критерии исключения из исследования:

- возраст пациента — моложе 2 и старше 17 лет;
- наличие тяжелых хронических соматических, гематологических, онкологических заболеваний в периоде декомпенсации;
- туберкулез;
- применение препаратов, влияющих на деятельность дыхательной и ВНС, менее чем за 24 ч до обследования;
- редкие причины кашля, не вошедшие в список при формировании групп больных;
- отказ родителей и / или ребенка старше 14 лет от участия в исследовании.

Исследование одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В результате углубленного клинического обследования и катамнестического наблюдения в зависимости от причин кашля пациенты были распределены на 4 группы:

- 1-я ($n = 68$) — дети с кашлем вследствие перенесенного острого или обострения хронического заболевания ЛОР-органов инфекционного генеза;
- 2-я ($n = 53$) — дети с кашлем вследствие перенесенной острой респираторной инфекции (ОРИ) нижних дыхательных путей (НДП);
- 3-я ($n = 39$) — дети с кашлем вследствие аллергического ринита (АР) легкой степени в периоде неполной ремиссии или обострения;
- 4-я ($n = 78$) — дети с кашлем вследствие бронхиальной астмы (БА) легкой степени в периоде неполной ремиссии или обострения.

- контрольную группу ($n = 60$) составили практически здоровые дети 1-й и 2-й групп здоровья, не болевшие ОРИ в течение ≥ 2 мес. до обследования.

Все обследованные дети были сопоставимы по возрасту и гендерной принадлежности ($p > 0,05$). В катамнезе (в течение 6–17 мес.) обследованы 88 пациентов. При этом длительность катамнестического наблюдения определялась временем, необходимым для верификации диагноза.

Диагностика заболеваний респираторного тракта проводилась на основании клинико-анамнестических данных, результатов лабораторно-инструментальных методов исследования в соответствии с основными положениями и критериями современных клинических рекомендаций, национальных научно-практических программ согласно принятым классификациям [13–16].

У всех пациентов выполнено общеклиническое обследование — сбор и анализ анамнестических данных, осмотр, врачебное анкетирование родителей по специально разработанному опроснику, общий клинический анализ крови; по показаниям выполнялись рентгенография органов грудной клетки, компьютерная спирометрия, определение общего и специфических иммуноглобулина (Ig) Е в крови, компьютерная капилляроскопия (ККС), КБФГ, оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР), проводились консультации специалистов (пульмонолог, аллерголог, оториноларинголог и др.).

ККС ногтевого ложа осуществлялась при помощи цифровой камеры-окуляра DCM 800, светового микроскопа «Биомед-1» и осветительной системы. Видеосъемка проводилась до получения четкого изображения капилляров на экране монитора [17]. Дальнейшая оценка морфофункционального состояния капилляров проводилась в двух режимах (ручном и автоматическом) с помощью программного обеспечения C-Scope 0.90a (рис. 1). Следует отметить, что значения функциональных параметров микроциркуляторного русла, полученные при ручном и автоматическом режимах измерения, достоверно не различались ($p > 0,05$).

Анализ функционального состояния ВНС проводился при помощи кардиоритмографического комплекса «Кардиовизор-6С» (ООО «Медицинские компьютерные системы», Российская Федерация) с дальнейшей оценкой ВСР. Исследование осуществлялось у детей в состоянии расслабленного бодрствования в течение 3 мин в положении сидя. Показатели ВСР отображались на мониторе компьютера. Для оценки функционального состояния ВНС определялись следующие параметры статистического анализа ВСР:

- SDNN — стандартное отклонение от средней величины кардиоинтервалов;
- rMSSD — квадратный корень из суммы квадратов разности последовательных пар интервалов;
- pNN₅₀ — среднее квадратичное отклонение длительности кардиоинтервалов и спектрального анализа, а именно, HF — мощности спектра высокочастотного компонента ВСР (% от суммарной мощности колебаний);

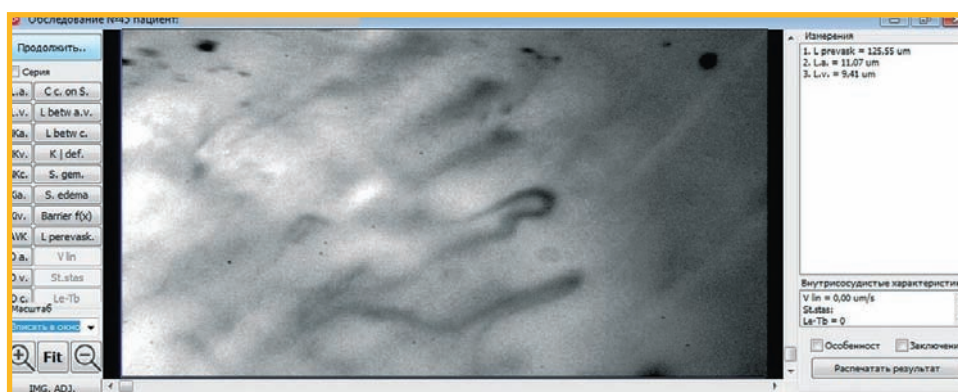


Рис. 1. Интерфейс программы C-Scope 0.90a

Figure. 1. The interface of the C-Scope 0.90a program

- LF – мощность спектра низкочастотного компонента ВСР (% от суммарной мощности колебаний);
- VLF – мощность спектра очень низкочастотного компонента ВСР (% от суммарной мощности колебаний);
- LF / HF – соотношение значений низкочастотного и высокочастотного компонента ВСР, соотношение уровней активности центрального и автономного контуров регуляции [18].

Оценка функционального состояния респираторного тракта проводилась методом КБФГ (прибор бронхофонографический диагностический автоматизированный «Паттерн-01», Национальный исследовательский университет «МЭИ», Российская Федерация) [19]. Запись дыхательных шумов осуществлялась в течение 4 с в состоянии спокойного бодрствования ребенка в положении сидя, с помощью специального чувствительного датчика, соединенного с лицевой маской или мундштуком, с последующим анализом полученных временных и частотных характеристик шумов, возникающих при прохождении воздушного потока по дыхательным путям.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи прикладных программ Statistica 10.0 с использованием методов описатель-

ной статистики, корреляционного, факторного, кластерного и дискриминантного анализа с дальнейшим построением диагностических моделей.

Результаты

В ходе анализа клинической структуры длительного кашля выявлено, что наряду с высокой частотой встречаемости инфекционно-воспалительной патологии дыхательной системы значительную часть составили аллергические заболевания респираторного тракта (АЗРТ) (45 и 43 % детей соответственно; $p > 0,05$). При этом в общей структуре причин длительного кашля БА, в т. ч. ее кашлевой вариант, диагностирована у 29 % детей.

При сравнительной оценке нозологической структуры заболеваний, сопровождавшихся длительным кашлем, в зависимости от возраста отмечено, что у детей дошкольного возраста (2 года – 7 лет) среди причин кашля достоверно чаще наблюдались острые или обострения хронических заболеваний ЛОР-органов инфекционного генеза, в отличие от детей в возрасте старше 7 лет, у которых в клинической структуре кашля чаще выявлялась БА ($p < 0,05$) (рис. 2), что согласуется с данными исследований [3, 20].

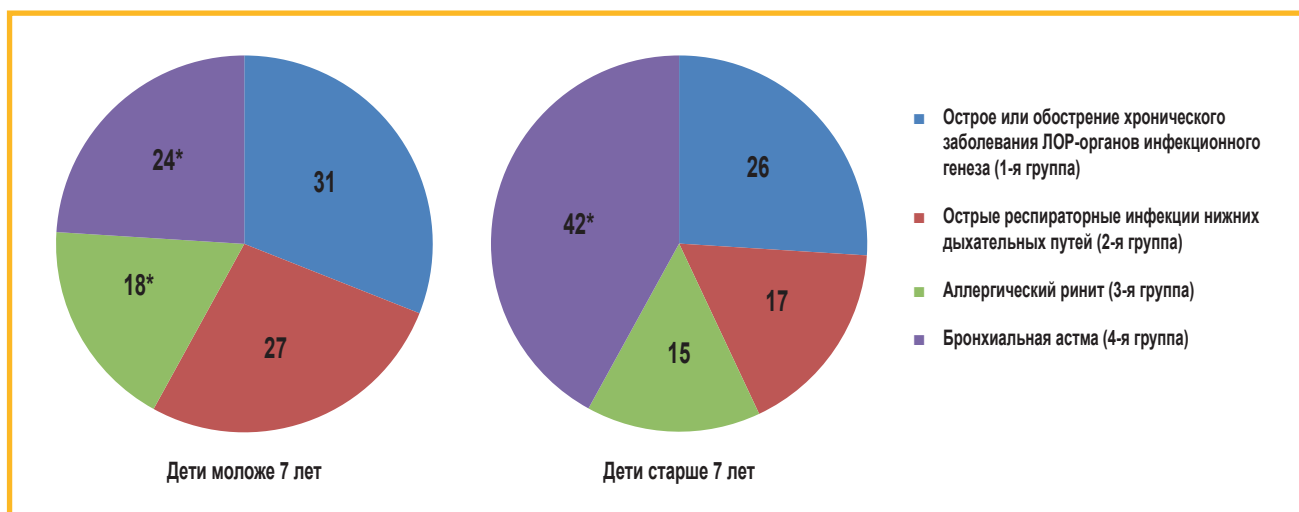


Рис. 2. Клиническая структура длительного кашля в зависимости от возраста у обследованных пациентов; %

Примечание: * – достоверность различий показателей по критерию Краскела–Уоллиса между пациентами 1-й и 2–4-й групп ($p < 0,05$).

Figure. 2. Clinical breakdown of prolonged cough in the examined patients depending on age; %

Note: *, the significance of the difference according to the Kruskal – Wallis test between the patients of Group 1 and Groups 2 – 4; $p < 0.05$.

При оценке анамнестических данных у всех пациентов с кашлем > 4 нед. вне зависимости от его генеза определен ряд неблагоприятных факторов внешней среды, а также биологического, генеалогического и социального анамнеза, способствующих более длительному и упорно рецидивирующему течению кашля. Так, у большинства обследованных детей как с инфекционно-воспалительным, так и аллергическим генезом кашля без достоверных различий выявлена высокая частота патологии антенатального (74 и 80 % соответственно) и интранатального (80 и 79 % соответственно) периодов ($p > 0,05$).

Наличие неблагоприятных условий труда установлено у родителей каждого 3-го ребенка с кашлем различного генеза ($p > 0,05$). Это оказывало негативное влияние на формирование и развитие многих органов и систем, в т. ч. респираторного тракта и центральной нервной системы (ЦНС), принимающей непосредственное участие в регуляции кашлевого рефлекса. Кроме того, по данным многочисленных исследований роль перинатального поражения ЦНС как отягчающего фактора доказана и при развитии БА, нередко являющейся причиной длительного кашля [9, 21].

Большинство пациентов с ЗК и ХК вследствие АЗРТ (3-я и 4-я группы) (59 и 86 % соответственно; $p < 0,05$), особенно при БА, проживали в условиях высокой антигенной нагрузки, что, безусловно, способствовало расширению спектра сенсибилизации организма, частым и более тяжелым обострениям заболевания, длительному течению кашля. Напротив, в 44 % случаев в семьях пациентов с длительным кашлем вследствие инфекционно-воспалительной патологии респираторного тракта (1-я и 2-я группы) определялась скученность, что предрасполагало к частой респираторной заболеваемости и обострениям хронической патологии респираторного тракта ($p < 0,05$).

Высокая частота встречаемости пассивного курения у всех обследованных детей, с некоторым преобладанием при АЗРТ (3-я и 4-я группы) (63 %), способствовала более длительному течению кашля как инфекционно-воспалительного, так и аллергического генеза, в отличие от детей, не подвергавшихся воздействию табачного дыма (74 и 42 %; 82 и 21 % соответственно; $p < 0,05$), что согласуется с данными других исследований [22].

Отмечено, что у обследованных пациентов с длительным кашлем вне зависимости от его генеза достаточно часто диагностировалась коморбидная патология — хронические заболевания ЛОР-органов инфекционного генеза в периоде ремиссии (хронический аденоидит, хронический тонзиллит) (28 и 48 % соответственно; $p < 0,05$). При этом у пациентов с сопутствующими заболеваниями наблюдалось увеличение частоты повторных эпизодов длительного кашля (> 4 нед.) как аллергического, так и инфекционно-воспалительного генеза, в отличие от детей без коморбидности ($p < 0,05$).

При анализе клинических проявлений при заболеваниях, сопровождающихся длительным (> 4 нед.) кашлем, важно отметить, что у 15 % обследованных пациентов кашель не сопровождался другой патологической симптоматикой. У 50 % из них длительное течение

кашля связано с перенесенной ОРИ НДП (2-я группа) и сохраняющейся вследствие этого бронхиальной гиперреактивностью. Кашель не нарушал у них общего состояния, не оказывал влияния на сон, самочувствие и качество жизни, постепенно уменьшался и купировался без медикаментозного лечения в течение 6 (4–8) нед. от начала заболевания. У 7 % детей установлен кашлевой вариант БА, при этом значительная положительная динамика наблюдалась только на фоне базисной терапии (в течение 2–4 нед.), что имело немаловажное значение для подтверждения диагноза БА.

В ходе обследования выявлено, что у большинства пациентов с инфекционно-воспалительным и аллергическим генезом кашля (89 и 82 % соответственно; $p > 0,05$) диагноз установлен до включения в данное исследование. При этом отмечено, что длительному течению кашля вне зависимости от его генеза способствовали низкий комплаенс (59 и у 41 % соответственно; $p > 0,05$); отсутствие дифференцированного подхода к назначению лечения (41 и 59 % соответственно; $p > 0,05$); несвоевременная диагностика заболеваний (11 и 18 % соответственно; $p > 0,05$), в т. ч. из-за поздней обращаемости (6 и 12 % соответственно; $p < 0,05$).

Результаты проведенного клинического обследования явились основанием для назначения пациентам с инфекционно-воспалительным и аллергическим генезом длительного кашля (60 и 100 % соответственно; $p < 0,05$) дифференцированной терапии в зависимости от его причины, согласно действующим клиническим рекомендациям, протоколам, национальным руководствам. На фоне терапии отмечался положительный эффект: у пациентов 1-й группы кашель и другая клиническая симптоматика полностью купировались через 10 (6–14) дней, 2-й группы — через 16 (12–20) дней; 3-й группы — через 15 (10–18) дней, 4-й группы — через 12 (8–16) дней ($p > 0,05$), что в ряде случаев являлось значимым диагностическим критерием для определения генеза кашля.

Многофакторность длительного (> 4 нед.) кашля, а также значительная вариабельность его клинических характеристик явились основанием поиска дополнительных диагностических критериев, в т. ч. функциональных параметров микроциркуляторного русла, ВНС и дыхательной системы для раннего установления диагноза и назначения своевременной целенаправленной терапии.

В ходе сравнительной оценки показателей микроциркуляторного русла при помощи ККС ногтевого ложа установлено, что для пациентов с длительным кашлем вследствие АЗРТ (3-я и 4-я группы) характерно уменьшение диаметра артериальной части капилляров (D_a), увеличение коэффициента извитости артериального (K_{ia}) и венозного (K_{iv}) отдела капилляров в сочетании с периваскулярным отеком (L), указывающим на повышение степени гидратации интерстициального пространства вследствие хронического аллергического воспаления, в отличие от пациентов 1-й и 2-й групп и практически здоровых детей (контроль) ($p < 0,05$) (табл. 1). Следует отметить, что наиболее значимые изменения отмечены при БА (4-я группа), что может свидетельствовать о большей

Таблица 1
Параметры микроциркуляторного русла у обследованных пациентов; Ме (25–75 %)
Table 1
Microvasculature of the examined patients; Me (25–75 %)

Показатель	Группа				
	1-я	2-я	3-я	4-я	контрольная
	n = 68	n = 53	n = 39	n = 78	n = 60
Неравномерность калибра венозной части капилляров (N_{kv}), усл. ед.	0,931 (0,905–0,942)*.#	0,932 (0,908–0,944)*.#	0,95 (0,94–0,96)*	0,96 (0,95–0,97)*	0,95 (0,93–0,97)
Неравномерность калибра собственно капилляров (N_{kc}), усл. ед.	0,93 (0,91–0,94)*	0,92 (0,89–0,93)*.#	0,90 (0,89–0,91)*	0,89 (0,88–0,90)*	0,940 (0,917–0,967)
Коэффициент извитости артериальной части капилляров (K_{ia}), усл. ед.	0,92 (0,90–0,94)*.#	0,88 (0,81–0,92)*.#	0,86 (0,84–0,89)*.#	0,82 (0,77–0,84)*	0,947 (0,928–0,957)
Коэффициент извитости венозной части капилляров (K_{iv}), усл. ед.	0,828 (0,821–0,842)*	0,831 (0,824–0,838)*	0,856 (0,842–0,891)*	0,87 (0,86–0,89)*	0,841 (0,803–0,866)
Диаметр артериальной части капилляров (D_a), мкм	18,4 (16,3–18,5)*	18,2 (17,9–18,7)*	17,1 (14,0–18,8)*.#	13,9 (13,1–15,0)*	18,9 (17,2–20,9)
Диаметр венозной части капилляров (D_v), мкм	46,0 (45,1–46,8)	50,3 (47,4–52,1)*.#	45,5 (44,1–46,0)	45,9 (43,9–47,4)	44,6 (41,0–47,9)
Длина периваскулярной зоны (L), мкм	106,2 (101,5–111,4)*	108,3 (106,2–113,6)*.#	114,4 (111,3–117,0)*.#	117,5 (115,0–119,0)*	102,9 (99,6–109,1)*

Примечание: достоверность различия показателей по критерию Краскела–Уоллиса между пациентами: * – контрольной и 1–4-й групп ($p < 0,05$); # – 4-й и 1–3-й групп ($p < 0,05$).

Note: Significance of differences between the patients by the Kruskal – Wallis test: *, the control group vs Groups 1 – 4 ($p < 0.05$); #, Group 4 vs Groups 1 – 3 ($p < 0.05$).

выраженности хронического аллергического воспаления у детей данной группы.

У пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательной системы (1-я и 2-я группы) чаще наблюдалось изменение параметров венозного отдела капилляров в виде увеличения их диаметра и уменьшения неравномерности калибра по сравнению с таковыми показателями у пациентов 3-й и 4-й групп и контроля ($p < 0,05$).

Так, по данным ранее проведенных исследований установлено, что ремоделинг микрососудов проявляется в виде изменения формы капилляров и появления новых коллатералей, а количественное изменение

соотношения факторов роста и молекул адгезии имеет большое значение в патогенезе БА [23]. При увеличении их содержания в крови происходит нарушение проницаемости капилляров, что приводит к увеличению периваскулярной зоны, и как следствие – уменьшению расстояния между капиллярами, увеличению артериоловеноулярного коэффициента и извитости капилляров [24]. Показано, что у детей, перенесших острый обструктивный бронхит и со сформировавшейся в возрасте до 3 лет БА, отмечались более значимые и стойкие изменения в капиллярном русле в виде расширения венозной части и уменьшения диаметра артериальной части капилляров [10].

Таблица 2
Функциональные параметры вегетативной нервной системы у обследованных пациентов; Ме (25–75 %)
Table 2
Functional parameters of the autonomic nervous system in the examined patients; Me (25 – 75%)

Показатель	Группа				
	1-я	2-я	3-я	4-я	контрольная
	n = 68	n = 53	n = 39	n = 78	n = 60
SDNN, мс	31,6 (23,3–33,7)*.#	43,1 (32,9–44,5)*.#	49,7 (34,2–68,6)*	52,1 (32,5–55,6)*	47,5 (39,9–64,3)
rMSSD, мс	21,1 (17,2–32)*.#	28,7 (21,2–42,1)*.#	44,5 (34,9–61,3)*.#	48,2 (36,5–71,9)*	37,4 (22,6–55,3)
pNN ₅₀ , %	2,4 (1,0–10,9)*.#	13,6 (5,4–21,5)*	26,0 (13,9–44,8)*	28,7 (17,3–45,8)*	15,3 (3,0–35,7)
HF, %	25,2 (21,2–35,7)*.#	13,8 (12,8–21,4)*.#	53,1 (41,0–60,0)*.#	43,7 (25,6–54,5)*	46,4 (35,6–59,9)
LF, %	44,9 (36,3–53,1)*.#	49,5 (39,8–57,4)*.#	26,6 (19,8–39,3)*	35,4 (24,4–44,7)*	38,5 (25,3–48,1)
VLF, %	20,7 (17,9–37,6)*	37,3 (24,5–47,3)*.#	13,3 (9,4–22,7)*	19,1 (11,9–34,3)*	13,2 (8,7–20,1)
LF / HF	1,6 (1,2–2,9)*.#	3,4 (2,6–4,5)*.#	0,5 (0,3–0,8)*	0,8 (0,5–1,2)	0,9 (0,4–1,3)

Примечание: SDNN – стандартное отклонение от средней величины кардиоинтервалов; rMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разности последовательных пар интервалов; pNN₅₀ – среднее квадратичное отклонение длительности кардиоинтервалов; и спектрального анализа; HF – мощность спектра высокочастотного компонента вариабельности сердечного ритма (BCP), % от суммарной мощности колебаний; LF – мощность спектра низкочастотного компонента BCP, % от суммарной мощности колебаний; VLF – мощность спектра очень низкочастотного компонента BCP, % от суммарной мощности колебаний; LF / HF – соотношение значений низкочастотного и высокочастотного компонента BCP, соотношение уровней активности центрального и автономного контуров регуляции; достоверность различия показателей по критерию Краскела–Уоллиса между пациентами: * – контрольной и 1–4-й групп ($p < 0,05$); # – 4-й и 1–3-й групп ($p < 0,05$).

Note: Significance of the differences between the patients by the Kruskal – Wallis test: *, the control group vs Groups 1 – 4 ($p < 0.05$); #, Group 4 vs Groups 1 – 3 ($p < 0.05$).

При оценке параметров вегетативного гомеостаза с помощью анализа ВСР у детей с длительным кашлем вследствие АЗРТ (3-я и 4-я группы) отмечено достоверное преобладание активности парасимпатического отдела ВНС по сравнению с другими группами и контролем ($p < 0,05$) (табл. 2): при АР — высокие значения показателей HF, pNN_{50} , $rMSSD$ и снижение уровня показателей LF и LF / HF; при БА — высокие значения показателей pNN_{50} , $rMSSD$, $SDNN$, HF.

Данные изменения могут свидетельствовать об избыточной вегетативной реактивности у пациентов с заболеваниями дыхательной системы аллергического генеза, низком уровне адаптационно-приспособительных механизмов ВНС при воздействии на организм причинно-значимого аллергена, что может обусловить формирование бронхиальной гиперреактивности у пациентов с АР и БА.

У детей с кашлем инфекционно-воспалительного генеза (1-й и 2-й групп), напротив, отмечены симпатикотония в виде снижения уровней $rMSSD$, pNN_{50} и HF, а также повышения значений VLF и LF, более выраженные при ОРИ НДП (2-я группа), в отличие от таковых у больных 3-й и 4-й групп и контроля ($p < 0,05$). Это может свидетельствовать об избыточности симпатических влияний на вегетативный тонус у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательной системы и выраженном напряжении в работе на всех уровнях регуляции вегетативного тонуса. Аналогичные результаты в виде повышения значения показателей $SDNN$, $rMSSD$, pNN_{50} и VLF получены другими исследователями у детей раннего возраста, перенесших эпизоды острого обструктивного бронхита, и лиц школьного возраста с БА как в периоде обострения, так и в ремиссии [9].

При сравнительном анализе показателей КБФГ у пациентов всех групп выявлены изменения акустических параметров дыхания в высокочастотном диапазоне (5,0–12,6 кГц) — повышение коэффициента ϕ_3 , вычисленного как отношение акустического компонента работы дыхания (АКРД) в высокочастотном диапазоне и общего АКРД, по сравнению с коэффициентом извитости ($p < 0,05$), что, вероятно, связано с наличием у них бронхиальной гиперреактивности (рис. 3).

Наиболее высокий уровень ϕ_3 зарегистрирован у детей с БА, в т. ч. кашлевым ее вариантом (4-я группа), и пациентов с острым обструктивным бронхитом (ООБ) (2-я группа) по сравнению с пациентами 1-й и 3-й групп и контролем ($p < 0,05$). Полученные данные согласуются с результатами исследования [25]. Бронхолитический тест, проведенный пациентам со значимым увеличением уровня ϕ_3 , оказался положительным у всех детей с ООБ и БА. Однако его наиболее значимое снижение отмечалось при БА (4-я группа) по сравнению с пациентами 2-й группы (ООБ) — 37 (26–72) и 23 (16–32) % соответственно ($p < 0,01$). Выявленные изменения свидетельствуют о наличии скрытого бронхоспазма

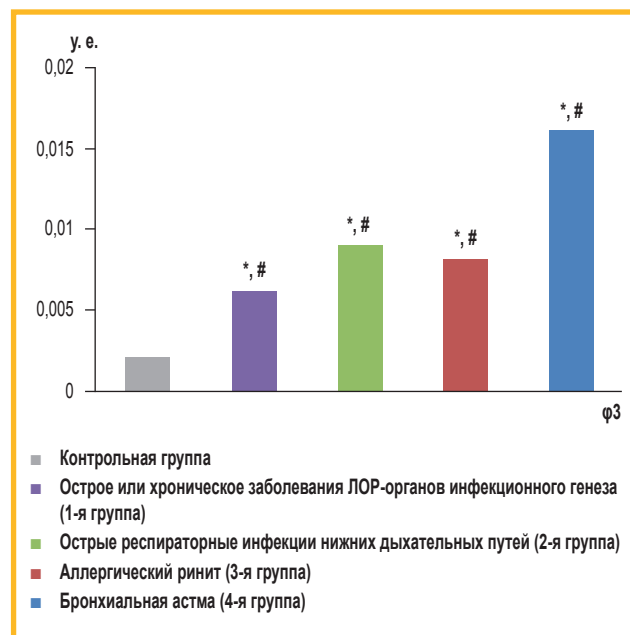


Рис. 3. Сравнительная оценка значения коэффициента акустического компонента работы дыхания в высокочастотном диапазоне (ϕ_3) у обследованных пациентов

Примечание: достоверность различий показателей по критерию Краскала–Уоллиса между пациентами: * — контрольной и 1–4-й групп ($p < 0,05$); # — 4-й и 1–3-й групп; $p < 0,05$.

Figure. 3. Comparative evaluation of the coefficient of the acoustic component of breathing in the high-frequency range (ϕ_3) in the examined patients

Note: Significance of the differences between the patients by the Kruskal – Wallis test: *, the control group vs Groups 1 – 4 ($p < 0,05$); #, Group 4 vs Groups 1 – 3 ($p < 0,05$).

у детей с кашлевым вариантом БА и при ООБ в периоде реконвалесценции.

Обсуждение

Таким образом, на основании полученных клинко-функциональных данных при помощи пошагового дискриминантного анализа в качестве дополнительных критериев диагностики БА у детей с ЗК и ХК отобран ряд наиболее информативных клинических и функциональных параметров: степень аллергенности бытовых условий пациента; величина L ; уровень неравномерности калибра собственно капилляров (N_{kc}); значение HF и LF; уровень ϕ_3 . Совокупная специфичность данных показателей составила 90,63 % при диагностической точности 87,04 %¹.

Для дифференциальной диагностики кашля аллергического и инфекционно-воспалительного генеза длительностью > 4 нед. при заболеваниях верхних дыхательных путей в качестве высокоинформативных определены следующие параметры:

- подъем температуры тела выше 37,5 °C;
- усиление кашля при физической нагрузке;
- уровень общего IgE в сыворотке крови;
- значения L и K_{ia} ;
- уровень $SDNN$.

¹ Удальцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Способ диагностики бронхиальной астмы у детей от 2 до 17 лет с затяжным и хроническим кашлем: патент РФ № 2661721. Опубликовано 19.07.18; Бюл. 20.

Совокупная специфичность данных показателей составила 92,86 % при диагностической значимости 83,3 %².

Выявленные клинико-функциональные особенности у детей с длительным кашлем различного генеза позволили разработать и научно обосновать алгоритмы дифференциальной диагностики длительного кашля у детей 2–17 лет, включающие исследованные функциональные параметры [6].

Разработанные алгоритмы предусматривают необходимость анализа данных анамнеза; определения характера и степени выраженности патологических симптомов, сопровождающих кашель со стороны дыхательной и других систем, наличия повышения температуры тела; выявления неблагоприятных факторов внешней среды; оценки комплаентности пациента и эффективности ранее проводимой терапии и др. При выявлении тревожных симптомов (анамнестические данные о начале кашля в периоде новорожденности, грудном возрасте; наличие повторных пневмоний (одной локализации), врожденных пороков сердца и др.) необходимо приступить к обследованию пациента согласно известному алгоритму [4, 6].

Наряду с общеклиническим лабораторным обследованием всем пациентам с длительным кашлем показано проведение рентгенографии органов грудной клетки, а при наличии соответствующих медицинских ресурсов – КБФГ, ККС ногтевого ложа, оценки ВСР с определением, в первую очередь, параметров функционального состояния дыхательной системы (фЗ; положительный бронхолитический тест), микроциркуляторного русла (L ; N_{kc} ; K_{ia}) и ВНС (HF; LF; SDNN).

При отсутствии явной клинической симптоматики, патологических изменений при лабораторно-инструментальном обследовании, изменений функциональных показателей микроциркуляторного русла, ВНС и дыхательной системы для принятия решения о необходимости дальнейшего углубленного обследования от врача требуется наблюдение пациента в течение ≤ 8 нед. Если кашель в течение этого времени уменьшается или полностью купируется, то при перенесенном в анамнезе остром респираторном заболевании можно предположить его постинфекционный генез. В случае если кашель сохраняется или усиливается, выявляются те или иные тревожные симптомы, дальнейшее углубленное обследование пациента может потребоваться и раньше указанного срока.

Следует отметить, что при отсутствии медицинских ресурсов для дальнейшего обследования пациента с подозрением на БА, врачебной комиссией с обязательным участием аллерголога и / или пульмонолога может быть эмпирически назначено лечение (ингаляционные глюкокортикостероиды на срок 2–3 мес.), положительный эффект от которого также будет являться подтверждением диагноза [4, 6].

При исключении наиболее частых причин длительного кашля необходим пересмотр клинических

симптомов, выявление тревожных признаков. А при их отсутствии следует продолжить диагностический поиск среди менее распространенных и редких заболеваний, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, психогенный кашель и др. В случаях частичного улучшения на фоне назначенного лечения необходимы диагностика и последующая целенаправленная терапия сопутствующих причин возникновения кашля [4, 6].

Таким образом, научно обоснованные и разработанные алгоритмы диагностики при длительном кашле различного генеза в детском возрасте с включением дополнительных функциональных параметров, характеризующих состояние капиллярного русла, дыхательной системы и ВНС, наряду с клинико-анамнестическими данными, могут способствовать ранней диагностике и своевременному назначению лечебно-профилактических мероприятий.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- среди многообразных причин длительного кашля у детей наиболее распространенными являются аллергические и инфекционно-воспалительные заболевания респираторного тракта. При этом значительную долю составляет БА, частота встречаемости которой с возрастом увеличивается. Хроническому течению кашля, его упорно рецидивирующему характеру способствуют такие негативные факторы, как пассивное / активное табакокурение членов семьи; неблагоприятные условия проживания (высокая антигенная нагрузка, скученность и т. п.); частые острые респираторные заболевания; наличие коморбидной патологии; отсутствие или недостаточная эффективность этиопатогенетической, базисной терапии; низкий комплаенс пациента и его родителей;
- для детей с АЗРТ, особенно при БА, характерны структурные и функциональные нарушения капиллярного русла в виде изменения параметров всех его отделов, выраженного увеличения длины периваскулярной зоны, указывающей на повышение степени гидратации интерстициального пространства вследствие хронического аллергического воспаления в сочетании с парасимпатикотонией. В свою очередь, для пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательной системы свойственно изменение параметров микроциркуляции, преимущественно в венозном отделе капилляров, в сочетании с симпатикотонией, более выраженные при ОРИ НДП;
- при длительном (> 4 нед.) кашле вне зависимости от его генеза (инфекционно-воспалительный, аллергический) у детей выявляются функциональные изменения акустических показателей дыхательной системы в высокочастотном диапазоне в виде уве-

² Удальцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Способ дифференциальной диагностики затяжного кашля инфекционного и аллергического генеза при респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей у детей от 2 до 17 лет: патент РФ № 2653809. Опубликовано 14.05.18; *Бюл.* 14.

личения коэффициента (ϕ_3) акустического компонента работы дыхания в высокочастотном диапазоне, что свидетельствует о наличии бронхиальной гиперреактивности;

- наряду с клинико-анамнестическими данными при ЗК и ХК в детском возрасте доказана высокая диагностическая значимость параметров функционального состояния микроциркуляторного русла (L ; N_{kc} ; K_{ia}), ВНС (HF; LF; SDNN) и дыхательной системы (ϕ_3 ; положительный бронхолитический тест).

Литература

- Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
- Rhee C.K., Jung J.Y., Lee S.W. et al. The Korean cough guideline: recommendation and summary statement. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. 2016; 79 (1): 14–21. DOI: 10.4046/trd.2016.79.1.14.
- Usta Guc B., Asilsoy S., Durmaz C. The assessment and management of chronic cough in children according to the British Thoracic Society guidelines: Descriptive, prospective, clinical trial. *Clin. Respir. J.* 2014; 8 (3): 330–337. DOI: 10.1111/crj.12076.
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Удальцова Е.В. Дифференциальная диагностика затяжного и хронического кашля у детей. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (11.1): 7–16. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/differentsialnaya-diagnostika-zatyazhnogo-i-hronicheskogo-kashlya-u-detey/viewer>
- Song W.J., Chang Y.S., Morice A.H. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? *Asia Pac. Allergy*. 2014; 4 (1): 3–13. DOI: 10.5415/apallergy.2014.4.1.3.
- Мельникова И.М., Удальцова Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н.Сперанского*. 2018; 97 (2): 8–18. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18.
- Cutolo M., Sulli A., Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2013; 27 (2): 237–248. DOI: 10.1016/j.berh.2013.03.001.
- Gorska A., Kowal-Bielecka O., Urban M. et al. Impairment of microcirculation in juvenile idiopathic arthritis – studies by nailfold videocapillaroscopy and correlation with serum levels of sICAM and VEGF. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2008; 46 (4): 443–447. DOI: 10.2478/v10042-008-0062-z.
- Павленко В.А., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-диагностические аспекты прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста. *Медицинский совет*. 2017; (9): 70–75. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-9-70-75.
- Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Бережанский П.В. Клиническое значение микроциркуляторных нарушений в оценке прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста. *Вопросы практической педиатрии*. 2014; 9 (4): 8–13. Доступно на: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2014/tom-9-nomer-4/8465>
- Гусейнов А.А., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. Возможности применения бронхофонографии при проведении бронходилатационных тестов. *Пульмонология*. 2010; (6): 73–77. DOI: 10.18093/0869-0189-2010-6-73-77.
- Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Современные возможности функциональной диагностики внешнего дыхания у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015; 60 (5): 14–20. Доступно на: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/149/190>
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет; 2017. Доступно на: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detey.-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>
- Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте: Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
- Современная классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. *Педиатрия*. 2010; 89 (4): 6–15. Доступно на: http://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/306/2010_4_2687.pdf
- РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. М.: Оригинал-макет; 2015. Доступно на: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/029_2015.pdf
- Федорович А.А. Капиллярная гемодинамика в эпонихии верхней конечности. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2006; 5 (1): 20–29.
- Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: методические рекомендации. *Вестник аритмологии*. 2001; (24): 65–87. Доступно на: <http://www.vestiar.ru/atts/1267/24baevsky.pdf>
- Геппе Н.А., Малышев В.С., ред. Компьютерная бронхофонография респираторного цикла. М.: Медиа Сфера; 2016. Доступно на: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Компьютерная-бронхофонография-респираторного-цикла.pdf>
- Cash H., Trosman S., Abelson T. et al. Chronic cough in children. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015; 141 (5): 417–423. DOI: 10.1001/jamaoto.2015.0257.
- Мизерницкий Ю.Л., Косенкова Т.В., Маринич В.В., Васильева И.А. Влияние перинатального повреждения центральной нервной системы на формирование и течение бронхиальной астмы у детей. *Аллергология*. 2004; (3): 27–31.
- Fuentes-Leonarte V., Estarlich M., Ballester F. et al. Pre- and post-natal exposure to tobacco smoke and respiratory outcomes during the first year. *Indoor Air*. 2015; 25 (1): 4–12. DOI: 10.1111/ina.12128.
- Su X., Taniuchi N., Jin E. et al. Spatial and phenotypic characterization of vascular remodeling in a mouse model of asthma. *Pathobiology*. 2008; 75 (1): 42–56. DOI: 10.1159/000113794.
- Yan W.W., Liu Y., Fu B.M. Effects of curvature and cell-cell interaction on cell adhesion in microvessels. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2010; 9 (5): 629–640. DOI: 10.1007/s10237-010-0202-1.
- Лерхендорф Ю.А., Лукина О.Ф., Петренко Т.Н. и др. Бронхофонография у детей 2–7 лет при бронхообструктивном синдроме. *Практическая медицина*. 2017; 2 (103): 134–137. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/bronhofonografiya-u-detey-2-7-let-pri-bronhoobstruktivnom-sindrome/viewer>

Поступила: 12.05.20
Принята к печати: 26.07.20

References

- Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. [Cough]. М.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russian).
- Rhee C.K., Jung J.Y., Lee S.W. et al. The Korean cough guideline: recommendation and summary statement. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. 2016; 79 (1): 14–21. DOI: 10.4046/trd.2016.79.1.14.
- Usta Guc B., Asilsoy S., Durmaz C. The assessment and management of chronic cough in children according to the British Thoracic Society guidelines: Descriptive, prospective, clinical trial. *Clin. Respir. J.* 2014; 8 (3): 330–337. DOI: 10.1111/crj.12076.
- Mizernitskiy Yu.L., Mel'nikova I.M., Udal'tsova E.V. [Differential diagnosis of protracted and chronic cough in children]. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (11.1): 7–16. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/differentsialnaya-diagnostika-zatyazhnogo-i-hronicheskogo-kashlya-u-detey/viewer> (in Russian).
- Song W.J., Chang Y.S., Morice A.H. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? *Asia Pac. Allergy*. 2014; 4 (1): 3–13. DOI: 10.5415/apallergy.2014.4.1.3.
- Mel'nikova I.M., Udal'tsova E.V., Mizernitskiy Yu.L. [Algorithms for differential diagnosis of diseases accompanied by protracted and chronic cough in children]. *Pediatr. Zhurnal imeni G.N.Speranskogo*. 2018; 97 (2): 8–18. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18 (in Russian).
- Cutolo M., Sulli A., Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2013; 27 (2): 237–248. DOI: 10.1016/j.berh.2013.03.001.
- Gorska A., Kowal-Bielecka O., Urban M. et al. Impairment of microcirculation in juvenile idiopathic arthritis – studies by nailfold videocapillaroscopy and correlation with serum levels of sICAM

- and VEGF. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2008; 46 (4): 443–447. DOI: 10.2478/v10042-008-0062-z.
9. Pavlenko V.A., Mel'nikova I.M., Mizernitskiy Yu.L. [Clinical and diagnostic aspects of prediction of bronchial asthma in early children]. *Meditsinskiy sovet.* 2017; (9): 70–75. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-9-70-75 (in Russian).
 10. Melnikova I.M., Mizernitskiy Yu.L., Berezhansky P.V. [The clinical significance of microcirculatory disorders in the evaluation of the forecast of bronchial asthma in young children]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2014; 9 (4): 8–13. Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2014/tom-9-no-mer-4/8465> (in Russian).
 11. Huseynov A.A., Aisanov Z.R., Chuchalin A.G. [Potential to use bronchophonography during bronchodilating tests]. *Pul'monologiya.* 2010; (6): 73–77. DOI: 10.18093/0869-0189-2010-6-73-77 (in Russian).
 12. Tsyplenkova S.E., Mizernitskiy Yu.L. [Current possibilities of functional diagnosis of external respiration in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2015; 60 (5): 14–20. Available at: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/149/190> (in Russian).
 13. [National program “Bronchial asthma in children. Treatment and prevention strategy”]. Moscow: Original-maket; 2017. Available at: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detey.-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf> (in Russian).
 14. Bogomil'skiy M.R., Chistyakova V.R. [Diseases of the ear, throat, nose in childhood: A national guide. A short edition]. M.: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian).
 15. [Modern classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases in children]. *Pediatriya.* 2010; 89 (4): 6–15. Available at: http://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/306/2010_4_2687.pdf (in Russian).
 16. [RADAR. Allergic rhinitis in children: recommendations and an algorithm for childhood allergic rhinitis]. M.: Original-maket; 2015. Available at: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/029_2015.pdf (in Russian).
 17. Fedorovich A.A. [Capillary hemodynamics in the eponychia of the upper limb]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya.* 2006; 5 (1): 20–29 (in Russian).
 18. Baevsky R.M., Ivanov G.G., Chireikin L.V. et al. [Analysis of heart rate variability when using various electrocardiographic systems (guidelines)]. *Vestnik aritmologii.* 2001; (24): 65–87. Available at: <http://www.vestnik.ru/atts/1267/24baevsky.pdf> (in Russian).
 19. Geppe N.A., Malyshev V.S., eds. [Computer bronchophonography of the respiratory cycle]. Moscow: Media Sfera; 2016. Available at: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Kompyuternaya-bronhofonografiya-respiratornogo-tsikla.pdf> (in Russian).
 20. Cash H., Trosman S., Abelson T. et al. Chronic cough in children. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015; 141 (5): 417–423. DOI: 10.1001/jamaoto.2015.0257.
 21. Mizernitskiy Yu.L., Kosenkova T.V., Marinich V.V. et al. [Influence of perinatal damage to the central nervous system on the formation and course of bronchial asthma in children]. *Allergologiya.* 2004; (3): 27–31 (in Russian).
 22. Fuentes-Leonarte V., Estarlich M., Ballester F. et al. Pre- and post-natal exposure to tobacco smoke and respiratory outcomes during the first year. *Indoor Air.* 2015; 25 (1): 4–12. DOI: 10.1111/ina.12128.
 23. Su X., Taniuchi N., Jin E. et al. Spatial and phenotypic characterization of vascular remodeling in a mouse model of asthma. *Pathobiology.* 2008; 75 (1): 42–56. DOI: 10.1159/000113794.
 24. Yan W.W., Liu Y., Fu B.M. Effects of curvature and cell-cell interaction on cell adhesion in microvessels. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2010; 9 (5): 629–640. DOI: 10.1007/s10237-010-0202-1.
 25. Lerhendorf Yu.A., Lukina O.F., Petrenets T.N. et al. [Bronchophonography in children 2–7 years old with bronchial obstructive syndrome]. *Prakticheskaya meditsina.* 2017; 2 (103): 134–137. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bronhofonografiya-u-detey-2-7-let-pri-bronhoobstruktivnom-sindrome/viewer> (in Russian).

Received: May 12, 2020

Accepted for publication: July 26, 2020

Информация об авторах / Author Information

Удальцова Екатерина Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры педиатрии № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4852) 309-100; e-mail: ekaterinaudalcova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7497-409X>)

Ekaterina V. Udaltsova, Candidate of Medicine, Assistant of the Pediatrics Department No.1, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Yaroslavl State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4852) 309-100; e-mail: ekaterinaudalcova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7497-409X>)

Мельникова Ирина Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (910) 662-48-96; e-mail: imyar@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3621-8875>)

Irina M. Melnikova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Pediatrics Department No.1, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher

Education “Yaroslavl State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (910) 662-48-96; e-mail: imyar@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3621-8875>)

Мизерницкий Юрий Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий отделением хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 484-41-04; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>)

Yury L. Mizernitskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases Department, Academician Yuri Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 484-41-04; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>)

Участие авторов

Удальцова Е.В. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста (33 %)

Мельникова И.М. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста (33 %)

Мизерницкий Ю.Л. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста (33 %)

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Udaltsova E.V. — collection and processing of the material, writing and editing the text (33%)

Melnikova I.M. — collection and processing of the material, writing and editing the text (33%)

Mizernitskiy Yu.L. — collection and processing of the material, writing and editing the text (33%)

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Изменения воздухонаполненности легких у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей

Е.Ю.Афанасьева, А.Г.Приходько, А.В.Ильин, Ю.М.Перельман ✉

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»: 675000, Россия, Благовещенск, ул. Калинина, 22

Резюме

В научной литературе недостаточно информации о том, может ли влияние гиперреактивности бронхов на гипоосмотический стимул у больных бронхиальной астмой (БА) приводить к более выраженным нарушениям региональной вентиляции. **Целью** работы явилось выявление особенностей воздухонаполненности легких (ВНЛ) у больных БА с осмотической гиперреактивностью (ОГР) дыхательных путей (ДП). **Материалы и методы.** У больных 1-й группы ($n = 24$) с легким персистирующим течением БА и наличием ОГР ДП, выявленной по данным бронхопровокационной пробы с ингаляцией дистиллированной воды (ИДВ) (снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($\Delta\text{ФВ}_1$) — $(-21,1) \pm 3,2\%$ в среднем), изучена ВНЛ методами общей плетизмографии и трехмерной волюметрии, зональной планиметрии и денситометрии при помощи мультиспиральной компьютерной томографии. Группу сравнения (2-ю) составили пациенты ($n = 49$), у которых реакция на пробу ИДВ (снижение $\Delta\text{ФВ}_1$ в среднем — $(-3,7) \pm 0,5\%$; $p = 0,00001$) отсутствовала. **Результаты.** У больных 1-й группы отмечены более низкие исходные показатели функции внешнего дыхания (ОФВ_1 — $83,6 \pm 4,5\%$; максимальная объемная скорость форсированного выдоха на уровне 50 % форсированной жизненной емкости легких (МОС_{50}) — $58,1 \pm 5,8\%$) в сравнении с таковыми показателями у больных 2-й группы ($96,7 \pm 2,2\%$; $p = 0,0042$ и $75,5 \pm 2,2\%$; $p = 0,016$ соответственно) и более высокие значения параметров ВНЛ при бодиплетизмографии (остаточный объем легких (ООЛ) — $153,2 \pm 12,5$ и $127,5 \pm 4,0\%$ соответственно; $p = 0,027$; показатель соотношения ООЛ и общей емкости легких (ОЕЛ) — $128,8 \pm 5,5$ и $109,9 \pm 2,8\%$ соответственно; $p = 0,015$). По данным трехмерной волюметрии установлены достоверно более высокие показатели экспираторной ВНЛ ($526,0 \pm 117,8 \text{ vox}$) и средней остаточной воздухонаполненности обоих легких ($13,1 \pm 2,6 \text{ vox}$) у пациентов 1-й группы по сравнению с таковыми у пациентов 2-й группы ($301,5 \pm 55,8 \text{ vox}$; $p < 0,05$ и $9,1 \pm 1,6 \text{ vox}$; $p < 0,05$ соответственно). У больных с ОГР ДП также отмечены более высокие значения экспираторной площади в средних ($235,3 \pm 29,4$ и $149,2 \pm 14,9 \text{ pix}$ соответственно; $p = 0,0047$) и нижних ($292,3 \pm 37,9$ и $178,6 \pm 18,6 \text{ pix}$ соответственно; $p = 0,0034$) зонах легких. **Заключение.** У больных БА с ОГР ДП отмечено увеличение ВНЛ с более выраженными нарушениями легочной вентиляции в средних и нижних отделах легких.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гиперреактивность дыхательных путей, осмотический стимул, мультиспиральная компьютерная томография, трехмерная волюметрия, воздухонаполненность легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Этическая экспертиза. Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 266 от 19.06.03. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (Протокол №120/1 от 25.10.17).

Для цитирования: Афанасьева Е.Ю., Приходько А.Г., Ильин А.В., Перельман Ю.М. Изменения воздухонаполненности легких у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 749–758. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-749-758

Changes in lung inflation in asthma in patients with osmotic airway hyperresponsiveness

Evgeniya Yu. Afanas'eva, Anna G. Prikhodko, Andrey V. Il'in, Juliy M. Perelman ✉

Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology: ul. Kalinina 22, Blagoveshchensk, 675000, Russia

Abstract

The scientific literature does not provide enough information on whether bronchial hyperresponsiveness to hypoosmotic stimulus in patients with asthma can lead to more pronounced disturbances of regional lung ventilation. **Aim.** to characterize lung inflation in asthma patients with osmotic airway hyperresponsiveness. **Methods.** The lung inflation was studied by body plethysmography, as well as by three-dimensional volumetry, planimetry, and multispiral CT densitometry in 24 patients (group 1) with persistent mild asthma and osmotic airway hyperresponsiveness, identified by the bronchoprovocation test with inhalation of distilled water (IDW) (the average ΔFEV_1 was $-21.1 \pm 3.2\%$). The comparison group (group 2) consisted of 49 patients with no response to IDW (the average ΔFEV_1 was $-3.7 \pm 0.5\%$; $p = 0.00001$). **Results.** Group 1 had lower lung function (FEV_1 was $83.6 \pm 4.5\%$; FEF_{50} was $58.1 \pm 5.8\%$) at baseline in comparison with the group 2 ($96.7 \pm 2.2\%$, $p = 0.0042$ and $75.5 \pm 2.2\%$, $p = 0.016$, respectively) and higher indices of lung inflation at body plethysmography (RV was 153.2 ± 12.5 and $127.5 \pm 4.0\%$, respectively; $p = 0.027$; RV/TLC was 128.8 ± 5.5 and $109.9 \pm 2.8\%$, respectively; $p = 0.015$). According to three-dimensional volumetry, the indicators of expiratory lung inflation ($526.0 \pm 117.8 \text{ vox}$) and average residual inflation of both lungs ($13.1 \pm 2.6 \text{ vox}$) in group 1 were significantly higher than in group 2 ($301.5 \pm 55.8 \text{ vox}$, $p < 0.05$ and $9.1 \pm 1.6 \text{ vox}$, $p < 0.05$, respectively). The patients with osmotic airway hyperresponsiveness also showed higher values of the expirato-

ry area in the middle zone (235.3 ± 29.4 and 149.2 ± 14.9 pix, respectively; $p = 0.0047$) and the lower zone (292.3 ± 37.9 and 178.6 ± 18.6 pix, respectively; $p = 0.0034$) of the lungs. **Conclusion.** Asthma patients with osmotic airway hyperresponsiveness have lung hyperinflation with impaired lung ventilation predominantly in the middle and lower zones.

Key words: asthma, airway hyperresponsiveness, osmotic stimulus, multispiral computed tomography, three-dimensional volumetry, lung inflation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest related to this publication.

Funding. This study was not sponsored.

Ethical review. The clinical trial was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association “Ethical principles for conducting scientific medical research with human participation”, as amended in 2000 and “Rules for Good Clinical Practice in the Russian Federation” approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of June 19, 2003 No.266. All patients signed informed consent to participate in the study in accordance with the protocol approved by the local Committee on Biomedical Ethics of the Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology (meeting minutes No.120/1 of 25.10.17).

For citation: Afanas'eva E.Yu., Prikhodko A.G., Il'in A.V., Perelman J.M. Changes in lung inflation in asthma in patients with osmotic airway hyperresponsiveness. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 749–758 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-749-758

Черты муссонного климата, характерные для Дальневосточного региона в летний период и межсезонье, сочетают в себе высокую относительную влажность воздуха и колебания температуры окружающей среды. Доказано, что действие экзогенных триггеров (холодный воздух, высокая влажность) приводит к изменению бронхиальной проходимости, вызывая бронхоспастическую реакцию у высокочувствительных лиц [1–3]. Показано, что частота встречаемости реакции на осмотический стимул регистрируется примерно у 58 % больных бронхиальной астмой (БА) и 53 % больных хроническим бронхитом и хронической обструктивной болезнью легких [2]. Для лиц, страдающих хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания, контрастные изменения влажности приводят к клинически значимому ухудшению течения заболевания, потере контроля, существенно снижая качество жизни [1–3].

Общепризнанно, что бронхиальная гиперреактивность — достоверная мера функциональных изменений дыхательной системы при БА, связанная с обратимым компонентом обструкции — сопровождается гиперинфляцией легких с последующим нарушением их газообменной функции. В работах А.В. Ильина и соавт. [4–6], исследовавших воздухонаполненность легких (ВНЛ) методом компьютерной томографии (КТ) с зональной денситометрией и трехмерной волюметрией у больных БА, показано, что присутствие реакции на холод сопровождается нарастанием гиперинфляции легких, а низкий уровень контроля связан с усилением степени неравномерности легочной вентиляции, в большей степени — в нижних отделах легких. Однако в научной литературе информации о том, может ли влияние гиперреактивности бронхов на гипоосмотический стимул у больных БА также приводить к более выраженным нарушениям региональной вентиляции, недостаточно.

Целью исследования явилось выявление особенностей ВНЛ у больных БА с осмотической гиперреактивностью (ОГР) дыхательных путей (ДП).

Материалы и методы

Обследованы пациенты ($n = 73$: 25 мужчин, 48 женщин европеоидной расы; средний возраст — $37,8 \pm 1,1$ года; рост — $168,1 \pm 1,0$ см, масса тела — $76,6 \pm 1,7$ кг) с легким персистирующим течением БА. Ди-

агноз БА устанавливался согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра в соответствии с критериями Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma — GINA*) [7]. Исследование, проведенное с соблюдением требований Хельсинкской декларации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (*Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*), 2013), Федерального закона 323-ФЗ от 21.11.11 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями от 25.06.12), одобрено локальным Комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

Критерием включения послужило отсутствие общих противопоказаний для проведения всех функциональных исследований. Условия проведения функциональных исследований были соблюдены в соответствии с требованиями совместного пересмотра Американского торакального и Европейского респираторного обществ [8–10].

Обследование пациентов проводилось в течение 3 визитов:

- при 1-м визите с целью оценки клинического состояния и контроля над заболеванием все больные заполняли валидизированный тест по контролю над БА (*Asthma Control Test* — АСТ; *Quality Metric Inc.*, 2002), затем проводилась оценка вентиляционной функции легких с анализом параметров кривой «поток—объем» форсированного выдоха (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁/ФЖЕЛ, пиковая объемная скорость, максимальная объемная скорость на участке кривой «поток—объем» форсированного выдоха между 50 и 75 % ФЖЕЛ (МОС_{50–75}), средняя объемная скорость на участке кривой «поток—объем» форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ (СОС_{25–75})) при стандартной спирографии на аппарате *Easy on-PC* (*nddMedizintechnik AG*, Швейцария) с последующим исследованием показателей на обратимость бронхиальной обструкции через 15 мин после ингаляции β₂-адреномиметика (сальбутамол 400 мкг);
- при 2-м визите методами общей плетизмографии и КТ определялась ВНЛ;

- в рамках 3-го визита с целью распределения больных в группы проводилось исследование реактивности ДП на гипоосмолярный стимул при проведении стандартной бронхопровокационной пробы ультразвуковой ингаляции дистиллированной воды (ИДВ) [3, 11].

Для производства аэрозоля использовался ультразвуковой ингалятор «Вулкан-3» («Утес», Россия). Средний диаметр 80 % частиц распыляемого аэрозоля составлял ≤ 5 мкм, 20 % — ≤ 20 мкм, производительность — $2,5 \text{ см}^3/\text{мин}$ при температуре распыляемой жидкости $37,3^\circ\text{C}$ ($310 \pm 4^\circ\text{K}$), рабочая емкость сосуда для раствора — 40 см^3 .

Протокол исследования с ИДВ включал 2 последовательные ингаляции по 3 мин каждая. Для 1-й ингаляции использовались 30 мл стерильного изотонического 0,9%-го раствора натрия хлорида, для 2-й — такое же количество дистиллированной воды. Ингаляции выполнялись через рот при произвольном спокойном дыхании со случайной частотой в положении сидя с исключением носового дыхания путем наложения носового зажима. Вентиляционная функция до и после ИДВ оценивалась по данным спирометрии форсированного выдоха перед началом теста, сразу после ингаляции изотонического раствора и двукратно — после следующей за спирометрией ИДВ на 1-й и 5-й минутах восстановительного периода.

Для оценки реакции ДП на бронхопровокацию рассчитывалась разница (Δ) между абсолютными значениями показателей до и после пробы ($\%_{\text{исх}}$). Основным критерием для установления диагноза ОГР ДП служило снижение $\text{ОФВ}_1 \geq 10 \%_{\text{исх}}$ на 1-й минуте восстановительного периода и $> 15 \%_{\text{исх}}$ — на 5-й минуте восстановительного периода [1, 3, 12].

В соответствии со стандартами проведения бронхопровокационных проб минимум за 6–24 ч до предполагаемого исследования пациенты воздерживались от приема препаратов [9, 10].

Оценка бронхиальной проходимости и ВНЛ проводилась методом общей плетизмографии (*Power Cube BODY+*, Гансхорн, Германия) [13]. Анализировались показатели бронхиального сопротивления на выдохе (R_{aw}), общей емкости (ОЕЛ) и остаточного объема (ООЛ) легких, ООЛ / ОЕЛ, внутригрудного объема газа (ВГО) ($\%_{\text{долж}}$).

КТ легких выполнялась на мультиспиральном томографе *Activion-16* (*Toshiba*, Япония) в экспираторную и инспираторную фазы дыхания [14]. Результаты обрабатывались с помощью стандартного программного обеспечения томографа путем построения 3D-моделей легких в денситометрическом диапазоне от -850 HU и ниже, что соответствует плотности воздуха. По трехмерным моделям оценивались следующие объемные параметры, измеренные в вокселях (vox):

- экспираторная воздухонаполненность правого легкого ($\text{ЭВ}_\text{п}$);
- экспираторная воздухонаполненность левого легкого ($\text{ЭВ}_\text{л}$);
- суммарная экспираторная воздухонаполненность правого и левого легких (ЭВ_2);

- инспираторная воздухонаполненность правого легкого ($\text{ИВ}_\text{п}$);
- инспираторная воздухонаполненность левого легкого ($\text{ИВ}_\text{л}$);
- суммарная инспираторная воздухонаполненность правого и левого легких (ИВ_2).

Исходя из этого, рассчитывались относительный параметр ВНЛ (%) в фазу максимального вдоха и максимального выдоха для правого ($\text{ОВ}_\text{п}$) легкого, равный $\text{ЭВ}_\text{п} / \text{ИВ}_\text{п}$, и левого ($\text{ОВ}_\text{л}$) легкого, равный $\text{ЭВ}_\text{л} / \text{ИВ}_\text{л}$, а также суммарный ОВ_2 , равный $\text{ЭВ}_2 / \text{ИВ}_2$.

Для количественной оценки зональной ВНЛ фиксировался ряд планиметрических и денситометрических показателей. В экспираторную фазу получены следующие планиметрические экспираторные показатели:

- в верхней зоне правого легкого (ЭП_1);
- в средней зоне правого легкого (ЭП_2);
- в нижней зоне правого (ЭП_3) легкого и соответственно в верхней (ЭЛ_1), средней (ЭЛ_2) и нижней (ЭЛ_3) зонах левого легкого.

На основе значений планиметрических показателей рассчитывалось соотношение экспираторного и инспираторного показателей одной и той же зоны легкого для:

- верхней (ЭГП_1), средней (ЭГП_2) и нижней (ЭГП_3) зон правого легкого;
- верхней (ЭГЛ_1), средней (ЭГЛ_2) и нижней (ЭГЛ_3) зон левого легкого.

Кроме того, оценивались следующие экспираторные денситометрические показатели по зонам для:

- правого (ЭДП_1 , ЭДП_2 , ЭДП_3) легкого;
- левого (ЭДЛ_1 , ЭДЛ_2 , ЭДЛ_3) легкого.

Единицей измерения зональных показателей планиметрии являлся пиксель (*pix*), денситометрических — единица Хаунсфилда (HU).

Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью стандартных методов вариационной статистики. Все исследованные переменные в выборках отвечали нормальному распределению. Числовые значения представлены в виде среднего арифметического $\pm$ ошибка среднего ($M \pm m$). Для определения достоверности различий использовались непарный (*t*) критерий Стьюдента, а также непараметрические критерии Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова для репрезентативного анализа. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводился классический корреляционный анализ по Пирсону (*r*). Для всех величин принимался во внимание уровень значимости (*p*), равный 0,05.

Результаты

По результатам бронхопровокационной пробы с ИДВ у 24 (33 %) больных (1-я группа) выявлено наличие ОГР ДП ($\Delta\text{ОФВ}_1 = (-21,1) \pm 3,2 \%$), у 49 (67 %) больных (2-я группа) реакция на данный стимул ($\Delta\text{ОФВ}_1 = (-3,7) \pm 0,5 \%$; $p = 0,00001$) отсутствовала. Достоверных различий уровня контроля над заболеванием, согласно АСТ, по группам не выявлено ($13,9 \pm 0,97$ и $16,5 \pm 1,1$ балла соответственно; $p = 0,10$).

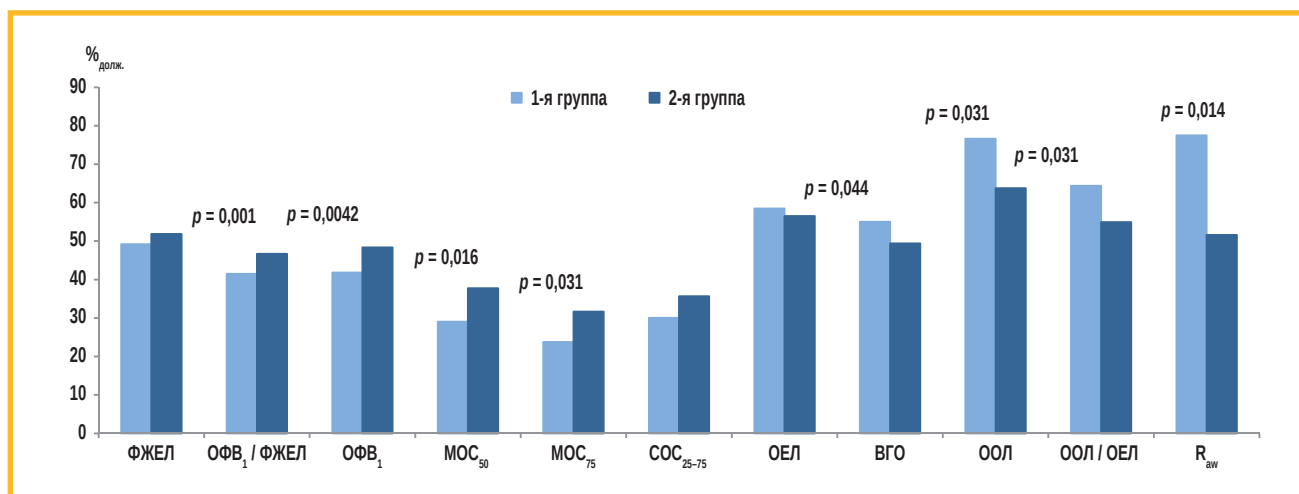


Рис. 1. Показатели вентиляционной функции и воздухонаполненности легких у больных бронхиальной астмой
Figure 1. Indicators of lung function and lung inflation in patients with asthma

Несмотря на то, что показатели у больных обеих групп не отличались по уровню контроля над заболеванием, отмечены статистически значимые межгрупповые различия исходных параметров вентиляционной функции легких. У пациентов 1-й группы значения ОФВ₁, МОС₅₀ и МОС₇₅ были достоверно ниже по сравнению с таковыми у больных без признаков ОГР ДП (рис. 1). При проведении пробы с β₂-адреномиметиком прирост ОФВ₁ в группе пациентов с реакцией на осмотический стимул составил 16,2 ± 4,0 %, что достоверно превышало таковой у лиц 2-й группы (7,5 ± 1,2 %; p = 0,007).

При оценке бронхиального сопротивления и параметров ВНЛ, полученных методом бодиплетизмографии, отмечено достоверное увеличение R_{ав} (155,0 ± 20,0 %), ООЛ (153,2 ± 12,5 %) и индекса ООЛ / ОЕЛ (128,8 ± 5,5 %) у пациентов 1-й группы по сравнению

с таковыми у пациентов 2-й группы, у которых средние значения данных показателей составили 103,2 ± 10,6 % (p = 0,014), 127,5 ± 4,0 % (p = 0,027) и 109,9 ± 2,8 % (p = 0,015) соответственно (см. рис. 1), что отражало гиперинфляцию легких у больных с ОГР ДП, обусловленную в т. ч. неравномерной обструкцией на уровне мелких бронхов. Об этом свидетельствуют также данные спирометрического исследования — у больных с гиперреактивностью бронхов на осмотический стимул значения МОС₅₀ и МОС₇₅ были существенно ниже по сравнению с таковыми у лиц, у которых реакция на ИДВ не наблюдалась. Кроме того, у этих больных выявлена высокая лабильность данных показателей при пробе с β₂-агонистом (ΔМОС₅₀ — 42,1 ± 9,9 и 27,2 ± 8,1 % соответственно; p = 0,0021).

При анализе данных, полученных методом трехмерной волюметрии, выявлено достоверное отличие

Таблица 1
Сравнительный анализ показателей трехмерной волюметрии у больных БА (M ± m)

Table 1
Comparative analysis of three-dimensional volumetric indices in patients with asthma (M ± m)

Показатели	1-я группа	σ	2-я группа	σ	Значимость различий, p
ИБ _п , vox	1 931,3 ± 154,4	780,5	1 750,6 ± 115,0	819,7	0,356
ИБ _л , vox	1 782,9 ± 145,5	738,3	1 542,3 ± 99,5	718,9	0,169
ИБ _с , vox	3 714,2 ± 298,4	1 510,8	3 292,9 ± 213,4	1 529,1	0,253
ЭВ _п , vox	253 ± 46,0	225,4	162,9 ± 20,8	145,6	0,129
ЭВ _л , vox	273 ± 43,3	212,2	138,6 ± 15,9	111,3	0,026
			p ₁ = 0,031		
ЭВ _с , vox	526 ± 91,8	449,8	301,5 ± 35,8	250,6	0,044
ОВ _п , %	12,2 ± 2,4	11,8	9,4 ± 1,2	8,4	0,337
ОВ _л , %	13,9 ± 1,9	9,3	8,8 ± 1,1	7,7	0,086
ОВ _с , %	13,1 ± 2,6	12,7	9,1 ± 1,0	7,0	0,042

Примечание: ИВ_п — инспираторная воздухонаполненность правого легкого; ИВ_л — инспираторная воздухонаполненность левого легкого; ИВ_с — суммарная инспираторная воздухонаполненность правого и левого легких; ЭВ_п — экспираторная воздухонаполненность правого легкого; ЭВ_л — экспираторная воздухонаполненность левого легкого; ЭВ_с — суммарная экспираторная воздухонаполненность правого и левого легких; ОВ_п — относительная воздухонаполненность при максимальном выдохе для правого легкого; ОВ_л — относительная воздухонаполненность при максимальном выдохе для левого легкого; ОВ_с — соотношение показателей экспираторной и инспираторной воздухонаполненности правого и левого легких; p — достоверность различий показателя между 1-й и 2-й группами; p₁ — достоверность различий показателя между правым и левым легким; σ — среднеквадратичное отклонение.

Note: p, the significance of the differences in the indicator between group 1 and group 2; p₁, the significance of the differences in the indicator between the right and left lungs; σ, the standard deviation.

значений экспираторной воздушнонаполненности, измеренных в условных объемных единицах, и относительных величин экспираторно-инспираторной воздушнонаполненности (%) левого легкого у пациентов 1-й группы в сторону их увеличения относительно таковых значений у больных 2-й группы (табл. 1). Также выявлены различия в значениях показателей, отражающих общую (суммарную) воздушнонаполненность обоих легких в конце выдоха (ЭВ_2), которые у пациентов 1-й и 2-й групп отличались с достоверностью $p < 0,05$ по критерию Манна–Уитни (относительные экспираторно-инспираторные показатели ОВ_2 отличались с достоверностью той же степени по критерию Колмогорова–Смирнова).

С целью определения регионарных дефектов вентилизации проведен сравнительный анализ зональных плоскостных параметров, полученных при КТ-планиметрии и денситометрии, при условном разделении

каждого легкого на верхнюю, среднюю и нижнюю зоны. Найдены достоверные межгрупповые различия в экспираторных и относительных экспираторно-инспираторных планиметрических и денситометрических показателях (табл. 2).

У больных с ОГР ДП более высокие количественные значения экспираторной воздушнонаполненности получены в средних и нижних зонах обоих легких, в сравнении с больными, не реагировавшими на ИДВ. В верхних зонах обоих легких достоверной разницы между пациентами обеих групп не выявлено. Такие же межгрупповые различия прослеживались и при сравнении относительных экспираторно-инспираторных показателей. Если оценивать зональные внутригрупповые различия, то в 1-й группе отмечено более значимое увеличение ВНЛ в экспираторную фазу дыхания в средних и нижних зонах обоих легких относительно верхних зон с максимально высокими значениями

Таблица 2
Сравнительный анализ планиметрических экспираторных и относительных экспираторно-инспираторных показателей ($M \pm m$)

Table 2
Comparative analysis of planimetric expiratory and relative expiratory-inspiratory indices ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа	σ	2-я группа	σ	Значимость различий, p
$\text{ЭП}_1, \text{pix}$	$116,3 \pm 15,7$ $p_2 = 0,0003$	76,9	$92,5 \pm 10,6$ $p_2 = 0,0001$	74,2	0,204
$\text{ЭЛ}_1, \text{pix}$	$110,3 \pm 14,1$ $p_2 = 0,0008$	69,1	$82,9 \pm 9,1$ $p_1 < 0,05$	63,7	0,099
$\text{ЭП}_2, \text{pix}$	$256,1 \pm 25,2$ $p_4 = 0,0112$	123,5	$184 \pm 16,4$ $p_4 = 0,0008$	114,8	0,015
$\text{ЭЛ}_2, \text{pix}$	$235,3 \pm 29,4$	144,1	$149,2 \pm 14,9$ $p_1 < 0,001$	104,3	0,005
$\text{ЭП}_3, \text{pix}$	$375,8 \pm 31,2$ $p_3 = 0,00001$	152,9	$273,3 \pm 21,9$ $p_3 = 0,00001$	153,3	0,009
$\text{ЭЛ}_3, \text{pix}$	$292,3 \pm 37,9$ $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,0001$	185,7	$178,6 \pm 18,6$ $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,0001$	130,2	0,003
$\text{ЭГП}_1, \%$	$27 \pm 3,1$	15,2	$19,9 \pm 2,2$	15,4	0,061
$\text{ЭГЛ}_1, \%$	$27,9 \pm 3,2$	15,7	$18,5 \pm 1,9$	13,3	0,009
$\text{ЭГП}_2, \%$	$31,1 \pm 2,7$	13,2	$22,8 \pm 1,9$ $p_4 = 0,0131$	13,3	0,012
$\text{ЭГЛ}_2, \%$	$31,1 \pm 3,2$	15,7	$20,2 \pm 1,9$ $p_1 < 0,001$	13,3	0,003
$\text{ЭГП}_3, \%$	$38,8 \pm 2,5$ $p_3 = 0,0013$	12,3	$30 \pm 2,3$ $p_3 = 0,0028$	16,1	0,018
$\text{ЭГЛ}_3, \%$	$37,3 \pm 3,6$ $p_3 = 0,0434$	17,6	$26 \pm 2,8$ $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,0274$	19,6	0,017

Примечание: $\text{ЭП}_1, \text{ЭП}_2, \text{ЭП}_3$ – экспираторный показатель соответственно в верхней, средней и нижней зонах правого легкого; $\text{ЭЛ}_1, \text{ЭЛ}_2, \text{ЭЛ}_3$ – экспираторный показатель соответственно в верхней, средней и нижней зонах левого легкого; $\text{ЭГП}_1, \text{ЭГП}_2, \text{ЭГП}_3$ – соотношение экспираторного и инспираторного показателей одной и той же зоны легкого соответственно для верхней, средней, нижней зон правого легкого; $\text{ЭГЛ}_1, \text{ЭГЛ}_2, \text{ЭГЛ}_3$ – соотношение экспираторного и инспираторного показателей одной и той же зоны легкого соответственно для верхней, средней, нижней зон левого легкого; p – достоверность различий показателя между 1-й и 2-й группами; p_1 – достоверность различий показателя между правым и левым легким; достоверность различий показателя между зонами легкого: p_2 – верхней и средней, p_3 – верхней и нижней, p_4 – средней и нижней.

Note: p , the significance of the differences in the indicator between group 1 and group 2; p_1 , the significance of the differences in the indicator between the right and left lungs; p_2 , the significance of the differences in the indicator between the upper and middle zones of the lung; p_3 , between the upper and lower zones; p_4 , between the middle and lower zones.

в нижней зоне правого легкого. У больных 2-й группы наблюдалась схожая тенденция, но со значительными изменениями в средней и нижней зонах справа. При количественном анализе экспираторных денситометрических параметров в среднем в 1-й группе также установлены более высокие величины показателей (НУ) с достоверно более значимыми зональными отличиями в левом легком и нижней зоне правого легкого относительно 2-й группы (табл. 3).

На рис. 2 показаны трехмерные реконструкции данных КТ органов грудной клетки, выполненные при максимальном выдохе, где видны участки ги-

перинфляции легочной ткани, соответствующие по плотности от -850 НУ и ниже, одного из пациентов с гиперреактивностью ДП на ИДВ (см. рис. 2А) и 2-го больного, не реагировавшего на ИДВ (см. рис. 2В). У больного с ОГР ДП в экспираторную фазу дыхания визуализируются обширные области повышенной ВНЛ.

В обеих группах прослеживалась прямая корреляционная связь между показателями ВНЛ, полученными при бодиплетизмографии и трехмерной КТ-волуметрии (табл. 4). При трехмерной волуметрии не только количественно оценены нарушения вентиляционной

Таблица 3
Сравнительный анализ денситометрических экспираторных показателей ($M \pm m$)

Table 3
Comparative analysis of densitometric expiratory indices ($M \pm m$)

Показатель, НУ	1-я группа	σ	2-я группа	σ	Значимость различий, p
ЭДП ₁	741,2 $\pm$ 9,4	46,2	712,7 $\pm$ 9,3	65,1	0,055
ЭДЛ ₁	750,7 $\pm$ 9,6	47,1	712,3 $\pm$ 10,7	74,9	0,022
ЭДП ₂	748,2 $\pm$ 11,3	79,1	722,1 $\pm$ 8,7	60,9	0,076
ЭДЛ ₂	752,4 $\pm$ 12,1	59,3	710,1 $\pm$ 10,0	70,0	0,012
			$p_1 < 0,001$		
ЭДП ₃	765,8 $\pm$ 9,0	44,1	734,6 $\pm$ 8,1	56,7	0,018
	$p_3 = 0,0462$				
ЭДЛ ₃	762,2 $\pm$ 11,5	56,4	716,5 $\pm$ 9,8	68,6	0,005
			$p_1 < 0,001$		

Примечание: ЭДП₁, ЭДП₂, ЭДП₃ – экспираторные денситометрические показатели соответственно в верхней, средней и нижней зонах правого легкого; ЭДЛ₁, ЭДЛ₂, ЭДЛ₃ – экспираторные денситометрические показатели соответственно в верхней, средней и нижней зонах левого легкого; p – достоверность различий показателя между 1-й и 2-й группами; достоверность различий показателя между: p_1 – правым и левым легким, p_3 – верхней и нижней зонами легкого.

Note: p , the significance of the differences in the indicator between group 1 and group 2; reliability of differences in the indicator between: p_1 – right and left lungs, p_3 – upper and lower zones of the lung.

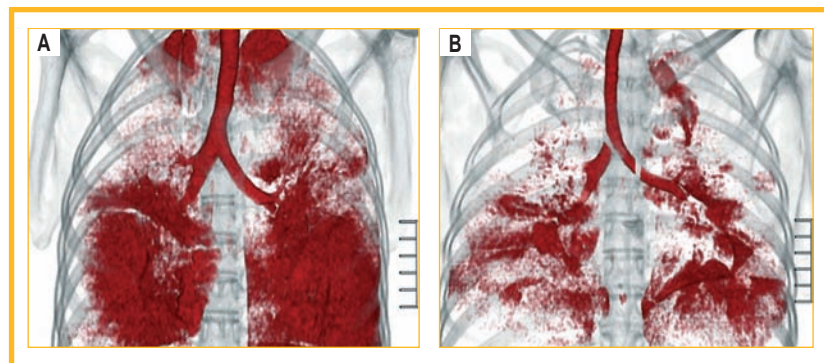


Рис. 2. Трехмерные модели воздухополненности легких в экспираторную фазу дыхания: А – у больного бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей; В – у больного без гиперреактивности. Примечание: красным цветом выделены участки гиперинфляции легочной ткани, соответствующие по плотности от -850 НУ и ниже

Figure 2. Three-dimensional models of air volume in the lungs in the expiratory phase: A, asthma patient with osmotic airway hyperresponsiveness; B, patient without the airway hyperresponsiveness. Note: Areas of lung hyperinflation, corresponding to the density from -850 HU and below, are highlighted in red.

Таблица 4
Корреляционные взаимосвязи между параметрами воздухополненности легких, измеренными при бодиплетизмографии и компьютерной томографии

Table 4
Correlation between lung inflation indices, measured by bodyplethysmography and computed tomography

Параметр	1-я группа				2-я группа			
	ЭВ ₂		ОВ ₂		ЭВ ₂		ОВ ₂	
	r	p	r	p	r	p	r	p
ООЛ	0,37	0,0015	0,49	0,00001	0,49	0,0003	0,61	0,00001
ООЛ / ОЕЛ	0,31	0,0081	0,43	0,0002	0,45	0,0009	0,55	0,00001

Примечание: ООЛ – остаточный объем легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ЭВ₂ – экспираторная воздухополненность правого и левого легких; ОВ₂ – соотношение показателей экспираторной и инспираторной воздухополненности правого и левого легких.

Таблица 5
Корреляционные связи параметров вентиляционной функции легких в группе больных с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей

Table 5
Correlation interrelationships of the lung function indices in the group of patients with osmotic airway hyperresponsiveness

Показатель	ОФВ ₁		МОС ₅₀		МОС ₇₅		СОС ₂₅₋₇₅	
	r	p	r	p	r	p	r	p
ЭВ ₂	-0,44	0,026	-0,56	0,0041	-	-	-0,56	0,005
ОВ ₂	-0,44	0,026	-0,62	0,0013	-0,42	0,041	-0,61	0,002
ЭП ₂	-	-	-0,63	0,001	-	-	-0,60	0,003
ЭЛ ₂	-0,48	0,015	-0,68	0,00001	-0,43	0,038	-0,65	0,001
ЭП ₃	-	-	-0,62	0,001	-	-	-0,62	0,002
ЭЛ ₃	-0,48	0,014	-0,48	0,014	-0,41	0,047	-0,62	0,002
ЭГП ₂	-0,48	0,017	-0,69	0,00001	-0,45	0,033	-0,69	0,00001
ЭГЛ ₂	-0,51	0,011	-0,71	0,00001	-0,47	0,023	-0,69	0,00001
ЭГП ₃	-0,42	0,042	-0,65	0,001	-0,46	0,029	-0,67	0,001
ЭГЛ ₃	-0,52	0,01	-0,68	0,00001	-0,45	0,032	-0,66	0,001
ЭДП ₂	-	-	-0,65	0,00001	-	-	-0,58	0,003
ЭДЛ ₂	-	-	-0,71	0,00001	-	-	-0,63	0,001
ЭДП ₃	-	-	-0,71	0,00001	-0,420,04	-	-0,65	0,001
ЭДЛ ₃	-0,40	0,045	-0,71	0,00001	-	-	-0,63	0,001

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; МОС₅₀ – максимальная объемная скорость форсированного выдоха на уровне 50 % форсированной жизненной емкости легких; МОС₇₅ – максимальная объемная скорость форсированного выдоха на уровне 75 % форсированной жизненной емкости легких; ЭВ₂ – экспираторная воздушнополноценность правого и левого легких; ОВ₂ – соотношение показателей экспираторной и инспираторной воздушнополноценности правого и левого легких; ЭП₂, ЭЛ₂ – экспираторный показатель в средней и нижней зонах левого легкого; ЭГП₂, ЭГЛ₂ – соотношение экспираторного и инспираторного показателей одной и той же зоны легкого соответственно для средней и нижней зон правого легкого; ЭП₃, ЭЛ₃ – соотношение экспираторного и инспираторного показателей одной и той же зоны легкого соответственно для средней и нижней зон левого легкого; ЭДП₂, ЭДЛ₂ – экспираторные денситометрические показатели соответственно в средней и нижней зонах правого легкого; ЭДП₃, ЭДЛ₃ – экспираторные денситометрические показатели соответственно в средней и нижней зонах левого легкого.

функции как суммарно в обоих легких, так и в каждом по отдельности, но и показана их локализация.

Выявлена тесная обратная связь МОС₅₀ с ВГО ($r = -0,31$; $p = 0,008$) и ООЛ ($r = -0,28$; $p = 0,019$) в общей группе больных, однако только в 1-й группе были найдены достоверные корреляционные взаимосвязи между показателями ВНЛ, измеренными по результатам КТ, и исходными значениями бронхиальной проходимости, полученными при спирометрии (табл. 5). При этом скоростные показатели форсированного выдоха (МОС₅₀, СОС₂₅₋₇₅), которые отражают проходимость дистальных бронхов, с высокой достоверностью коррелировали со всеми экспираторными показателями волюметрии, планиметрии и денситометрии. Обращает на себя внимание то, что значение индекса ОВ₂ тесно связано с исходными параметрами бронхиальной проходимости (ОФВ₁, МОС₅₀, МОС₇₅, СОС₂₅₋₇₅) (табл. 5). Кроме того, у больных 1-й группы обнаружена связь между ОВ₂ и степенью выраженности реакции ДП (Δ ОФВ₁) на пробу ИДВ ($r = -0,58$; $p = 0,0118$), а волюметрический показатель ЭВ₂ коррелировал с Δ МОС₅₀ ($r = -0,53$; $p = 0,0233$). Из этого следует, что в генезе гиперинфляции легких важны как исходный уровень проходимости дистальных бронхов, так и степень ответа бронхов на осмотический стимул. Очевидно, что чрезмерная реакция дистальных бронхов, в свою очередь, может приводить к дефектам распределения вентиляции и нарушению легочного газообмена.

Обсуждение

Показано, что у больных БА с ОГР ДП наблюдаются более значимые нарушения легочной вентиляции. Гетерогенность бронхиальной обструкции у таких пациентов характеризовалась появлением структурно-функциональных дефектов региональной вентиляции, связанных с увеличением участков перерастяжения эластических структур легких, наличием «воздушных ловушек», создающих картину мозаичности изменений, что сопровождалось слиянием локальных зон гиперинфляции в практически тотальную (см. рис. 2).

При оценке различными методами гетерогенных изменений в рентгеноструктуре легких у больных с разными типами реакции на осмотический стимул показано, что у пациентов с наличием ОГР ДП наблюдалось увеличение экспираторной ВНЛ по данным трехмерной волюметрии и бодиплетизмографии. Найденные отличия показателей зональной планиметрии и денситометрии свидетельствовали о зональной неравномерности легочной вентиляции с более значимыми нарушениями в правом легком, особенно в нижней его зоне. О прогрессировании структурно-функциональных нарушений у этих больных свидетельствовало и более выраженное снижение проходимости мелких бронхов, проявлявшееся увеличением показателей ВГО, ООЛ, ООЛ / ОЕЛ и снижением МОС₅₀ и МОС₇₅.

В настоящее время концепции неоднородности бронхиальной обструкции уделяется особое внимание. За последние несколько десятилетий появились существенные доказательства того, что гетерогенное сужение, особенно в периферических ДП, является ключевым фактором снижения механической и вентилиционной функции при заболеваниях легких. Предполагается, что клинические фенотипы и молекулярные эндотипы взаимосвязаны с генетическими факторами, которые могут играть ключевую роль в нарушении легочной функции при БА, приводя к появлению структурной гетерогенности нарушений и вытекающих из этого в разной степени функциональных дефектов [15].

По данным ранее опубликованных работ по исследованию влияния низких температур на ВНЛ у больных БА показано, что при наличии холодовой гиперреактивности ДП в большей степени увеличены значения ВНЛ по данным как трехмерной волюметрии, так и по результатам бодиплетизмографии [4–6]. Очевидно, что большинство физических стимулов (холодный воздух, высокая относительная влажность) способны вызывать структурные неоднородные изменения в ДП, приводящие к их дисфункции у больных БА. В ряде литературных источников описывается заметная гетерогенная реакция ДП после вдыхания метахолина [16, 17]. При КТ-визуализации участки бронхоконстрикции чередуются с участками парадоксального расширения ДП, присутствующими в бронхах всех калибров [16, 17]. Из этого следует, что у больных БА реакция на бронхопровокационные стимулы сопровождается неоднородностью бронхиальной обструкции и тенденцией к развитию гиперинфляции. Наличие гиперреактивности ДП у больных БА в качестве патогенетического фактора само по себе оказывает значительное влияние на течение заболевания и ведет к нарастанию вентиляционных нарушений [15].

По данным ранее проведенных исследований показано, что ОГР ДП отводится особая роль, которая может предопределить характер течения БА и связана с комплексными физиологическими нарушениями, обусловленными генотипическими и фенотипическими особенностями бронхиальной реактивности. Данные нарушения связаны с негативными последствиями активации катионных каналов семейства TRPV, типом клеточного воспаления и другими молекулярными механизмами и сопровождаются структурной перестройкой респираторного тракта [1, 2]. При использовании в диагностике вентиляционных нарушений у больных БА современных методик и медицинского оборудования возможно не только оценить степень выраженности патологических нарушений, увидеть общую картину изменений на основе построения трехмерных моделей, но и определить точную локализацию процесса, дать зональную подробную характеристику с указанием региональных особенностей вентиляции [18, 19]. Однако несмотря на значимый прогресс в оценке неоднородности бронхиальной обструкции у больных БА, остаются «белые пятна» в изучении механизмов формирования гетерогенной реакции бронхов под воздействием различных

физико-химических стимулов, при которых требуются дальнейшие научные исследования. Решение данного вопроса позволит найти новые подходы при лечении БА с индивидуальным подбором терапии.

Заключение

Таким образом, по результатам исследования показано, что у больных БА присоединение гиперреактивности ДП к осмотическому стимулу сопровождается увеличением ВНЛ, более выраженным нарушением легочной вентиляции и нарастанием ее зональной неравномерности.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
ВГО – внутригрудной объем газа
ВНЛ – воздухонаполненность легких
ДП – дыхательные пути
ЖЕЛ – жизненная емкость легких
ИВ₂ – суммарная инспираторная воздухонаполненность правого и левого легких
ИВ_л – инспираторная воздухонаполненность левого легкого
ИВ_п – инспираторная воздухонаполненность правого легкого
ИДВ – ингаляция дистиллированной водой
КТ – компьютерная томография
МОС₅₀ – максимальная объемная скорость форсированного выдоха на уровне 50 % форсированной жизненной емкости легких
МОС₇₅ – максимальная объемная скорость форсированного выдоха на уровне 75 % форсированной жизненной емкости легких
ОВ₂ – соотношение суммарных показателей экспираторной и инспираторной воздухонаполненности правого и левого легких
ОВ_л – соотношение экспираторной и инспираторной воздухонаполненности левого легкого
ОВ_п – соотношение экспираторной и инспираторной воздухонаполненности правого легкого
ОГР – осмотическая гиперреактивность
ОЕЛ – общая емкость легких
ООЛ – остаточный объем легких
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
СОС_{25–75} – средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % форсированной жизненной емкости легких
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ЭВ₂ – суммарная экспираторная воздухонаполненность правого и левого легких
ЭВ_л – экспираторная воздухонаполненность левого легкого
ЭВ_п – экспираторная воздухонаполненность правого легкого
ЭГП₁ ЭГП₂ ЭГП₃ – соотношение экспираторного и инспираторного показателей одной и той же зоны легкого соответственно для верхней, средней, нижней зон правого легкого и верхней (ЭГЛ₁), средней (ЭГЛ₂), нижней (ЭГЛ₃) зон левого легкого

ЭДЛ₁, ЭДЛ₂, ЭДЛ₃ — экспираторные денситометрические показатели соответственно в верхней, средней и нижней зонах левого легкого

ЭДП₁, ЭДП₂, ЭДП₃ — экспираторные денситометрические показатели соответственно в верхней, средней и нижней зонах правого легкого

ЭЛ₁, ЭЛ₂, ЭЛ₃ — экспираторный показатель соответственно в верхней, средней и нижней зонах левого легкого

ЭП₁, ЭП₂, ЭП₃ — экспираторный показатель соответственно в верхней, средней и нижней зонах правого легкого

GINA (*Global Initiative for Asthma*) — Глобальная инициатива по бронхиальной астме

R_{aw} — сопротивление дыхательных путей на выдохе

Литература

1. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука; 2011.
2. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука; 2016.
3. Приходько А.Г. Реакция дыхательных путей на ингаляцию дистиллированной воды у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом. *Пульмонология*. 2006; (2): 78–82. DOI: 10.18093/0869-0189-2006-2-78-82.
4. Ильин А.В., Перельман Ю.М., Леншин А.В., Приходько А.Г. Применение компьютерной томографии с трехмерной волюметрией в диагностике нарушений вентиляционной функции легких у больных бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014; (51): 33–37. Доступно на: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/607>
5. Ильин А.В., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Леншин А.В. Взаимосвязь проходимости и реактивности мелких бронхов с гиперинфляцией легких у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014; (3): 18–22. Доступно на: <http://eport.fesmu.ru/dmj/20143/2014304.aspx>
6. Ильин А.В., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Леншин А.В. Изменения воздушности легких у больных бронхиальной астмой в зависимости от степени контроля над заболеванием. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014; (52): 34–40. Доступно на: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/631/561>
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>
8. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
9. Coates A.L., Wanger J., Cockcroft D.W. et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1601526. DOI: 10.1183/13993003.01526-2016.
10. Hallstrand T.S., Leuppi J.D., Joos G. et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (5): 1801033. DOI: 10.1183/13993003.01033-2018.
11. Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer P.H. et al. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 53–83. DOI: 10.1183/09041950.053s1693.
12. Приходько А.Г. Реакция дыхательных путей на гипоосмолярный стимул. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2005; (21): 47–52. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/reaktsiya-dyhatelnyh-putei-na-gipoosmolyarnyy-stimul/viewer>
13. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.

14. Ильин А.В., Леншин А.В., Одириев А.Н., Перельман Ю.М. Новый метод лучевой диагностики нарушений вентиляционной функции легких посредством мультиспиральной компьютерной томографии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2013; (47): 40–47. Доступно на: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/547>
15. Lui J.K., Lutchen K.R. The role of heterogeneity in asthma: a structure-to-function perspective. *Clin. Transl. Med.* 2017; 6 (1): 29. DOI: 10.1186/s40169-017-0159-0.
16. Dubsy S., Zosky G.R., Perks K. et al. Assessment of airway response distribution and paradoxical airway dilation in mice during methacholine challenge. *J. Appl. Physiol.* 2017; 122 (3): 503–510. DOI: 10.1152/japplphysiol.00476.2016.
17. Plantier L., Pradel A., Delclaux C. Mechanisms of non-specific airway hyperresponsiveness: Methacholine-induced alterations in airway architecture. *Rev. Mal. Respir.* 2016; 33 (8): 735–743. DOI: 10.1016/j.rmr.2015.10.742.
18. Donovan G.M. Inter-airway structural heterogeneity interacts with dynamic heterogeneity to determine lung function and flow patterns in both asthmatic and control simulated lungs. *J. Theor. Biol.* 2017; 435: 98–105. DOI: 10.1016/j.jtbi.2017.08.024.
19. Foy B.H., Kay D. A computational comparison of the multiple-breath washout and forced oscillation technique as markers of bronchoconstriction. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2017; 240: 61–69. DOI: 10.1016/j.resp.2017.02.016.

Поступила: 26.04.21
Принята к печати: 15.06.21

References

1. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. [Airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian).
2. Perel'man Yu.M., Naumov D.E., Prikhod'ko A.G., Kolosov V.P. [Mechanisms and manifestations of osmotic airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka; 2016 (in Russian).
3. Prikhod'ko A.G. [Response of airway to inhalation with distilled water in patients with bronchial asthma and chronic bronchitis]. *Pul'monologiya*. 2006; (2): 78–82. DOI: 10.18093/0869-0189-2006-2-78-82 (in Russian).
4. Il'in A.V., Perel'man Yu.M., Lenshin A.V., Prikhod'ko A.G. [Application of computer-aided tomography with 3D volumetry in the diagnose of lung function disorders in patients with bronchial asthma]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* 2014; (51): 33–37. Available at: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/607> (in Russian).
5. Il'in A.V., Perel'man Yu.M., Prikhod'ko A.G., Lenshin A.V. [Interrelation of potency and reactivity of small bronchi with lung hyperinflation in patients with bronchial asthma and cold airway hyperresponsiveness]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2014; (3): 18–22. Available at: <http://eport.fesmu.ru/dmj/20143/2014304.aspx> (in Russian).
6. Il'in A.V., Perel'man Yu.M., Prikhod'ko A.G., Lenshin A.V. [The changes in lungs inflation in asthmatics depending on the degree of asthma control]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2014; (52): 34–40. Available at: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/631/561> (in Russian).
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>
8. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
9. Coates A.L., Wanger J., Cockcroft D.W. et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1601526. DOI: 10.1183/13993003.01526-2016.
10. Hallstrand T.S., Leuppi J.D., Joos G. et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (5): 1801033. DOI: 10.1183/13993003.01033-2018.
11. Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer P.H. et al. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 53–83. DOI: 10.1183/09041950.053s1693.

12. Prihod'ko A.G. [Respiratory tract response to hypoosmotic stimulus]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2005; (21): 47–52. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/reaktsiya-dyhatelnyh-putey-na-gipoosmolyarnyy-stimul/viewer> (in Russian).
13. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
14. Il'in A.V., Lenshin A.V., Odireev A.N., Perel'man Yu.M. [New method of X-RAY diagnostics of disturbances of lungs ventilation function by multidetector computed tomography]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2013; (47): 40–47. Available at: <https://cfd.elpub.ru/jour/article/view/547> (in Russian).
15. Lui J.K., Lutchen K.R. The role of heterogeneity in asthma: a structure-to-function perspective. *Clin. Transl. Med.* 2017; 6 (1): 29. DOI: 10.1186/s40169-017-0159-0.
16. Dubsky S., Zosky G.R., Perks K. et al. Assessment of airway response distribution and paradoxical airway dilation in mice during methacholine challenge. *J. Appl. Physiol.* 2017; 122 (3): 503–510. DOI: 10.1152/japplphysiol.00476.2016.
17. Plantier L., Pradel A., Delclaux C. Mechanisms of non-specific airway hyperresponsiveness: Methacholine-induced alterations in airway architecture. *Rev. Mal. Respir.* 2016; 33 (8): 735–743. DOI: 10.1016/j.rmr.2015.10.742.
18. Donovan G.M. Inter-airway structural heterogeneity interacts with dynamic heterogeneity to determine lung function and flow patterns in both asthmatic and control simulated lungs. *J. Theor. Biol.* 2017; 435: 98–105. DOI: 10.1016/j.jtbi.2017.08.024.
19. Foy B.H., Kay D. A computational comparison of the multiple-breath washout and forced oscillation technique as markers of bronchoconstriction. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2017; 240: 61–69. DOI: 10.1016/j.resp.2017.02.016.

Received: June 07, 2021

Accepted for publication: August 15, 2021

Информация об авторах / Author Information

Афанасьева Евгения Юрьевна — аспирант лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (909) 819-56-17; e-mail: evgeniyananev@yandex.ru

Evgeniya Yu. Afanas'eva, Postgraduate student, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (909) 819-56-17; e-mail: evgeniyananev@yandex.ru

Приходько Анна Григорьевна — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (962) 284-43-90; e-mail: prih-anya@ya.ru

Anna G. Prihodko, Doctor of Medicine, Chief Researcher, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (962) 284-43-90; e-mail: prih-anya@ya.ru

Ильин Андрей Валерьевич — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярных и трансляционных исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (914) 561-69-52; e-mail: alero82@yandex.ru

Andrey V. Il'in, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Molecular and Translational Research, Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (914) 561-69-52; e-mail: alero82@yandex.ru

Перельман Юлий Михайлович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, руководитель лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (4162) 77-28-01; e-mail: jperelman@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>)

Juliy M. Perelman, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (4162) 77-28-01; e-mail: jperelman@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>) (962) 285-70-17

Участие авторов

Афанасьева Е.Ю. — сбор и обработка материала, написание текста

Приходько А.Г. — написание текста

Ильин А.В. — сбор и обработка материала

Перельман Ю.М. — редактирование

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Afanas'eva E.Yu. — collection and processing of the material, writing the text

Prihodko A.G. — writing the text

Il'in A.V. — collection and processing of the material

Perelman J.M. — editing

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Нейропептид Y как перспективный биомаркер у пациентов с бронхиальной астмой и ожирением

Я.С.Шкатова¹ ✉, С.Н.Авдеев², А.В.Будневский¹, Л.В.Трибунцева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

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

Резюме

Распространенность фенотипа бронхиальной астмы (БА) с ожирением возрастает, однако лечение при этом представляет особую сложность. В последние годы особое внимание уделяется нейропептиду Y (*Neuropeptide Y* – NPY) в связи с его возможным влиянием на клиническое течение БА. **Целью** исследования явилось выявление взаимосвязи между уровнем NPY и особенностями клинического течения БА у лиц с ожирением и избыточной массой тела (МТ). **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты ($n = 113$: 27 (23,89 %) мужчин, 86 (76,11 %) женщин; средний возраст – $57,81 \pm 13,05$ года) с диагнозом БА среднетяжелого течения. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от МТ: нормальной (1-я), избыточной (2-я) и ожирением (3-я). У всех пациентов проводились спирометрия, оценка индекса МТ, анкетирование, измерялись уровни лептина, адипонектина, NPY, степень общего окислительного повреждения молекул (PerOx). Для оценки контроля над БА использовался тест по контролю над БА (*Asthma Control Test* – АСТ). **Результаты.** Установлено, что контроль над БА был достоверно ниже в группе больных БА с ожирением по сравнению с таковым при нормальной и избыточной МТ. Уровень лептина был достоверно выше у больных БА с ожирением по сравнению с таковым при нормальной и избыточной МТ. Уровень NPY был достоверно выше у лиц с ожирением, чем у больных с нормальной и избыточной МТ. Достоверных различий по уровню адипонектина между пациентами сравниваемых групп не выявлено. Отмечена тесная обратная корреляционная связь уровня NPY с показателем жизненной емкости легких (ЖЕЛ); средняя обратная корреляционная связь с показателями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, максимальной объемной скоростью выдоха (МОС) на уровне 25 % форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ); умеренная обратная корреляционная связь с показателями ФЖЕЛ, индексом Тиффно, МОС₅₀, пиковой объемной скоростью; умеренная обратная корреляционная связь с показателем АСТ; умеренная прямая корреляционная связь со степенью PerOx. **Заключение.** У больных БА с ожирением наблюдается более высокий уровень NPY с обратной корреляцией со спирометрическими параметрами, контролем над БА (по АСТ) и прямой корреляцией с уровнем PerOx, что свидетельствует о возможном провоспалительном эффекте NPY, способствующем неблагоприятному течению БА. Таким образом, для установления характера взаимосвязи NPY и обострений БА, а также механизма влияния NPY на патогенез БА требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, нейропептид Y, лептин, адипонектин.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование: работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для поддержки ведущих научных школ Российской Федерации (НШ 4994.2018.7).

Этическая экспертиза. Исследование одобрено на заседании Этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 1 от 21.02.18). Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Шкатова Я.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Трибунцева Л.В. Нейропептид Y как перспективный биомаркер у пациентов с бронхиальной астмой и ожирением. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 759–767. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-759-767

Neuropeptide Y as a potential biomarker in patients with asthma and obesity

Yanina S. Shkatova¹ ✉, Sergey N. Avdeev², Andrey V. Budnevsky¹, Ludmila V. Tribuntceva¹

¹ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Studencheskaya 10, Voronezh, 394622, Russia

² 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

Abstract

The phenotype of asthma with obesity is particularly difficult to treat, while its prevalence is increasing. In recent years, special attention has been paid to neuropeptide Y (NPY) due to its possible effect on the severity of the clinical course of asthma. **Aim.** To identify the relationship between the level of NPY and the clinical course of asthma in patients with obesity and overweight. **Methods.** The study included 113 patients (27, or 23.89% of men and 86, or 76.11% of women) diagnosed with asthma of moderate severity, whose average age was 57.81 ± 13.05 years. Patients were divided into three groups – with normal body weight, overweight, and obesity. The examination included spirometry, body mass index (BMI), and a questionnaire. Also, Asthma Control Test (ACT) was used. The levels of leptin, adiponectin, NPY, and general oxidative damage were measured in all patients. **Results.** Asthma control was significantly lower in the group of patients with asthma and obesity compared with the normal body weight and overweight patients. Leptin level was significantly higher in the group of patients with asthma and obesity compared with the normal body weight and overweight patients. The level of NPY was significantly higher in the group of patients with obesity than in the

patients with normal body weight and overweight. No significant differences in the level of adiponectin were found between the groups. The NPY level had a high inverse correlation with VLC index, a moderate/medium inverse correlation with forced expiratory volume in 1 sec, forced expiratory flow (FEF) at 25%; forced vital capacity, Tiffno index, FEF 50%, peak expiratory flow, ACT score, and a moderate positive correlation with the level of total oxidative damage. **Conclusion.** A higher level of NPY is observed in patients with asthma and obesity. This level has an inverse correlation with spirometric parameters, asthma control (evaluated via ACT) and a positive correlation with the level of general oxidative damage, which indicates a possible proinflammatory effect of NPY that contributes to an unfavorable course of asthma. Thus, further studies are required to establish the nature of the relationship between NPY and asthma exacerbations, as well as the mechanism of NPY influence on asthma pathogenesis.

Conflict of interest. The authors report that there is no conflict of interest.

Funding. This research was funded by the Council on grants of the President of the Russian Federation (NSh 4994.2018.7).

Ethical review. The study was approved at a meeting of the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation (meeting minutes No.1 dated February 21, 2018). All patients signed voluntary informed consent to participate in the study.

For citation: Shkatova Ya.S., Avdeev S.N., Budnevsky A.V., Tribuntseva L.V. Neuropeptide Y as a potential biomarker in patients with asthma and obesity. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 759–767 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-759-767

Бронхиальная астма (БА) — широко распространенное заболевание, приводящее к снижению качества жизни и инвалидности, при котором требуются значительные расходы сферы здравоохранения [1, 2]. На данный момент от этого заболевания страдают 300 млн человек разного возраста и расовой принадлежности. Предполагается, что с ростом урбанизации к 2025-му году число пациентов с БА достигнет 400 млн [3]. Отличительной характеристикой данного заболевания являются гетерогенность и вариабельность клинического течения, вследствие чего в последние десятилетия выделяются фенотипы БА.

Одним из фенотипов, представляющих особый интерес, представляется фенотип БА с ожирением [4, 5]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в период с 1975 г. по настоящее время число людей с ожирением практически утроилось. В 2016 г. в США среди всего населения насчитывалось 40 % страдающих ожирением, в Мексике — 33,3 %, в Канаде — 28,1 %, Великобритании — 26,2 % [6]. Согласно модели, построенной *M.Cecchini*, к 2025-му году только в США число людей с ожирением возрастет до 20,5 млн [7]. Схожая ситуация будет наблюдаться и в других странах: в Великобритании число лиц с ожирением возрастет с 26,2 до 34 %, в то время как уже $\frac{3}{4}$ взрослого населения Австралии будут иметь избыточную массу тела (МТ) или ожирение [8]. Согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, число случаев ожирения в России продолжает увеличиваться с каждым годом: так, в 2016 г. оно составляло 1,39 млн человек, а в 2017 — уже 2 млн. В целом в России в 2011–2016 гг. число лиц с ожирением возросло на 45,4 %. Таким образом, повышенное внимание к фенотипу БА с ожирением вполне оправдано. Одним из важных клинических проявлений данного фенотипа является резистентность к лечению глюкокортикостероидами (ГКС) [9]. По данным ряда исследований выявлена взаимосвязь БА и ожирения на эпидемиологическом уровне. По результатам масштабного метаанализа *D.A.Beuther et al.*, наблюдается т. н. дозозависимое влияние повышенного значения индекса МТ (ИМТ) на заболеваемость БА, причем это влияние проявляется вне зависимости от пола [10]. По данным метаанализа результатов 13 исследований ($n = 100\,137$) *D.Jiang et al.* также отмечена положительная взаимосвязь между

абдоминальным ожирением и наличием БА вне зависимости от пола [11]. В последние годы предпринимаются также попытки проанализировать наличие и характер взаимосвязи между нейропептидом Y (*Neuropeptide Y* — NPY) и БА. Сообщается, что определенные генотипы NPY связаны с БА [12, 13], а Y1-рецепторы NPY играют важную роль в аллергическом воспалении дыхательных путей [14], имеются также данные о том, что во время обострений БА уровни NPY повышаются [15].

Таким образом, повышенное внимание к фенотипу БА с ожирением вполне оправдано, а выявление взаимосвязи между уровнем NPY и особенностями клинического течения БА при ожирении и избыточной МТ представляется актуальным.

Целью исследования явилось выявление взаимосвязи между уровнем NPY и особенностями клинического течения БА у пациентов с избыточной МТ и ожирением.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты ($n = 113$: 27 (23,89 %) мужчин, 86 (76,11 %) женщин; *средний возраст* — $57,81 \pm 13,05$ года) с диагнозом БА среднетяжелого течения. Диагноз БА установлен в соответствии с рекомендациями Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma* — GINA, 2018), с учетом жалоб, данных анамнеза, объективного статуса, спирометрии (с пробой с сальбутамолом 400 мкг). Фенотипирование БА не проводилось.

Критерии включения в исследование:

- возраст 18–75 лет;
- БА среднетяжелого течения;
- наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- возраст моложе 18 и старше 75 лет;
- БА в период обострения;
- дыхательная недостаточность;
- нежелание участвовать в исследовании;
- психические заболевания;
- туберкулез любой локализации в активной фазе и в анамнезе;
- тяжелые и декомпенсированные заболевания печени и почек;

- тяжелые и декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы (острый период инфаркта миокарда, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения / транзиторная ишемическая атака, внутримозговое кровоизлияние, острая сердечная недостаточность, тяжелые нарушения ритма и проводимости);
- онкологические заболевания;
- беременность и период лактации;
- тяжелые инфекционные процессы (вирус иммунодефицита человека, туберкулез, сифилис, прогрессирующее течение вирусных гепатитов В и С).

Научно-исследовательская работа одобрена на заседании этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Протокол № 1 от 21.02.18. Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Все больные при включении в исследование получали стандартную терапию БА: ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия, ингаляционные ГКС, короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) по требованию.

У всех пациентов проводилась оценка функции внешнего дыхания согласно общепринятой методике с применением спироанализатора «Диамант» (Россия). У каждого пациента проводилась проба с ингаляционным КДБА, которая считается положительной при приросте объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) > 12 %, или на 200 мл, в абсолютной величине от исходного значения.

Разделение пациентов на группы проводилось согласно индексу массы тела (ИМТ):

- 18,5–24,99 кг / м² – нормальная масса тела (МТ);
- 25,0–29,99 кг / м² – избыточная МТ;
- > 30 кг / м² – ожирение.

Для оценки контроля над БА использовался тест по контролю над БА (*Asthma Control Test* – АСТ).

Определение уровней лептина осуществлялось с применением набора реагентов для количественного определения лептина как в сыворотке крови, так и в плазме крови, а также в других биологических жидкостях (*Mediagnost GMBH*, Германия, каталожный номер E09); адипонектина – набора реагентов для количественного определения адипонектина в сыворотке крови (*Mediagnost GMBH*, Германия, каталожный номер E077); NPY – набора реагентов для количественного определения NPY (*Mediagnost GMBH*, Германия, каталожный номер S-1346).

Степень общего окислительного повреждения молекул (PerOx) определялась с помощью набора реагентов для определения степени общего окислительного повреждения биологических молекул «PerOx (TOS) Kit» (*Oxidative Capacity*) (*Immundiagnostik*, Германия).

Также измерялось общее количество липидных пероксидов (мкмоль / л) в сыворотке крови с учетом наличия прямой корреляции между числом свободных радикалов кислорода и липидных пероксидов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ *Statgraphics 5.1 Plus for Windows*. Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – выборочное среднее, σ – стандартное отклонение. Качественные переменные сравнивались с помощью точного метода *Фишера*. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью одностороннего дисперсионного анализа (ANOVA). Градация корреляционных связей проводилась в соответствии с общепринятой классификацией Э.В.Ивантера, А.В.Коросова (1992):

Таблица 1
Общая характеристика пациентов ($M \pm \sigma$); n (%)

Table 1
General characteristics of the patients ($M \pm \sigma$); n (%)

Параметр	1-я группа n = 37	2-я группа n = 38	3-я группа n = 38
Пол:			
• женский	12 (10,2)	8 (11,4)	7 (7,9)
• мужской	25 (25,0)	30 (21,6)	31 (23,9)
Возраст, годы	54,43 ± 16,93	58,68 ± 9,94	60,21 ± 10,96
Образование			
• высшее	25 (23,8)	16 (20,5)	9 (18,2)
• среднее специальное	8 (11,4)	14 (12,5)	22 (13,6)
• среднее	4	8	7
Семейное положение:			
• одинок	13 (20,5)	6 (11,4)	22 (6,8)
• женат / замужем	24 (14,8)	32 (21,6)	16 (25,0)
Работающие	25 (23,8)	21 (23,73)	20 (22,6)
Неработающие	12 (10,2)	16 (20,5)	17 (19,21)

- сильная или тесная связь устанавливалась при коэффициенте корреляции $r > 0,70$;
- средняя — при $0,50 < r < 0,69$;
- умеренная — при $0,30 < r < 0,49$;
- слабая — при $0,20 < r < 0,29$;
- очень слабая — при $r < 0,19$.

Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

В ходе исследования сформированы 3 группы больных БА различных фенотипов:

- 1-я ($n = 37$: 12 мужчин, 25 женщин; средний возраст — $54,43 \pm 16,93$ года) — с нормальной МТ;
- 2-я ($n = 38$: 8 мужчин, 30 женщин; средний возраст — $58,68 \pm 9,94$ года) — с избыточной МТ;
- 3-я ($n = 38$: 7 мужчин, 31 женщина; средний возраст — $60,21 \pm 10,96$ года) — с ожирением.

Статистически значимых различий по полу, возрасту, уровню образования, семейному положению и трудовому статусу не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 1).

Результаты

Установлено, что число обострений БА за последние 12 мес., включая госпитализации, было достоверно больше у больных БА с ожирением (3-я группа) по сравнению с таковыми при нормальной и избыточной МТ ($3,16 \pm 0,89$; $2,76 \pm 1,02$; $2,5 \pm 0,76$) соответ-

ственно ($p = 0,0000$; $p = 0,0000$; $p = 0,0022$; $p = 0,0000$; $p = 0,0000$; $p = 0,0000$).

По результатам АСТ в 3-й группе (БА с ожирением) уровень контроля над БА был достоверно ниже по сравнению с таковым у лиц 1-й и 2-й групп (с нормальной и избыточной МТ) (табл. 2). У всех пациентов, участвующих в исследовании, полный контроль над БА не достигнут.

Согласно результатам спирометрии, в группе больных БА с ожирением отмечены достоверно более низкие показатели по сравнению с таковыми у пациентов групп с избыточной и нормальной МТ:

- ОФВ₁ — $60,45 \pm 6,17$ ($p = 0,0013$);
- индекс Тиффно — $76,87 \pm 3,92$ ($p = 0,0011$);
- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — $66,50 \pm 7,66$ ($p = 0,0004$);
- жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — $35,21 \pm 7,61$ ($p = 0,0000$);
- максимальная объемная скорость выдоха (МОС) на уровне 25 % ФЖЕЛ (МОС₂₅) — $41,35 \pm 6,73$ ($p = 0,0029$), МОС₇₅ — $37,93 \pm 6,99$ ($p = 0,0692$), МОС₅₀ — $37,39 \pm 6,91$ ($p = 0,0013$);
- пиковая объемная скорость (ПОС) — $15,12 \pm 10,67$ ($p = 0,0015$) (табл. 3).

Уровень NPY у пациентов 1-й группы составил $0,31 \pm 0,02$ нг / мл; 2-й — $0,48 \pm 0,02$ нг / мл; 3-й — $1,19 \pm 0,25$ нг / мл. Значение NPY было достоверно

Таблица 2
Результат по шкале Asthma Control Test у пациентов исследуемых групп

Table 2
Asthma Control Test score in the studied groups

Показатель	1-я группа $n = 37$	2-я группа $n = 38$	3-я группа $n = 38$
АСТ, баллы	$16,89 \pm 0,73$	$15,92 \pm 0,71$	$13,97 \pm 0,83^*$
	$p = 0,3454$		
		$p = 0,0165$	
		$p = 0,035$	

Примечание: АСТ (Asthma Control Test) — тест по контролю над бронхиальной астмой; * — различия достоверны при уровне $p < 0,05$.

Note: * — the differences are significant at $p < 0.05$.

Таблица 3
Результаты исследования функции внешнего дыхания; %_{долж.}

Table 3
Lung function test results; %_{pred.}

Показатель	1-я группа $n = 37$	2-я группа $n = 38$	3-я группа $n = 38$
ОФВ ₁	$89,30 \pm 5,21$	$66,03 \pm 6,70$	$60,45 \pm 6,17^*$
Индекс Тиффно	$97,46 \pm 3,63$	$89,10 \pm 4,10$	$76,87 \pm 3,92^*$
ФЖЕЛ	$104,10 \pm 5,85$	$77,58 \pm 7,16$	$66,50 \pm 7,66^*$
ЖЕЛ	$93,08 \pm 5,18$	$54,92 \pm 7,33$	$35,21 \pm 7,61^*$
МОС ₂₅	$74,07 \pm 6,23$	$58,96 \pm 7,20$	$41,35 \pm 6,73^*$
МОС ₇₅	$52,85 \pm 6,47$	$61,83 \pm 7,66$	$37,93 \pm 6,99^*$
МОС ₅₀	$64,34 \pm 6,40$	$54,37 \pm 7,39$	$37,39 \pm 6,91^*$
ПОС	$63,44 \pm 7,54$	$62,10 \pm 9,36$	$15,12 \pm 10,67^*$

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ЖЕЛ — жизненная емкость легких; МОС_{25, 50, 75} — максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ соответственно; ПОС — пиковая объемная скорость; * — различия достоверны при уровне $p < 0,05$.

Note: *, the differences are significant at $p < 0.05$.

ниже у больных 1-й группы по сравнению с таковыми показателями у пациентов 2-й и 3-й групп ($p = 0,0000$), ($p = 0,0037$) (рис. 1).

Уровень лептина был достоверно выше у пациентов 3-й группы (БА и ожирение) по сравнению с таковым у больных 1-й (БА и нормальная МТ) и 2-й (БА и избыточная МТ) групп ($13,01 \pm 1,97$; $11,32 \pm 1,99$ и $22,36 \pm 1,97$ нг / мл соответственно; $p = 0,0002$) (рис. 2).

Уровень адипонектина составил $23,66 \pm 11,03$; $23,40 \pm 11,29$ и $20,70 \pm 10,25$ мкг / мл – 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно (рис. 3).

Достоверных различий по уровню адипонектина между пациентами сравниваемых групп не выявлено ($p > 0,05$).

Уровни PerOx составили $877,70 \pm 623,33$; $1\,177,75 \pm 1\,022,51$ и $1\,454,69 \pm 1\,257,72$ мкмоль / л в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно (рис. 4). Значения дан-

ного показателя у пациентов 1-й группы были достоверно ниже по сравнению с таковыми в 3-й группе ($p = 0,0496$).

Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 4.

Отмечена средняя прямая корреляционная связь уровня адипонектина с индексом Тиффно ($r = 0,51$; $p < 0,05$) и умеренная прямая корреляционная связь – с показателями $МОС_{50}$ ($r = 0,37$; $p < 0,05$) и ПОС ($r = 0,33$; $p < 0,05$).

Выявлена прямая корреляционная связь средней силы уровня лептина с ИМТ ($r = 0,56$; $p < 0,05$); прямая умеренная корреляционная связь – с объемом талии ($r = 0,42$; $p < 0,05$); слабая прямая корреляционная связь – с числом госпитализаций за последние 12 мес. ($r = 0,27$; $p < 0,05$); слабая обратная корреляционная связь – с показателями ОФВ₁ ($r = -0,28$; $p < 0,05$) и ЖЕЛ ($r = -0,29$; $p < 0,05$).

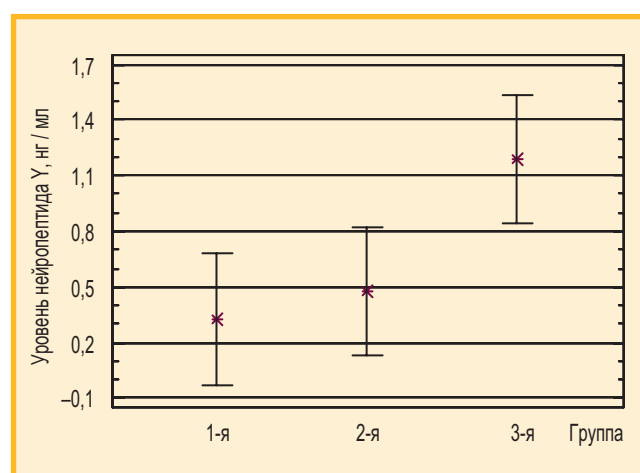


Рис. 1. Средние значения нейрпептида Y и их 95%-доверительные интервалы у больных бронхиальной астмой исследуемых групп

Figure 1. Mean values of neuropeptide Y level and the 95% confidence intervals in the studied asthma patients

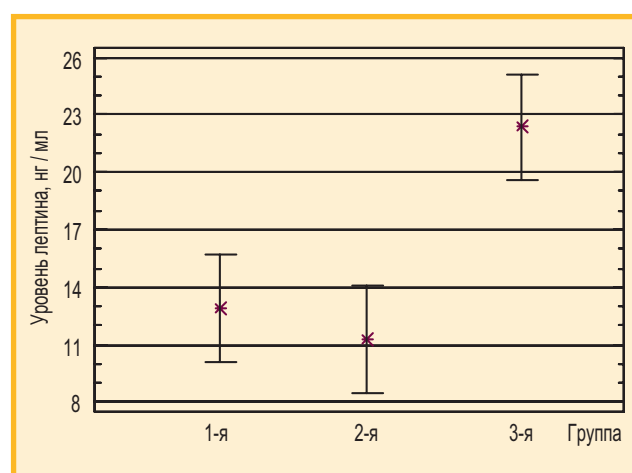


Рис. 2. Средние значения уровня лептина и их 95%-доверительные интервалы у больных бронхиальной астмой исследуемых групп

Figure 2. Mean values of leptin and the 95% confidence intervals in the studied asthma patients

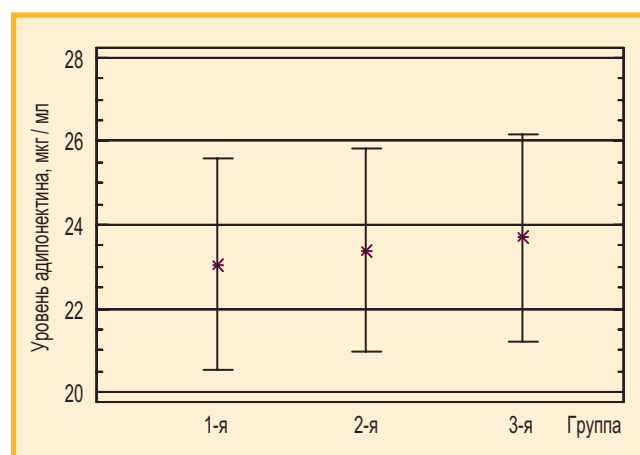


Рис. 3. Средние значения уровня адипонектина и их 95%-доверительные интервалы у больных бронхиальной астмой исследуемых групп

Figure 3. Mean adiponectin levels with the 95% confidence intervals in the studied asthma patients

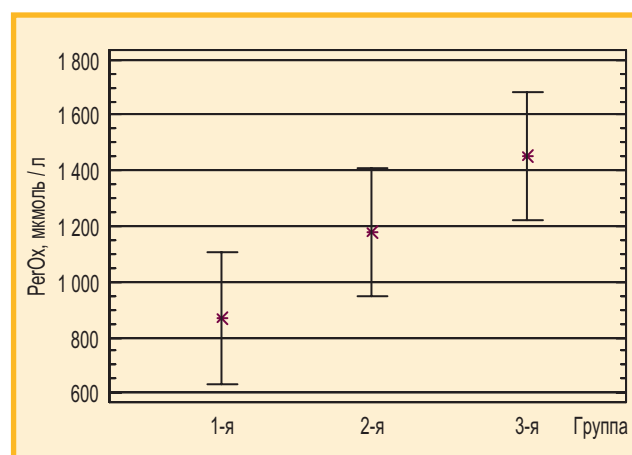


Рис. 4. Средние значения общего окислительного повреждения молекул и их 95%-доверительные интервалы у больных бронхиальной астмой исследуемых групп

Примечание: PerOx – общее окислительное повреждение молекул.

Figure 4. Mean total oxidative damage (PerOx) with the 95% confidence intervals in the studied asthma patients

Таблица 4
Корреляция параметров у пациентов с бронхиальной астмой
Table 4
Correlation of the studied parameters in asthma patients

Уровень	Число вызовов СМП	Число госпитализаций	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	ЖЕЛ	Индекс Тиффно	МОС ₂₅	МОС ₅₀	МОС ₇₅	ПОС	ИМТ	АСТ
Адипонектин	0,14	-0,20	0,04	-0,08	-0,07	0,51	0,05	0,37	0,24	0,33	-0,06	-0,02
Лептин	0,08	0,27	-0,28	-0,25	-0,29	-0,18	-0,11	-0,23	-0,15	-0,15	0,56	0,13
Нейропептид Y	0,25	-0,03	-0,57	-0,45	-0,75	-0,32	-0,53	-0,41	-0,18	-0,38	-0,38	-0,37
PerOx	0,09	0,21	0,23	0,22	0,07	-0,43	0,18	-0,08	0,04	-0,01	0,50	-0,01

Примечание: СМП – скорая медицинская помощь; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; МОС_{25, 50, 75} – максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ соответственно; ПОС – пиковая объемная скорость; ИМТ – индекс массы тела; АСТ (Asthma Control Test) – тест по контролю над бронхиальной астмой; PerOx – общее окислительное повреждение; данные достоверны при уровне $p < 0,05$; сильная или тесная связь при коэффициенте корреляции $r > 0,70$; средняя – при $0,50 < r < 0,69$; умеренная – при $0,30 < r < 0,49$; слабая – при $0,20 < r < 0,29$, очень слабая – при $r < 0,19$.

Note: PerOx – stands for general oxidative damage; the differences are significant at $p < 0,05$; strong or close relationship with a correlation coefficient $r > 0,70$; medium – at $0,50 < r < 0,69$; moderate – at $0,30 < r < 0,49$; weak – at $0,20 < r < 0,29$, very weak at $r < 0,19$.

Установлена тесная обратная корреляционная связь уровня NPY с показателем ЖЕЛ ($r = -0,75$; $p < 0,05$); средняя обратная корреляционная связь с показателями ОФВ₁ ($r = -0,57$; $p < 0,05$) и МОС₂₅ ($r = -0,53$; $p < 0,05$); умеренная обратная корреляционная связь – с показателями ФЖЕЛ ($r = -0,45$; $p < 0,05$), индекса Тиффно ($r = -0,32$; $p < 0,05$), МОС₅₀ ($r = -0,41$; $p < 0,05$) и ПОС ($r = -0,38$; $p < 0,05$); умеренная обратная корреляционная связь – с показателем АСТ ($r = -0,37$; $p < 0,05$).

Также отмечена тесная прямая корреляционная связь средней силы уровня PerOx с ИМТ ($r = 0,50$; $p < 0,05$); умеренная обратная корреляционная связь – с индексом Тиффно ($r = -0,43$; $p < 0,05$); умеренная прямая корреляционная связь – с уровнем NPY ($r = 0,35$; $p < 0,05$); умеренная прямая корреляционная связь – с объемом талии ($r = 0,48$; $p < 0,05$).

Обсуждение

Таким образом, клиническое течение БА у пациентов с ожирением по сравнению с таковым при нормальной МТ характеризуется более частыми обострениями, при которых потребовалась госпитализация, более низким уровнем контроля над БА, ассоциированным с более высокими уровнями NPY и PerOx. Эти данные соответствуют современным взглядам на фенотип БА с ожирением.

Ожирение связано с большей частотой заболеваемости и повышенной смертностью от БА. Эти взаимосвязи отмечены как у женщин, так и у мужчин разных рас и всех возрастных групп [16]. Показано также, что увеличение ИМТ оказывает значительное влияние на контроль и тяжесть БА [17]. Даже при полной приверженности лечению, проводимому в соответствии с современными рекомендациями, при ИМТ выше нормы снижается вероятность достижения адекватного контроля над симптомами БА [18]. При ожирении наблюдаются более частые и тяжелые приступы удушья согласно субъективной оценке пациентов по визуальной аналоговой шкале. По результатам исследования B. Taylor et al. у пациен-

тов с ИМТ $> 30 \text{ кг} / \text{м}^2$ отмечаются больше ежедневных симптомов, более частое использование ингаляторов и меньшая вероятность достижения ремиссии [19].

Патофизиологический механизм отрицательного влияния наличия ожирения на клиническое течение БА все еще остается не до конца изученным. Очевиден механический эффект нагрузки жировой ткани на грудную клетку и висцерального жира – на диафрагму, в связи с этим дыхательный объем у пациентов с ожирением меньше, чем у больных БА со сниженной или нормальной МТ. По мере того как резервный объем выдоха уменьшается, функциональная остаточная емкость легких часто приближается к остаточному объему у пациентов с ожирением. На фоне этого даже у здоровых добровольцев, не страдающих БА, может развиваться гиперчувствительность дыхательных путей [20].

Особое внимание в патогенезе БА у больных с ожирением на данный момент уделяется жировой ткани как эндокринологу органу, вырабатывающему адипокины, – лептин и адипонектин. Их значению посвящены многочисленные исследования, по результатам которых показано, что с увеличением МТ происходит соответствующее возрастание уровней лептина и снижение – адипонектина [21]. Лептин также обнаруживается в дыхательных путях, его уровень выше у больных БА и возрастает в зависимости от уровня лептина в плазме и ИМТ [22]. Эпителиальные клетки дыхательных путей экспрессируют рецепторы лептина, число которых снижается с возрастанием тяжести БА [23].

Уровень лептина был достоверно выше у пациентов с ожирением, положительно коррелировал с ИМТ, числом госпитализаций, имел обратную корреляционную связь со спирометрическими параметрами, подтверждая взаимосвязь высоких уровней лептина и более тяжелого течения БА. В свою очередь, адипонектин обладает защитным действием, он также обнаруживается в дыхательных путях, но наличия тесной взаимосвязи с ИМТ или уровнями адипонектина в плазме не выявлено [24]. У женщин более высокие уровни адипонектина в плазме связаны со снижением риска развития БА, однако данные различных иссле-

дований здесь противоречивы [25]. Положительная корреляционная связь адипонектина и спирометрических показателей также указывает на его противовоспалительный эффект.

В последние годы особое внимание уделяется NPY в связи с обширными эффектами в организме человека, осуществляемыми через Y1, Y2, Y3, Y4, Y5, Y6-рецепторы. NPY принимают участие в регуляции аппетита, сердечно-сосудистой системы, стресса, когнитивных процессов [26, 27]. Также исследуется значение NPY для дыхательной системы. *S. Li et al.* в экспериментальном исследовании на мышах показано, что продуцируемый эпителием дыхательных путей NPY вызывает сокращение гладкой мускулатуры, способствуя гиперреактивности дыхательных путей [28]. Согласно экспериментальному исследованию *C. Thangaratnarajah et al.*, NPY оказывает влияние на внутриутробное формирование альвеол у мышей, регулирует пролиферацию и миграцию миофибробластов [29]. *I. Macia et al.* также показано, что NPY, высвобождение которого значительно усиливается во время стресса, обостряет аллергическое воспаление дыхательных путей у мышей через его рецептор Y1. Полученные данные указывают на то, что развитие аллергического воспаления дыхательных путей связано с повышенной экспрессией NPY в легких и отсутствие NPY-опосредованной передачи сигналов у мышей с связи с отсутствием NPY или его рецептора Y1 у мышей приводило к значительному снижению воспаления [14]. *T.O. Makinde et al.* также изучалось значение NPY и его рецепторов для аллергического воспаления в дыхательных путях мышей. Экспрессия NPY была локализована в макрофагоподобных клетках в перибронхиальной и периваскулярной областях легочной ткани. Рецепторы Y1 и Y5 экспрессировались как структурными, так и воспалительными клетками ткани легких. Таким образом, сделан вывод о том, что NPY, продуцируемый активированными макрофагоподобными клетками, может участвовать в регуляции продукции цитокинов и клеточной активности иммунных клеток при БА [30]. Небольшое число клинических исследований также посвящено исследованию взаимосвязи NPY и БА. *Y. Lu et al.* исследовалась взаимосвязь 5 наиболее распространенных генотипов NPY с наличием БА у пациентов с БА без сопутствующей хронической патологии ($n = 126$) и здоровых добровольцев ($n = 182$; возраст – 21–35 лет), составивших контрольную группу. Выявлено, что генотипы ST rs5574 и GT rs17149106 взаимосвязаны с наличием БА [12]. *Y. Lu et al.* обследованы больные с установленным диагнозом БА в стадии обострения ($n = 19$) и стабильного течения ($n = 51$) в возрасте 21–35 лет, а также соответствующие больным по полу и возрасту лица контрольной группы ($n = 69$). Полученные данные позволили заключить, что наличие психологического стресса у пациентов с БА приводит к усилению ответа Т-хелперов 2 типа и данный эффект может быть опосредован уровнем NPY в крови [26]. *L.O. Cardell et al.* проведено сравнительное исследование уровней нейротептидов (вазоактивного интестинального пептида, субстанции P, NPY, кальцитонин-ген-связанно-

го пептида) в крови больных БА во время обострения по сравнению с контрольной группой. Уровень NPY никак не коррелировал с обратимостью обструкции, однако при этом отмечалось повышение его уровня во время обострения по сравнению с здоровыми [15]. Несмотря на немногочисленность исследований по изучению взаимосвязи NPY и БА, получены результаты, свидетельствующие о негативном влиянии более высоких уровней NPY на клиническое течение БА. Нужно также заметить, что более высокие уровни NPY коррелируют с более выраженным PerOx, что немаловажно ввиду значительной роли оксидативного стресса в патогенезе БА. По данным последних исследований выявлены более высокий уровень биомаркеров окислительного стресса и их корреляция с ИМТ у пациентов с ожирением, что соответствует результатам [31].

Уровень NPY был достоверно ниже в группе пациентов с БА и нормальной МТ, возрастая у лиц с избыточной МТ и ожирением. При этом наблюдались отрицательная корреляция уровней NPY и спирометрических показателей, результатов АСТ, а также прямая корреляция с уровнем PerOx, что свидетельствует о возможном провоспалительном эффекте NPY и способствует неблагоприятному прогнозу и более тяжелому течению БА.

Заключение

Таким образом, выявлено, что показатель NPY коррелировал с таковым уровня контроля над БА, PerOx и функции внешнего дыхания, что ассоциируется с более тяжелым клиническим течением БА. С учетом возрастания уровня NPY по мере увеличения МТ и данных о взаимосвязи определенных генотипов NPY с БА, участия Y1-рецепторов в аллергическом воспалении, в дальнейшем, вероятно, NPY возможно будет расценивать как предиктор неблагоприятного течения БА у больных с ожирением.

Для установления механизма влияния NPY на патогенез БА и уточнения вариантов взаимосвязей между уровнями NPY и течением заболевания требуются дополнительные исследования.

Литература

1. Braman S.S. The global burden of asthma. *Chest*. 2006; 130 (1, Suppl.): 4–12S. DOI: 10.1378/chest.130.1_suppl.4s.
2. Провоторов В.М., Будневский А.В., Филатова Ю.И. Клинические проявления бронхиальной астмы под влиянием комплексной терапии с применением церулоплазмина. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (3): 36–39. DOI: 10.17116/terarkh201688336-39.
3. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004; 59 (5): 469–478. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
4. Будневский А.В., Малыш Е.Ю., Овсянников Е.С., Дробышева Е.С. Бронхиальная астма и метаболический синдром: клинико-патогенетические взаимосвязи. *Терапевтический архив*. 2015; 87 (10): 110–114. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/bronhialnaya-astma-i-metabolicheskiy-sindrom-kliniko-patogeneticheskie-vzaimosvyazi/viewer>
5. Ермолова А.В., Будневский А.В., Малыш Е.Ю. и др. Клинико-функциональные особенности бронхиальной астмы у боль-

- ных с метаболическим синдромом. *Клиническая медицина*. 2015; 93 (6): 44–49. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-funktsionalnye-osobennosti-bronhialnoy-astmy-u-bolnyh-s-metabolicheskim-sindromom/viewer>
6. Hruby A., Hu F.B. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics*. 2015; 33 (7): 673–689. DOI: 10.1007/s40273-014-0243-x.
 7. Cecchini M. Use of healthcare services and expenditure in the US in 2025: The effect of obesity and morbid obesity. *PLoS One*. 2018; 13 (11): e0206703. DOI: 10.1371/journal.pone.0206703.
 8. Haby M.M., Markwick A., Peeters A. et al. Future predictions of body mass index and overweight prevalence in Australia, 2005–2025. *Health Promot. Int.* 2012; 27 (2): 250–260. DOI: 10.1093/heapro/dar036.
 9. Boulet L.P. Asthma and obesity. *Clin. Exp. Allergy*. 2013; 43 (1): 8–21. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.04040.x.
 10. Beuther D.A., Sutherland E.R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (7): 661–666. DOI: 10.1164/rccm.200611-1717OC.
 11. Jiang D., Wang L., Bai C., Chen O. Association between abdominal obesity and asthma: a meta-analysis. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2019; 15: 16. DOI: 10.1186/s13223-019-0333-6.
 12. Lu Y., Andiappan A.K., Lee B. et al. Neuropeptide Y associated with asthma in young adults. *Neuropeptides*. 2016; 59: 117–121. DOI: 10.1016/j.npep.2016.07.003.
 13. Jaakkola U., Kakko T., Juonala M. et al. Neuropeptide Y polymorphism increases the risk for asthma in overweight subjects; protection from atherosclerosis in asthmatic subjects – the cardiovascular risk in young Finns study. *Neuropeptides*. 2012; 46 (6): 321–328. DOI: 10.1016/j.npep.2012.09.005.
 14. Macia L., Rao P.T., Wheway J. et al. Y1 signalling has a critical role in allergic airway inflammation. *Immunol. Cell Biol.* 2011; 89 (8): 882–888. DOI: 10.1038/icb.2011.6.
 15. Cardell L.O., Uddman R., Edvinsson L. Low plasma concentrations of VIP and elevated levels of other neuropeptides during exacerbations of asthma. *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (12): 2169–2173. DOI: 10.1183/09031936.94.07122169.
 16. Litonjua A.A., Sparrow D., Celedon J.C. et al. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the normative aging study. *Thorax*. 2002; 57 (7): 581–585. DOI: 10.1136/thorax.57.7.581.
 17. Dixon A.E., Holguin F., Sood A. et al. An official American Thoracic Society Workshop report: Obesity and asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2010; 7 (5): 325–335. DOI: 10.1513/pats.200903-013st.
 18. Lv N., Xiao L., Camargo C.A. et al. Abdominal and general adiposity and level of asthma control in adults with uncontrolled asthma. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (8): 1218–1224. DOI: 10.1513/annalsats.201405-214oc.
 19. Taylor B., Mannino D., Brown C. et al. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax*. 2008; 63 (1): 14–20. DOI: 10.1136/thx.2007.082784.
 20. Skloot G., Permutt S., Togias A. Airway hyperresponsiveness in asthma: a problem of limited smooth muscle relaxation with inspiration. *J. Clin. Invest.* 1995; 96 (5): 2393–2403. DOI: 10.1172/JCI118296.
 21. Dixon A.E. Adipokines and asthma. *Chest*. 2009; 135 (2): 255–256. DOI: 10.1378/chest.08-2263.
 22. Lugogo N.L., Hollingsworth J.W., Howell D.L. et al. Alveolar macrophages from overweight/obese subjects with asthma demonstrate a proinflammatory phenotype. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (5): 404–411. DOI: 10.1164/rccm.201109-1671oc.
 23. Bruno A., Pace E., Chanez P. et al. Leptin and leptin receptor expression in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124 (2): 230–237. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.04.032.
 24. Holguin F., Rojas M., Brown L.A., Fitzpatrick A.M. Airway and plasma leptin and adiponectin in lean and obese asthmatics and controls. *J. Asthma*. 2011; 48 (3): 217–223. DOI: 10.3109/02770903.2011.555033.
 25. Sood A., Cui X., Qualls C. et al. Association between asthma and serum adiponectin concentration in women. *Thorax*. 2008; 63 (10): 877–882. DOI: 10.1136/thx.2007.090803.
 26. Lu Y., Van Bever H.P., Lim T.K. et al. Obesity, asthma prevalence and IL-4: Roles of inflammatory cytokines, adiponectin and neuropeptide Y. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015; 26 (6): 530–536. DOI: 10.1111/pai.12428.
 27. Zoccali C., D'Arrigo G., De Leonardi D. et al. Neuropeptide Y predicts cardiovascular events in chronic kidney disease patients: a cohort study. *J. Hypertens.* 2019; 37 (7): 1359–1365. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002030.
 28. Li S., Koziol-White C., Jude J. et al. Epithelium-generated neuropeptide Y induces smooth muscle contraction to promote airway hyperresponsiveness. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (5): 1978–1982. DOI: 10.1172/JCI81389.
 29. Thangaratnarajah C., Dinger K., Vohlen C. et al. Novel NPY-mediated migratory effect on pulmonary fibroblasts and on IL-6 expression is related to accelerated lung growth after intrauterine growth restriction. *Neuropeptides*. 2016; 55: 11–12. DOI: 10.1016/j.npep.2015.11.030.
 30. Makinde T.O., Steininger R., Agrawal D.K. Expression of NPY and NPY receptors in airway structural and inflammatory cells in allergic asthma: C37. Mediators of asthma and allergic lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: A4284. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2012.185.1_meetingabstracts.a4284.
 31. Pihl E., Zilmer K., Kullisaar T. et al. Atherogenic inflammatory and oxidative stress markers in relation to overweight values in male former athletes. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2006; 30 (1): 141–146. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803068.

Поступила: 30.05.21
Принята к печати: 28.06.21

References

1. Braman S.S. The global burden of asthma. *Chest*. 2006; 130 (1, Suppl.): 4–12S. DOI: 10.1378/chest.130.1_suppl.4s.
2. Provotorov V.M., Budnevskiy A.V., Filatova Yu.I. [Clinical manifestations of asthma during combination therapy using ceruloplasmin]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016; 88 (3): 36–39. DOI: 10.17116/terarkh201688336-39 (in Russian).
3. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004; 59 (5): 469–478. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
4. Budnevskiy A.V., Malysh E.Yu., Ovsyannikov E.S., Drobysheva E.S. [Asthma and metabolic syndrome: Clinical and pathogenetic relationships]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015; 87 (10): 110–114. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bronhialnaya-astma-i-metabolicheskiy-sindrom-kliniko-patogeneticheskie-vzaimosvyazi/viewer> (in Russian).
5. Ermolova A.V., Budnevskiy A.V., Malysh E.Yu. [Bronchial asthma and metabolic syndrome]. *Klinicheskaya meditsina*. 2015; 93 (6): 44–49. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-funktsionalnye-osobennosti-bronhialnoy-astmy-u-bolnyh-s-metabolicheskim-sindromom/viewer> (in Russian).
6. Hruby A., Hu F.B. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics*. 2015; 33 (7): 673–689. DOI: 10.1007/s40273-014-0243-x.
7. Cecchini M. Use of healthcare services and expenditure in the US in 2025: The effect of obesity and morbid obesity. *PLoS One*. 2018; 13 (11): e0206703. DOI: 10.1371/journal.pone.0206703.
8. Haby M.M., Markwick A., Peeters A. et al. Future predictions of body mass index and overweight prevalence in Australia, 2005–2025. *Health Promot. Int.* 2012; 27 (2): 250–260. DOI: 10.1093/heapro/dar036.
9. Boulet L.P. Asthma and obesity. *Clin. Exp. Allergy*. 2013; 43 (1): 8–21. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.04040.x.
10. Beuther D.A., Sutherland E.R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (7): 661–666. DOI: 10.1164/rccm.200611-1717OC.
11. Jiang D., Wang L., Bai C., Chen O. Association between abdominal obesity and asthma: a meta-analysis. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2019; 15: 16. DOI: 10.1186/s13223-019-0333-6.
12. Lu Y., Andiappan A.K., Lee B. et al. Neuropeptide Y associated with asthma in young adults. *Neuropeptides*. 2016; 59: 117–121. DOI: 10.1016/j.npep.2016.07.003.
13. Jaakkola U., Kakko T., Juonala M. et al. Neuropeptide Y polymorphism increases the risk for asthma in overweight subjects; protection from atherosclerosis in asthmatic subjects – the cardiovascular risk

- in young Finns study. *Neuropeptides*. 2012; 46 (6): 321–328. DOI: 10.1016/j.npep.2012.09.005.
14. Macia L., Rao P.T., Whewy J. et al. Y1 signalling has a critical role in allergic airway inflammation. *Immunol. Cell Biol.* 2011; 89 (8): 882–888. DOI: 10.1038/icb.2011.6.
 15. Cardell L.O., Uddman R., Edvinsson L. Low plasma concentrations of VIP and elevated levels of other neuropeptides during exacerbations of asthma. *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (12): 2169–2173. DOI: 10.1183/09031936.94.07122169.
 16. Litonjua A.A., Sparrow D., Celedon J.C. et al. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the normative aging study. *Thorax*. 2002; 57 (7): 581–585. DOI: 10.1136/thorax.57.7.581.
 17. Dixon A.E., Holguin F., Sood A. et al. An official American Thoracic Society Workshop report: Obesity and asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2010; 7 (5): 325–335. DOI: 10.1513/pats.200903-013st.
 18. Lv N., Xiao L., Camargo C.A. et al. Abdominal and general adiposity and level of asthma control in adults with uncontrolled asthma. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (8): 1218–1224. DOI: 10.1513/annalsats.201405-214oc.
 19. Taylor B., Mannino D., Brown C. et al. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax*. 2008; 63 (1): 14–20. DOI: 10.1136/thx.2007.082784.
 20. Skloot G., Permutt S., Togias A. Airway hyperresponsiveness in asthma: a problem of limited smooth muscle relaxation with inspiration. *J. Clin. Invest.* 1995; 96 (5): 2393–2403. DOI: 10.1172/JCI118296.
 21. Dixon A.E. Adipokines and asthma. *Chest*. 2009; 135 (2): 255–256. DOI: 10.1378/chest.08-2263.
 22. Lugogo N.L., Hollingsworth J.W., Howell D.L. et al. Alveolar macrophages from overweight/obese subjects with asthma demonstrate a proinflammatory phenotype. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (5): 404–411. DOI: 10.1164/rccm.201109-1671oc.
 23. Bruno A., Pace E., Chanez P. et al. Leptin and leptin receptor expression in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124 (2): 230–237. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.04.032.
 24. Holguin F., Rojas M., Brown L.A., Fitzpatrick A.M. Airway and plasma leptin and adiponectin in lean and obese asthmatics and controls. *J. Asthma*. 2011; 48 (3): 217–223. DOI: 10.3109/02770903.2011.555033.
 25. Sood A., Cui X., Qualls C. et al. Association between asthma and serum adiponectin concentration in women. *Thorax*. 2008; 63 (10): 877–882. DOI: 10.1136/thx.2007.090803.
 26. Lu Y., Van Bever H.P., Lim T.K. et al. Obesity, asthma prevalence and IL-4: Roles of inflammatory cytokines, adiponectin and neuropeptide Y. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015; 26 (6): 530–536. DOI: 10.1111/pai.12428.
 27. Zoccali C., D'Arrigo G., De Leonardis D. et al. Neuropeptide Y predicts cardiovascular events in chronic kidney disease patients: a cohort study. *J. Hypertens.* 2019; 37 (7): 1359–1365. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002030.
 28. Li S., Koziol-White C., Jude J. et al. Epithelium-generated neuropeptide Y induces smooth muscle contraction to promote airway hyperresponsiveness. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (5): 1978–1982. DOI: 10.1172/JCI181389.
 29. Thangaratnarajah C., Dinger K., Vohlen C. et al. Novel NPY-mediated migratory effect on pulmonary fibroblasts and on IL-6 expression is related to accelerated lung growth after intrauterine growth restriction. *Neuropeptides*. 2016; 55: 11–12. DOI: 10.1016/j.npep.2015.11.030.
 30. Makinde T.O., Steininger R., Agrawal D.K. Expression of NPY and NPY receptors in airway structural and inflammatory cells in allergic asthma: C37. Mediators of asthma and allergic lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: A4284. DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2012.185.1_meetingabstracts.a4284.
 31. Pihl E., Zilmer K., Kullisaar T. et al. Atherogenic inflammatory and oxidative stress markers in relation to overweight values in male former athletes. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2006; 30 (1): 141–146. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803068.

Received: May 30, 2021

Accepted for publication: June 28, 2021

Информация об авторах / Author Information

Шкатова Янина Сергеевна — ассистент кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (961-187-58-00; e-mail: yankashkat@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5869-2888>)

Yanina S. Shkatova, Assistant, Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (961-187-58-00; e-mail: yankashkat@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5869-2888>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of 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) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Будневский Андрей Валериевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>)

Andrey V. Budnevsky, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>)

Трибунцева Людмила Васильевна — к. м. н., доцент кафедры терапевтических дисциплин Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 255-58-76; e-mail: ovp.idpo@vsmaburdenko.ru

Ludmila V. Tribuntceva, Candidate of medicine, Associate Professor, Department of Therapeutic Disciplines, Institute of Additional Professional Education, Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (473) 255-58-76; e-mail: ovp.idpo@vsmaburdenko.ru

Участие авторов

Шкатова Я.С. — сбор и обработка материала, написание текста

Авдеев С.Н. — написание и редактирование текста

Будневский А.В. — дизайн исследования, редактирование текста

Трибунцева Л.В. — сбор материала и написание текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Shkatova Ya.S. — collecting and processing the material, writing the text

Avdeev S.N. — writing and editing the text

Budnevsky A.V. — creating study design and writing the text

Tribuntceva L.V. — collecting the material and writing the text

All the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Синдром обструктивного апноэ сна: ассоциация уровня сывороточного мелатонина, повышенной дневной сонливости и интермиттирующей ночной гипоксемии

И.М.Мадаева , Н.А.Курашова, Н.В.Семенова, Э.Б.Ухинов, О.Н.Бердина, Т.А.Баирова, А.В.Бельских, Л.И.Колесникова, С.И.Колесников

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»: 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, 16

Резюме

Актуальность исследований, связанных с особенностями нарушений дыхания во время сна, неоспорима в связи с неуклонным ростом числа случаев синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) в мире, который приводит к снижению качества жизни, риску раннего формирования сердечно-сосудистых заболеваний с развитием цереброваскулярных, эндокринных и бронхолегочных нарушений. **Целью** исследования явилось определение взаимосвязи утреннего сывороточного мелатонина (СМ), уровня насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2) во время сна и повышенной дневной сонливости у пациентов с СОАС, а также оценка изменений продукции эндогенного мелатонина после устранения ночной гипоксемии посредством 3-месячного курса респираторной поддержки во время сна в режиме неинвазивной вентиляции легких с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (Continuous Positive Airway Pressure – CPAP). **Материалы и методы.** В исследовании принимали участие пациенты ($n = 30$) мужского пола, обратившиеся в Иркутский сомнологический центр Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» с жалобами на храп, остановки дыхания во время сна, повышенную дневную сонливость. Проводились полисомнографическое исследование, анкетирование, исследование СМ с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, респираторная поддержка во время сна в домашних условиях посредством CPAP в течение 3 мес., контроль показателей сна, СМ и оценка дневной сонливости после лечения. **Результаты.** При проведении сравнительной оценки показателей сна до и после респираторной поддержки во время сна в течение 3 мес. значительно улучшилась структура сна, прекратились эпизоды апноэ и восстановился уровень SpO_2 на фоне терапии. При сравнении полученных результатов показателей СМ выявлено статистически достоверное увеличение уровня СМ у пациентов с СОАС в сравнении результатами после лечения. По результатам корреляционного анализа выявлена взаимосвязь между уровнем СМ, дневной сонливостью и SpO_2 . **Заключение.** На основании полученных результатов и данных других исследований сделано заключение о том, что при устранении ночной интермиттирующей гипоксемии у пациентов с СОАС уменьшаются уровень утреннего СМ и дневная сонливость с последующим улучшением качества жизни.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, сон, ночная гипоксия, мелатонин, шкала Эпфорта, респираторная поддержка во время сна.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование осуществлялось при поддержке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», т. к. данное исследование является фрагментом государственной бюджетной темы научно-исследовательской работы.

Этическая экспертиза. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования утвержден Комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Протокол № 5 от 20.09.19). У всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Мадаева И.М., Курашова Н.А., Семенова Н.В., Ухинов Э.Б., Бердина О.Н., Баирова Т.А., Бельских А.В., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Синдром обструктивного апноэ сна: ассоциация уровня сывороточного мелатонина, повышенной дневной сонливости и интермиттирующей ночной гипоксемии. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 768–775. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-768-775

Obstructive sleep apnea syndrome: association of serum melatonin, increased daytime sleepiness, and intermitting night hypoxemia

Irina M. Madaeva , Nadezhda A. Kurashova, Natalya V. Semenova, Erdem B. Ukhinov, Olga N. Berdina, Tatyana A. Bairova, Alexey V. Belskikh, Lyubov I. Kolesnikova, Sergey I. Kolesnikov

Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”: ul. Timiryazeva 16, Irkutsk, 664003, Russia

Abstract

The relevance of studies related to the features of respiratory disorders during sleep is undeniable due to the steady growth of the worldwide prevalence of apnea syndrome, which leads to a decrease in quality of life, the risk of early cardiovascular diseases together with cerebrovascular, endocrine, and pulmonary disorders. **The aim** of this study was to determine the relationship between the morning serum melatonin, blood oxygen saturation (SpO_2), and increased daytime sleepiness in patients with SOAS, as well as to assess changes in the production of endogenous melatonin after eliminating clinical manifestations of nocturnal hypoxemia, through a 3-month course of non-invasive continuous positive airway pressure

(CPAP) therapy. The study enrolled 30 male patients who came to the Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems” because of snoring, sleep apnea, and increased daytime sleepiness. **Methods.** Polysomnography, questionnaire, HPLC-MS/MS analysis of serum melatonin levels, CPAP-therapy for the respiratory support at home for 3 months, monitoring of the sleep scores, serum melatonin, and daytime sleepiness after the treatment. **Results.** A comparative assessment of the sleep scores before and after the respiratory support for 3 months revealed a significant improvement in sleep structure, elimination of the apnea episodes, and restoration of blood SpO_2 after the therapy. Analysis of the serum melatonin levels confirmed a statistically significant increase of melatonin level against baseline in patients with SOAS after the treatment. A correlation analysis showed a relationship between the melatonin level, daytime sleepiness, and blood SpO_2 . **Conclusion.** The results of this study and the data of other researchers demonstrate that the elimination of intermittent nocturnal hypoxia in patients with SOAS allows reducing the morning serum melatonin level, thereby reducing the daytime sleepiness and subsequently improving the quality of life.

Key words: sleep apnea syndrome, sleep, nocturnal hypoxia, melatonin, Epworth scale, respiratory support during sleep.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. This research was provided by the Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”, since this study is a fragment of state budgetary research.

Ethical review. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The study protocol was approved by the local bioethics committee of the Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems” (Meeting Minutes No.5 of 20.09.19). Written informed consent was obtained from each patient to participate in the study.

For citation: Madaeva I.M., Kurashova N.A., Semenova N.V., Ukhinov E.B., Berdina O.N., Bairova T.A., Belskikh A.V., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Obstructive sleep apnea syndrome: association of serum melatonin, increased daytime sleepiness, and intermittent night hypoxemia. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 768–775 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-768-775

Актуальность исследований, связанных с особенностями нарушений дыхания во время сна неоспорима в связи с неуклонным ростом распространенности в мире синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), приводящего к снижению качества жизни, риску раннего формирования сердечно-сосудистых заболеваний с развитием цереброваскулярных нарушений [1–3] и эндокринной патологии [4].

Одним из основных проявлений СОАС является храп с остановками дыхания во время сна. Данные нарушения дыхания характеризуются длительными по продолжительности (≥ 10 с), многократно повторяющимися (до 200–300 эпизодов отсутствия дыхания за 7-часовой сон) случаями СОАС, которые сопровождаются кратковременными эпизодами десатурации крови кислородом (периоды гипоксемии) [5]. Нарушенная структура сна вследствие периодических остановок дыхания во время сна и ночная интермиттирующая гипоксемия способствуют появлению повышенной дневной сонливости, что приводит к развитию различных жизнеугрожающих состояний в континууме «сон–бодрствование» [6–7].

Согласно канонам фундаментальной сомнологии, к системным механизмам формирования континуума «сон–бодрствование» относятся механизмы поддержания бодрствования, «медленного» и «быстрого» сна, а также механизмы циркадианных и диурнальных ритмов [8].

Одним из основных регуляторов циркадных ритмов является гормон мелатонин, участвующий в различных физиологических процессах человека, включая ритм сна и бодрствования. Пик секреции мелатонина происходит в вечерние и ночные часы, что демонстрирует тесную связь эндогенного мелатонина и появления сонливости, предшествующей засыпанию [9–11].

Целью данного исследования явилось определение взаимосвязи уровней утреннего сывороточного мелатонина (СМ), насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2) во время сна и повышенной дневной сонливости у пациентов с СОАС, а также оценка

изменений продукции эндогенного мелатонина после устранения ночной гипоксемии посредством 3-месячного курса респираторной поддержки во время сна в режиме неинвазивной вентиляции легких с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (*Continuous Positive Airway Pressure* – CPAP).

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты ($n = 30$) мужского пола, обратившиеся в Иркутский сомнологический центр Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» в 2019–2020 гг. с жалобами на храп, остановку дыхания во время сна, повышенную дневную сонливость с подтвержденным диагнозом СОАС средней степени тяжести (табл. 1). Согласно дизайну исследования, после уточнения диагноза применялась CPAP-терапия, являющаяся одним из режимов респираторной поддержки во время сна при СОАС, в соответствии с общепринятыми критериями ведения таких пациентов [12, 13].

Критерии включения:

- мужской пол;
- возраст 44–50 лет;
- индекс апноэ / гипопноэ (ИАГ) $15 \geq \text{ИАГ} \leq 25$;
- показатель $\text{SaO}_2 \leq 90$ в среднем, установленный при многоканальном инструментальном исследовании сна – полисомнографии (ПСГ);
- длительность клинических проявлений ≥ 3 лет;
- подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- предшествующее лечение СОАС с помощью CPAP-терапии или хирургического вмешательства;
- ухудшение и обострение хронических заболеваний;
- сменная работа, отказ от участия в исследовании и подписания добровольного информированного согласия.

Перед диагностической ПСГ все обследуемые заполняли опросник по оценке дневной сонливости — шкала Эпворта (*Epworth Sleepiness Scale* — ESS) [14, 15]. После оценки показателей сна и респираторного статуса у пациентов, соответствующих критериям включения, проводилась титрация — подбор режима CPAP-терапии под контролем ПСГ. После ночи титрации назначалась постоянная CPAP-терапия в домашних условиях в течение 3 мес. Титрация с последующим постоянным режимом вентиляции во время сна осуществлялась с помощью автоматических CPAP-аппаратов *Prisma 20 A* (*Weinmann-Lowenstein*, Германия) в течение 3 мес.

Исследование проводилось после получения добровольного информированного согласия, подписанного всеми участниками ($n = 30$) исследования в сентябре-декабре 2019 г., согласно предусмотренным этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования утвержден Комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Протокол № 5 от 20.09.19).

Полисомнография

Полисомнографический (ПСГ) мониторинг проводился в максимально приближенном к домашним условиям специально оборудованном помещении Иркутского сомнологического центра Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» с использованием системы *Grass-Telefactor Twin PSG (Comet)* с усилителем As 40 с интегрированным модулем сна SPM-1 (США) по стандартной методике. В программу ночной многоканальной ПСГ были включены электроэнцефалография (C4, C3, O1, O2), мониторинг движений глазных яблок (электроокулография правого и левого глаз — ROC, LOC), электромиография, контроль воздушного потока в носу и во рту через термистор, грудного и брюшного респираторного усилия, храпа, определение SaO_2 путем наложения дигитального датчика, электрокардиография, положение тела во время сна. ПСГ проводилось дважды — при уточнении диагноза и после 3 мес. CPAP-терапии.

Степень СОАС классифицировалась как легкая (ИАГ — 10–15 событий в час), средняя (ИАГ — 15–30 событий в час) и тяжелая (ИАГ > 30 событий в час) [5].

Исследование уровня сывороточного мелатонина

Венозная кровь отбиралась сразу после пробуждения между 7:00 и 8:00 утра в пробирки после 12-часового ночного голодания и ПСГ-исследования в осенне-зимний период. Образцы центрифугировались при температуре 4 °C в течение 10 мин при 1 500 g. Для определения уровня СМ использовалась сыворотка крови. Образцы выдерживались в замороженном состоянии при температуре 40 °C ≤ 1 мес. Забор кро-

ви осуществлялся дважды — после первичного ПСГ и после 3 мес. CPAP-терапии.

Методика высокоэффективной жидкостной хроматографии

Уровень эндогенного мелатонина определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-селективным детектированием. Для определения использовалась высокоэффективная жидкостная хроматография *Shimadzu LC-30 Nexera X2* с автоматическим инжектором и трехквадрупольным tandemным масс-селективным детектором *Shimadzu* (Киото, Япония) LCMS-8060. Управление прибором осуществлялось с помощью пакета программного обеспечения *LabSolutions (Shimadzu)*. Разделение компонентов смеси осуществлялось с использованием хроматографической колонки *AkzoNobel Kromasil 100-2.5-C18*.

Определение аналитов производилось в режиме мониторинга избранных реакций (SRM) по ионам — 223,20 > 174,10 для СМ. Калибровочный диапазон составлял 10–30 000 пг / мл.

Оценка повышенной дневной сонливости

Оценка дневной сонливости проводилась с помощью анкетирования. Использовалась шкала сонливости *Epworth*, состоящая из 8 вопросов. На каждый вопрос нужно дать ответ, оценив сонливость по следующей системе:

- 0 баллов — нет сонливости;
- 1 балл — слабая;
- 2 балла — средняя;
- 3 баллов — сильная сонливость.

Опросник позволяет уточнить особенности дневной сонливости в разных жизненных ситуациях:

- 5 баллов — выраженная дневная сонливость;
- 10 баллов — повышенная потребность во сне.

Опросник заполнялся дважды — до и после 3-месячной CPAP-терапии.

Полученные данные обрабатывались в программе *Statistica 10.1 (Stat-Soft Inc, США)*. Данные представлены в виде среднего (M); медианы (Me); 25-го и 75-го квартилей ($Q1-Q3$). Для сравнения в группах до и после лечения использовался t -критерий Уилкоксона для связанных выборок. Все различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для проведения корреляционного анализа использовался линейный коэффициент Пирсона для 2 переменных (при $r = 0$ отмечено отсутствие связи; $0 < r < 0,3$ — слабая; $0,3 \leq r < 0,7$ — средняя; $0,7 \leq r < 1$ — сильная линейная связь).

Результаты

Общая характеристика обследуемых пациентов представлена в табл. 1.

Наличие артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких, ишемической болезни сердца является коморбидным состоянием, обуслов-

Таблица 1
Характеристика обследуемых (n = 30)

Table 1
Characteristics of the participants (n = 30)

Параметр	Пациенты с СОАС	Me (Q1–Q3)
Возраст, годы	50,3	45,5–55,1
Индекс массы тела, кг / м ²	32,0	29,0–39,2
Окружность шеи, см	44,1	45,0–48,5
Артериальная гипертензия, n (%)	25 (75)	–
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	4 (13,3)	–
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	4 (13,3)	–
Заболевания желудочно-кишечного тракта, n (%)	4 (13,3)	–
Заболевания мочеполовой системы, n (%)	6 (20)	–

ленным наличием СОАС, о чем свидетельствует длительность клинических проявлений.

У пациентов с СОАС обнаружены изменения в архитектуре сна — значительное снижение эффективности сна, уменьшение представленности медленноволнового сна, фазы «быстрого» сна (ФБС), а также увеличение времени I и II стадий. Фрагментация сна у пациентов с СОАС подтверждает увеличение индекса респираторного возбуждения (*Ar*) (табл. 2). При применении СРАР-терапии во время ночного сна в течение 3 мес. выявлено значительное улучшение клинической картины и ПСГ-паттерна сна. При полном устранении эпизодов апноэ и восстановлении уровня SpO₂ значимо меняются структурные характери-

ки и показатели сна. Так, статистически достоверно увеличивается III стадия сна и ФБС, уменьшается количество реакций электроэнцефалографических активаций, достигая таковые значения у пациентов контрольной группы.

При сравнительном анализе показателей СМ выявлено увеличение его уровня у пациентов с СОАС по сравнению с контролем и снижение содержания эндогенного мелатонина после устранения интерmittирующей гипоксемии и улучшения структуры сна.

Также обращает на себя внимание значимое изменение показателей шкалы сонливости Эпворта. Так, субъективные проявления повышенной дневной сонливости у пациентов с СОАС и их изменение при

Таблица 2
Результаты полисомнографии, показателей сывороточного мелатонина и шкалы сонливости Эпворта у лиц с синдромом обструктивного апноэ сна (n = 30)

Table 2
Results of polysomnography, serum melatonin levels and Epworth sleepiness scale scores in patients with obstructive sleep apnea syndrome (n = 30)

Показатель ПСГ	До СРАР-терапии	После 3 мес. СРАР-терапии	p
Общая эффективность сна	85,1 ± 3,3	95,40 ± 3,09*	0,002
Стадия МВС, мин			
• I–II	244,10 ± 41,75	189,22 ± 16,78*	0,003
• III	92,80 ± 33,78	113,77 ± 23,25	0,004
ФБС, мин	80,4 ± 22,6	135,63 ± 22,76*	0,001
ИАГ, событий в час	29,7 ± 8,5	8,36 ± 3,45*	0,001
Реакции электроэнцефалографических активаций, событий в час	57,9 ± 20,1	31,2 ± 7,3*	0,005
Средние значения SpO ₂ , %	88,60 ± 5,36	93,23 ± 2,60*	0,001
SpO ₂ < 90 % общего времени сна	51,40 ± 4,36	8,9 ± 3,1*	0,000
Минимальные значения SpO ₂ , %	79,40 ± 2,36	89,1 ± 2,1*	0,001
Мелатонин, пг / мл	1,47 ± 0,82	0,85 ± 0,29	0,002
Шкала Эпворта	10,41 ± 1,89	5,42 ± 3,14	0,001

Примечание: ПСГ – полисомнография; СРАР (*Continuous Positive Airway Pressure*) – режим неинвазивной вентиляции легких с постоянным положительным давлением в дыхательных путях; МВС – фаза медленноволнового сна; ФБС – фаза «быстрого» сна; ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ; SpO₂ – сатурация артериальной крови кислородом; * – p < 0,05 – t-критерий Уилкоксона (сравнение групп до и после СРАР-терапии).

Note: *, p < 0.05 – t-criterion Wilkoxson (comparison groups – before and after therapy CPAP).

устранении ночной гипоксемии подтверждаются показателями до и после лечения, а также в сравнении с таковыми показателями у лиц контрольной группы.

При проведении корреляционного анализа по Пирсону выявлена отрицательная средней силы взаимосвязь сатурации крови кислородом (SpO_2) у пациентов с СОАС с уровнем утреннего СМ: снижение SpO_2 вызывает повышение уровня утреннего СМ ($r = -0,36$), тогда как на фоне СРАР-терапии увеличение SpO_2 у этих же больных приводит к снижению СМ, сохраняя отрицательную зависимость ($r = -0,49$).

Продемонстрирована положительная средняя по силе взаимосвязь ($r = 0,482$) концентрации СМ с показателями дневной сонливости по шкале Эпфорта.

Таким образом, несмотря на среднюю по выраженности силу взаимосвязи, отмечена высокая статистическая достоверность изменений показателей СМ, уровня SpO_2 и показателей шкалы Эпфорта до и после СРАР-терапии, позволяющей устранить эпизоды остановок дыхания и ночную гипоксемию, а также повысить уровень SpO_2 у этих пациентов.

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают гипотезу о взаимосвязи эндогенного мелатонина и одного из основных клинических проявлений СОАС — повышенной дневной сонливости (ПДС), при которой значительно ухудшается качество жизни; ПДС также является одним из основных факторов жизнеугрожающих состояний во время бодрствования [16]. В понимании механизмов ПДС рядом исследователей предлагаются несколько точек зрения. Так, по данным экспериментальных исследований на грызунах показано, что при хронической интермиттирующей гипоксемии повышается уровень ферментов, вызывающих окислительное повреждение областей мозга, с последующими необратимыми повреждениями центров, участвующих в регуляции бодрствования и сна [17]. По результатам исследования *A. Dusak et al.* (2013) выявлено уменьшение объема гиппокампа у пациентов с СОАС, что связано с необратимыми последствиями в виде повышенной дневной сонливости [18]. Однако в 2016 г. опубликовано опровержение взаимосвязи клинических проявлений СОАС с объемом гиппокампа [19], т. к. при устранении явлений гипоксемии при СОАС ПДС полностью нивелируется, что вполне согласуется с полученными результатами. Таким образом, подтверждается тот факт, что повышенная дневная сонливость связана со снижением уровня SpO_2 при СОАС, нарушенным качеством сна, что доказывает исчезновение данного симптома при респираторной поддержке во время сна. Так, после 3-месячного курсового лечения отмечено устранение фрагментации сна, восстановление уровня SpO_2 и значимое улучшение количественных показателей шкалы Эпфорта.

В настоящее время в научной литературе активно дискутируется вопрос об использовании опросника по выявлению дневной сонливости. Существует ряд совершенно противоположных мнений о необ-

ходимости его использования в современной диагностике клинических проявлений СОАС. *G.E. Silva et al.* (2011) выявлена низкая чувствительность применения данной шкалы [20]. *A.J. Campbell et al.* (2018) [21] и *O. Omobomi* (2019) [22] по результатам ретроспективного исследования приемлемости данного опросника у больных с СОАС высказано предположение о низкой воспроизводимости отдельно взятого признака, в частности, повышенной дневной сонливости в качестве основного диагностического критерия СОАС.

В то же время ряд представителей авторитетных научных центров медицины сна считают данный опросник одной из основных шкал, позволяющих количественно определить такой клинический признак, как повышенная дневная сонливость, причем ее приемлемость и воспроизводимость у пациентов с СОАС описана неоднократно, допустимо также ее использование для оценки тяжести СОАС [23–25].

Использование шкалы Эпфорта является дополнительным методом субъективной оценки нарушений сна, а для установления диагноза необходимы объективные методы исследования. Возможность самостоятельной субъективной оценки сонливости необходима пациенту для самоконтроля, особенно на фоне проводимой терапии.

Следует отметить, что роль СМ как нейромедиатора сна активно дискутируется в научной литературе > 50 лет. Доказано, что циркадная ритмика СМ зависит от времени суток и возрастных изменений, имеет цикличность и некоторую вариабельность в зависимости от времени года. Нельзя не отметить гендерные и этнические различия в продукции и последующей экскреции данного гормона [26–30].

Благодаря полученным результатам появилась возможность оценить изменение уровня эндогенного мелатонина до и после устранения гипоксии и ее взаимосвязь с ПДС. Однако оценка изменений уровня СМ на фоне устранения гипоксии не всегда является однозначной. Так, согласно научным выводам, полученным польскими учеными, концентрация СМ как в дневное время, так и ночные часы существенно не изменялась, причем как при краткосрочном, так и 3-месячном режиме респираторной поддержки во время сна [31].

Результаты проведенного исследования наиболее точно согласуются с данными оценки ночной и утренней концентраций СМ у пациентов с СОАС, полученными *C. Hernandez et al.* [32]. Выявлен аномальный паттерн секреции мелатонина, причем ночной пик выработки СМ смещен в сторону утренних часов у пациентов с ночной гипоксемией, тогда как после ее устранения уровень утреннего СМ был существенно ниже по сравнению с ночным. Согласно полученным результатам, утренний уровень СМ до СРАР-терапии отрицательно коррелирует с уровнем SpO_2 и позволяет обобщить повышенную сонливость высоким уровнем СМ у пациентов с СОАС в сравнении с таковым у лиц контрольной группы. Совершенно иной результат получен при применении респираторной поддержки в течение 3 мес.

Закключение

На основании полученных результатов и данных других исследований можно констатировать, что при устранении ночной интермиттирующей гипоксемии у пациентов с СОАС не только снижается уровень утреннего СМ, но и уменьшается дневная сонливость и улучшается качество жизни в дальнейшем.

Литература

- Клинические рекомендации Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов по диагностике и лечению синдрома апноэ-гипопноэ сна. *Пульмонология*. 2011; (4): 13–28. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/347>
- Петросян М.А., Товмасыан Н.Т., Нариманян М.З. Структурно-функциональные показатели сердца у больных с синдромом обструктивного апноэ сна. *Пульмонология*. 2015; 25 (6): 698–703. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-698-703.
- Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med. Rev.* 2005; 9 (2): 131–140. DOI: 10.1016/j.smrv.2004.09.007.
- Nishimura A., Kasai T., Kikuno S. et al. Effect of sleep-disordered breathing on albuminuria in 273 patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Sleep Med.* 2018; 14 (3): 401–407. DOI: 10.5664/jcsm.6986.
- Berry R.B., Budhiraja R., Gottlieb D.J. et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine. *J. Clin. Sleep Med.* 2012; 8 (5): 597–619. DOI: 10.5664/jcsm.2172.
- Peppard P.E., Young T., Barnett J.H. et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177 (9): 1006–1014. DOI: 10.1093/aje/kws342.
- Lévy P., Kohler M., McNicholas W.T. et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15015. DOI: 10.1038/nrdp.2015.15.
- Brown R.E., Basheer R., McKenna J.T. et al. Control of sleep and wakefulness. *Physiol. Rev.* 2012; 92 (3): 1087–187. DOI: 10.1152/physrev.00032.2011.
- Арушанян Э.Б. Эпифизарный гормон мелатонин и неврологическая патология. *Русский медицинский журнал*. 2006; 14 (23): 1657–1664. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Epifizarnyy_gormon_melatonin_i_nevrologicheskaya_patologiya/
- Беспярых А.Ю., Бродский В.Я., Бурлакова О.В. и др. Мелатонин: теория и практика. М.: Медпрактика-М; 2009.
- Semenova N.V., Madaeva I.M., Bairova T.A. et al. Association of 3111T/C polymorphism of the clock gene with circadian rhythm of melatonin in menopausal women with insomnia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018; 165 (3): 331–333. DOI: 10.1007/s10517-018-4162-2.
- Sullivan C.E., Issa F.G., Berthon-Jones M., Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981; 1 (8225): 862–865. DOI: 10.1016/S0140-6736(81)92140-1.
- Patil S.P., Ayappa I.A., Caples S.M. et al. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J. Clin. Sleep Med.* 2019; 15 (2): 335–343. DOI: 10.5664/jcsm.7640.
- Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14 (6): 540–545. DOI: 10.1093/sleep/14.6.540.
- Uehli K., Mehta A.J., Miedinger D. et al. Sleep problems and work injuries: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2014; 18 (1): 61–73. DOI: 10.1016/j.smrv.2013.01.004.
- Veasey S.C., Davis C.W., Fenik P. et al. Long-term intermittent hypoxia in mice: protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions. *Sleep*. 2004; 27 (2): 194–201. DOI: 10.1093/sleep/27.2.194.
- Zhan G., Fenik P., Practico D. et al. Inducible nitric oxide synthase in long-term intermittent hypoxia: hypersomnolence and brain injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (12): 1414–1420. DOI: 10.1164/rccm.200411-1564OC.
- Dusak A., Ursavas A., Hakyemez B. et al. Correlation between hippocampal volume and excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17 (9): 1198–1204. Available at: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/1198-1204.pdf>
- Sforza E., Celle S., Saint-Martin M. et al. Hippocampus volume and subjective sleepiness in older people with sleep-disordered breathing: a preliminary report. *J. Sleep Res.* 2016; 25 (2): 190–193. DOI: 10.1111/jsr.12367.
- Silva G.E., Vana K.D., Goodwin J.L. et al. Identification of patients with sleep disordered breathing: comparing the four-variable screening tool, STOP, STOP-Bang, and Epworth sleepiness scales. *J. Clin. Sleep Med.* 2011; 7 (5): 467–472. DOI: 10.5664/JCSM.1308.
- Campbell A.J., Neill A.M., Scott D.A.R. Clinical reproducibility of the Epworth sleepiness scale score for patients with suspected sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2018; 14 (5): 791–795. DOI: 10.5664/jcsm.7108.
- Omobomi O., Quan S.F. A requiem for the clinical use of the Epworth sleepiness scale. *J. Clin. Sleep Med.* 2018; 14 (5): 711–712. DOI: 10.5664/jcsm.7086.
- Nguyen A.T.D., Baltzan M.A., Small D. et al. Clinical reproducibility of the Epworth sleepiness scale. *J. Clin. Sleep Med.* 2006; 2 (2): 170–174. DOI: 10.5664/jcsm.26512.
- Campbell A.J., Neill A.M., Scott D.A.R. Clinical Reproducibility of the Epworth sleepiness scale for patients with suspected sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2018; 14 (5): 791–795. DOI: 10.5664/jcsm.7108.
- Lipford M.C., Wahner-Roedler D.L., Welsh G.A. et al. Correlation of the Epworth sleepiness scale and sleep-disordered breathing in men and women. *J. Clin. Sleep Med.* 2019; 15 (1): 33–38. DOI: 10.5664/jcsm.7564.
- Ciarleglio C.M., Ryckman K., Servick S.V. et al. Genetic differences in human circadian clock genes among worldwide populations. *J. Biol. Rhythms*. 2008; 23 (4): 330–340. DOI: 10.1177/0748730408320284.
- Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br. J. Pharmacol.* 2018; 175 (16): 3190–3199. DOI: 10.1111/bph.14116.
- Pandi-Perumal S.R., Srinivasan V., Spence W., Cardinali D.P. Role of the melatonin system in the control of sleep: therapeutic implications. *CNS Drugs*. 2007; 21 (12): 995–1018. DOI: 10.2165/00023210-200721120-00004.
- Semenova N.V., Madaeva I.M., Bairova T.A. et al. Association of the melatonin circadian rhythms with clock 3111T/C gene polymorphism in Caucasian and Asian menopausal women with insomnia. *Chronobiol. Int.* 2019; 35 (8): 1066–1076. DOI: 10.1080/07420528.2018.1456447.
- Agorastos A., Nicolaides N.C., Bozikas V.P. et al. Multilevel interactions of stress and circadian system: implications for traumatic stress. *Front. Psychiatry*. 2020; 10: 1003. DOI: 10.3389/fpsy.2019.01003.
- Barnaś M., Maskey-Warzęchowska M., Bielicki P. et al. Diurnal and nocturnal serum melatonin concentrations after treatment with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2017; 127 (9): 589–596. DOI: 10.20452/pamw.4062.
- Hernandez C., Abreu J., Abreu P. et al. Nocturnal melatonin plasma levels in patients with OSAS: the effect of CPAP. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (3): 496–500. DOI: 10.1183/09031936.00051906.

Поступила: 03.02.21
Принята к печати: 09.04.21

References

- [Guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery on diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome]. *Pul'monologiya*. 2011; (4): 13–28. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/347> (in Russian).
- Petrosyan M.A., Tovmasyan N.T., Narimanyan M.Z. [Structural and functional heart parameters in patients with obstructive sleep apnea syndrome]. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (6): 698–703. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-698-703 (in Russian).
- Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med. Rev.* 2005; 9 (2): 131–140. DOI: 10.1016/j.smrv.2004.09.007.
- Nishimura A., Kasai T., Kikuno S. et al. Effect of sleep-disordered breathing on albuminuria in 273 patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Sleep Med.* 2018; 14 (3): 401–407. DOI: 10.5664/jcsm.6986.

5. Berry R.B., Budhiraja R., Gottlieb D.J. et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine. *J. Clin. Sleep Med.* 2012; 8 (5): 597–619. DOI: 10.5664/jcsm.2172.
6. Peppard P.E., Young T., Barnett J.H. et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177 (9): 1006–1014. DOI: 10.1093/aje/kws342.
7. Lévy P., Kohler M., McNicholas W.T. et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15015. DOI: 10.1038/nrdp.2015.15.
8. Brown R.E., Basheer R., McKenna J.T. et al. Control of sleep and wakefulness. *Physiol. Rev.* 2012; 92 (3): 1087–187. DOI: 10.1152/physrev.00032.2011.
9. Arushanyan E.B. [Epiphyseal hormone melatonin and neurological pathology]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2006; 14 (23): 1657–1664. Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Epifizarnyy_gormon_melatonin_i_nevrologicheskaya_patologiya/ (in Russian).
10. Bespyatykh A.Yu., Brodskiy V.Ya., Burlakova O.V. et al. [Melatonin: theory and practice]. Moscow: Medpractica-M; 2009 (in Russian).
11. Semenova N.V., Madaeva I.M., Bairova T.A. et al. Association of 311T/c polymorphism of the clock gene with circadian rhythm of melatonin in menopausal women with insomnia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018; 165 (3): 331–333. DOI: 10.1007/s10517-018-4162-2.
12. Sullivan C.E., Issa F.G., Berthoin-Jones M., Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981; 1 (8225): 862–865. DOI: 10.1016/S0140-6736(81)92140-1.
13. Patil S.P., Ayappa I.A., Caples S.M. et al. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J. Clin. Sleep Med.* 2019; 15 (2): 335–343. DOI: 10.5664/jcsm.7640.
14. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991; 14 (6): 540–545. DOI: 10.1093/sleep/14.6.540.
15. Uehli K., Mehta A.J., Miedinger D. et al. Sleep problems and work injuries: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2014; 18 (1): 61–73. DOI: 10.1016/j.smrv.2013.01.004.
16. Veasey S.C., Davis C.W., Fenik P. et al. Long-term intermittent hypoxia in mice: protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions. *Sleep.* 2004; 27 (2): 194–201. DOI: 10.1093/sleep/27.2.194.
17. Zhan G., Fenik P., Practico D. et al. Inducible nitric oxide synthase in long-term intermittent hypoxia: hypersomnolence and brain injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (12): 1414–1420. DOI: 10.1164/rccm.200411-1564OC.
18. Dusak A., Ursavas A., Hakyemez B. et al. Correlation between hippocampal volume and excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17 (9): 1198–1204. Available at: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/1198-1204.pdf>
19. Sforza E., Celle S., Saint-Martin M. et al. Hippocampus volume and subjective sleepiness in older people with sleep-disordered breathing: a preliminary report. *J. Sleep Res.* 2016; 25 (2): 190–193. DOI: 10.1111/jsr.12367.
20. Silva G.E., Vana K.D., Goodwin J.L. et al. Identification of patients with sleep disordered breathing: comparing the four-variable screening tool, STOP, STOP-Bang, and Epworth sleepiness scales. *J. Clin. Sleep Med.* 2011; 7 (5): 467–472. DOI: 10.5664/JCSM.1308.
21. Campbell A.J., Neill A.M., Scott D.A.R. Clinical reproducibility of the Epworth sleepiness scale score for patients with suspected sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2018; 14 (5): 791–795. DOI: 10.5664/jcsm.7108.
22. Omobomi O., Quan S.F. A requiem for the clinical use of the Epworth sleepiness scale. *J. Clin. Sleep Med.* 2018; 14 (5): 711–712. DOI: 10.5664/jcsm.7086.
23. Nguyen A.T.D., Baltzan M.A., Small D. et al. Clinical reproducibility of the Epworth sleepiness scale. *J. Clin. Sleep Med.* 2006; 2 (2): 170–174. DOI: 10.5664/jcsm.26512.
24. Campbell A.J., Neill A.M., Scott D.A.R. Clinical Reproducibility of the Epworth sleepiness scale for patients with suspected sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2018; 14 (5): 791–795. DOI: 10.5664/jcsm.7108.
25. Lipford M.C., Wahner-Roedler D.L., Welsh G.A. et al. Correlation of the Epworth sleepiness scale and sleep-disordered breathing in men and women. *J. Clin. Sleep Med.* 2019; 15 (1): 33–38. DOI: 10.5664/jcsm.7564.
26. Ciarleglio C.M., Ryckman K., Servick S.V. et al. Genetic differences in human circadian clock genes among worldwide populations. *J. Biol. Rhythms.* 2008; 23 (4): 330–340. DOI: 10.1177/0748730408320284.
27. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br. J. Pharmacol.* 2018; 175 (16): 3190–3199. DOI: 10.1111/bph.14116.
28. Pandi-Perumal S.R., Srinivasan V., Spence W., Cardinali D.P. Role of the melatonin system in the control of sleep: therapeutic implications. *CNS Drugs.* 2007; 21 (12): 995–1018. DOI: 10.2165/00023210-200721120-00004.
29. Semenova N.V., Madaeva I.M., Bairova T.A. et al. Association of the melatonin circadian rhythms with clock 311T/C gene polymorphism in Caucasian and Asian menopausal women with insomnia. *Chronobiol. Int.* 2019; 35 (8): 1066–1076. DOI: 10.1080/07420528.2018.1456447.
30. Agorastos A., Nicolaides N.C., Bozikas V.P. et al. Multilevel interactions of stress and circadian system: implications for traumatic stress. *Front. Psychiatry.* 2020; 10: 1003. DOI: 10.3389/fpsyt.2019.01003.
31. Barnaś M., Maskey-Warzęchowska M., Bielicki P. et al. Diurnal and nocturnal serum melatonin concentrations after treatment with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2017; 127 (9): 589–596. DOI: 10.20452/pamw.4062.
32. Hernandez C., Abreu J., Abreu P. et al. Nocturnal melatonin plasma levels in patients with OSAS: the effect of CPAP. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (3): 496–500. DOI: 10.1183/09031936.00051906.

Received: February 03, 2021

Accepted for publication: April 09, 2021

Информация об авторах / Author Information

Мадаева Ирина Михайловна — д. м. н., врач-сомнолог, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией сомнологии и нейрофизиологии, руководитель Иркутского сомнологического центра Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (914) 881-41-01; e-mail: nightchild@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>)

Irina M. Madaeva, Doctor of Medicine, Somnologist, Chief Researcher, Head of Somnology and Neurophysiology Laboratory, Head of Irkutsk Somnological Center, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (914) 881-41-01; e-mail: nightchild@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>)

Курашова Надежда Александровна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (902) 514-30-28; e-mail: nakurashova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8591-8619>)

Nadezhda A. Kurashova, Doctor of Biology, Leading Researcher, Laboratory of Pathophysiology, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (902) 514-30-28; e-mail: nakurashova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8591-8619>)

Семенова Наталья Викторовна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (902) 767-67-44; e-mail: natkor_84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>)

Natalya V. Semenova, Doctor of Biology, Leading Researcher, Laboratory of Pathophysiology, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (902) 767-67-44; e-mail: natkor_84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>)

Ухинов Эрдэм Баяндаалаевич — врач-невролог, нейрофизиолог, эпилептолог, младший научный сотрудник лаборатории сомнологии и ней-

рофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (924) 456-17-01; e-mail: erdic@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6931-3879>)

Erdem B. Ukhinov, Neurologist, Neurophysiologist, Epileptologist, Junior Researcher, Laboratory of Somnology and Neurophysiology, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (924) 456-17-01; e-mail: erdic@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6931-3879>)

Бердина Ольга Николаевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории сомнологии и нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (914) 4917-24-12; e-mail: goodnight_84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>)

Olga N. Berdina, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Somnology and Neurophysiology, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (914) 4917-24-12; e-mail: goodnight_84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>)

Байрова Татьяна Ананьевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (902) 576-15-06; e-mail: tbairova38@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>)

Tatyana A. Bairova, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Personalized Medicine, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (902) 576-15-06; e-mail: tbairova38@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>)

Бельских Алексей Владимирович — к. х. н., инженер лаборатории персонализированной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (914) 890-02-32; e-mail: alex590750@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3678-7274>)

Alexey V. Bel'skikh, Candidate of Chemistry, Personalized Medicine Laboratory Engineer, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (914) 890-02-32; e-mail: alex590750@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3678-7274>)

Колесникова Любовь Ильинична — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (395) 220-76-36; e-mail: kolesnikova20121@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>)

Lyubov I. Kolesnikova, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Scientific Director, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (395) 220-76-36; e-mail: kolesnikova20121@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>)

Колесников Сергей Иванович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (395) 220-76-36; e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>)

Sergey I. Kolesnikov, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (395) 220-76-36; e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>)

Участие авторов

Мадаева И.М. — методология исследования, организация диагностических и лечебных мероприятий, разработка дизайна, гипотезы и написание статьи

Курашова Н.А. — сбор и обработка полученной информации, ведение базы данных, пробоподготовка, проведение статистического анализа

Семенова Н.В. — анализ и интерпретация полученной информации, редактирование

Ухинов Э.Б. — ведение пациентов с СОАС, проведение полисомнографических исследований и контроль СРАР-терапии

Бердина О.Н. — ведение пациентов с СОАС, проведение полисомнографических исследований и контроль СРАР-терапии

Байрова Т.А. — анализ результатов исследования сывороточного мелатонина

Бельских А.В. — проведение исследования мелатонина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Колесникова Л.И. — окончательное утверждение рукописи

Колесников С.И. — редактирование статьи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Madaeva I.M. — research methodology, organization of diagnostic and therapeutic visits, development of the design, hypothesis, and writing the article

Kurashova N.A. — collection and processing of the data, database maintenance, sample preparation, statistical analysis

Semenova N.V. — analysis and interpretation of the data, editing

Ukhinov E.B. — management of patients with OSAS, polysomnography, and monitoring of the CPAP therapy

Berdina O.N. — management of the patients with OSAS, conducting polysomnography, and monitoring of the CPAP therapy

Bairova T.A. — analysis of the serum melatonin values

Bel'skikh A.V. — conducting the HPLC analysis for melatonin

Kolesnikova L.I. — final approval of the manuscript.

Kolesnikov S.I. — editing the article

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Новая форма доставки препарата бенрализумаб (автоинжектор в виде шприц-ручки) в клинической практике врача при терапии эозинофильной тяжелой бронхиальной астмы: заключение Совета экспертов

С.Н.Авдеев¹ , А.В.Емельянов², О.М.Курбачева³, И.М.Марусенко⁴, П.И.Новиков¹, О.А.Ризаханова², Л.В.Шульженко^{5,6}

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 образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, пр. Ленина, 33

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края: 350086, Россия, Краснодар, ул. Первого Мая, 167

Резюме

Появление новых форм введения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), таких как автоинжектор в форме шприц-ручки, может оказать положительное влияние на процесс организации терапии пациентов с эозинофильным фенотипом тяжелой бронхиальной астмы (ТБА), нуждающихся в биологической терапии. **Целью** работы явилось определение места новой формы доставки препарата бенрализумаб (автоинжектор в форме шприц-ручки) в клинической практике врача при терапии эозинофильной ТБА. **Результаты.** В рамках Совета экспертов рассмотрены данные последних клинических исследований и реальной практики по применению ГИБП в форме автоинжектора. По итогам обсуждения экспертами вопросов безопасности и эффективности данной формы доставки сделан вывод о том, что в рамках терапии ГИБП эозинофильной ТБА рекомендуется рассмотреть возможность перевода больных на самостоятельное введение препаратов ГИБП в форме автоинжектора в домашних условиях. Такая тактика терапии особенно актуальна в условиях существующей эпидемиологической обстановки, т. к. позволит не только снизить риски инфицирования пациентов в сравнении с получением плановой медицинской помощи в стационарных или амбулаторных условиях, но и будет способствовать снижению нагрузки на медицинский персонал. **Заключение.** Практика перевода пациентов с эозинофильной ТБА на самостоятельное введение ГИБП в форме автоинжектора (шприц-ручки) может положительно сказаться на приверженности биологической терапии и качестве жизни пациентов.

Ключевые слова: тяжелая эозинофильная бронхиальная астма, генно-инженерные биологические препараты, автоинжектор, бенрализумаб.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. При подготовке статьи авторы не получали специального финансирования или спонсорской поддержки.

Благодарности. Совет экспертов проведен при поддержке Общества с ограниченной ответственностью «АстраЗенека Фармасьютикалз». В написании настоящей статьи представители Общества с ограниченной ответственностью «АстраЗенека Фармасьютикалз» не принимали участия, не несут ответственности за содержание статьи и любые возможные, относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение Общества с ограниченной ответственностью «АстраЗенека Фармасьютикалз» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Емельянов А.В., Курбачева О.М., Марусенко И.М., Новиков П.И., Ризаханова О.А., Шульженко Л.В. Новая форма доставки препарата бенрализумаб (автоинжектор в виде шприц-ручки) в клинической практике врача при терапии эозинофильной тяжелой бронхиальной астмы: заключение Совета экспертов. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 776–781. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-776-781

A new delivery device for benralizumab (autoinjector, pen-injector device) in the clinical practice of treating severe eosinophilic asthma: Conclusion of the Expert Council

Sergey N. Avdeev¹ , Alexandr V. Emelyanov², Oksana M. Kurbacheva³, Irina M. Marusenko⁴, Pavel I. Novikov¹, Olga A. Rizakhanova², Larisa V. Shul'zhenko^{5,6}

- ¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia
- ² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russia
- ³ National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical and Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, build. 2, Moscow, 115478, Russia
- ⁴ Federal Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Petrozavodsk State University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Lenina 33, Petrozavodsk, 185910, Republic of Karelia, Russia
- ⁵ Federal Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Kuban State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation: ul. Sedina 4, Krasnodar, 350065, Russia
- ⁶ Federal Budgetary Healthcare Institution “Research Institute – Regional Hospital No.1. Named after S.V.Ochapovskiy”: ul. Pervogo Maya 167, Krasnodar, 360086, Russia

Abstract

The emergence of new means of administering genetically-engineered biological drugs, such as an autoinjector (pen injector device), can positively affect the organizational aspects of treating patients with severe eosinophilic asthma (SA) who need biological therapy. **The aim.** To determine the place of a new delivery device for benralizumab (autoinjector, pen injector device) in the clinical practice of treating eosinophilic SA. **Results.** The expert council considered the results of the latest clinical studies and real practice data on the use of genetically-engineered biological drugs in the form of an autoinjector. The experts discussed the safety and efficacy of this delivery device and recommended considering the possibility of switching eosinophilic SA patients to self-administration of genetically-engineered biological drugs (autoinjector form) at home. This treatment tactic is especially relevant in the current epidemiological situation since it will reduce the risks of infection compared to planned medical care in inpatient or outpatient treatment settings and reduce the burden for healthcare workers. **Conclusion.** The practice of switching eosinophilic SA patients to self-administration of biologics in the form of an autoinjector (pen injector device) can improve the adherence to biological therapy and quality of life of this group of patients.

Key words: severe eosinophilic asthma, genetically-engineered biological drugs, autoinjector, benralizumab.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The authors did not receive any special funding or sponsorship for the preparation of this article.

Acknowledgments. The Expert Council was held with the support of AstraZeneca Pharmaceuticals LLC. The representatives of AstraZeneca Pharmaceuticals LLC did not participate in the writing of this article, are not responsible for the content of the article and any possible financial or other agreements with any third parties related to this article. The opinion of AstraZeneca Pharmaceuticals LLC may differ from the opinion of the authors of the article and the editorial board.

For citation: Avdeev S.N., Emelyanov A.V., Kurbacheva O.M., Marusenko I.M., Novikov P.I., Rizakhanova O.A., Shulzhenko L.V. A new delivery device for benralizumab (autoinjector, pen-injector device) in the clinical practice of treating severe eosinophilic asthma: Conclusion of the Expert Council. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 776–781 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-776-781

Бронхиальная астма (БА) представляет собой одно из самых распространенных заболеваний системы органов дыхания, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей с развитием вариабельной обструкции. В мире БА страдают примерно 360 млн человек всех возрастных групп, при этом ежегодно регистрируются 250 тыс. летальных исходов [1]. У 5–10 % пациентов с БА определяется тяжелая форма заболевания с частыми обострениями, рефрактерная к традиционной терапии.

У больных тяжелой БА (ТБА) отмечаются частые обострения, при которых необходима госпитализация, низкое качество жизни; они вынуждены внепланово обращаться к врачу за неотложной медицинской помощью. Именно ТБА поглощает 50 % всех экономических затрат, предназначенных на заболевание в целом [2]. Новейшим перспективным направлением при лечении ТБА является применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — моноклональных антител против ключевых патогенетических факторов воспаления [1].

За последние 20 лет в использовании ГИБП при терапии ТБА произошел прорыв — на сегодняшний день в Российской Федерации для лечения ТБА зарегистрированы иммунобиологические препараты нескольких классов — антитела, связывающие иммуноглобулин Е, антагонисты интерлейкина (IL)-5 и его рецептора, а также антитела к рецепторам IL-4 и -13.

По результатам рандомизированных клинических исследований с применением указанных ГИБП продемонстрирована их высокая эффективность у больных ТБА с Т2-эндотипом, к которому относится эозинофильное воспаление дыхательных путей [3]. Однако несмотря на высокую эффективность ГИБП при ТБА, организация лечения пациентов данной группы значительно затруднена, т. к. при введении раствора внутривенно / подкожно либо препаратов при помощи предварительно заполненного шприца требуется активная вовлеченность медицинского персонала.

На процесс организации лечения пациентов с эозинофильной ТБА, нуждающихся в биологической терапии, положительное влияние может оказать появление новых форм введения ГИБП. При этом важно изучить особенности их применения в клинической практике при терапии эозинофильной ТБА и определить место новой формы доставки препарата бенрализумаб — автоинжектора в виде шприц-ручки.

В Российской Федерации ГИБП в форме автоинжектора достаточно широко применяются в ревматологии, при этом благодаря накопленному многолетнему опыту продемонстрированы преимущества этой формы доставки лекарственных средств со стороны как врача, так и пациента.

ГИБП в форме автоинжектора (шприц-ручки) в сравнении с предварительно заполненным шприцем обладает следующими преимуществами:

- требуется меньшее число манипуляций;
- отмечаются максимальные возможности контроля над корректностью выполнения инъекции препарата за счет функции автоматического введения;
- благодаря конструктивным особенностям устройства в виде скрытой иглы автоинжектора у пациента перед выполнением инъекции снижается уровень тревожности [4–6].

Описанные преимущества позволяют использовать данную форму доставки препарата в домашних условиях без госпитализации пациентов.

Необходимо учитывать, что при переводе пациентов на использование автоинжектора в форме шприц-ручки в домашних условиях лечащему врачу необходимо дополнительно обучать пациента самостоятельному выполнению инъекций и в дальнейшем осуществлять контроль над корректностью проведения манипуляций. Порядок обучения пациента применению ГИБП в форме автоинжектора (шприц-ручки) зависит от инструкции по медицинскому применению препарата, конструктивных особенностей автоинжектора и самого пациента. Для эффективного применения автоинжектора при 1-м введении препарата лечащему врачу важно подробно обсудить все особенности применения ГИБП с пациентом. Совет экспертов пришел к консенсусу о том, что существующая практика позволяет рекомендовать следующий порядок перевода пациентов на самостоятельное введение ГИБП в форме автоинжектора (шприц-ручки):

- после 1–2 введений препарата медицинским работником пациент осуществляет 1–2 введения самостоятельно, но под непосредственным контролем медицинского персонала;
- при последующих инъекциях пациент осуществляет введение самостоятельно в домашних условиях;
- для контроля эффективности терапии пациенту, осуществляющему самостоятельное введение ГИБП, необходимо по крайней мере 1 раз в 3 мес. посещать лечащего врача.

Указанный порядок перевода пациентов на самостоятельное введение препарата рекомендуется для всех терапевтических областей, в которых может применяться ГИБП в форме автоинжектора.

Учитывая такие особенности регионов Российской Федерации, как значительные расстояния между населенными пунктами, ограниченное число медицинских организаций, в которых проводится терапия ГИБП, при самостоятельном введении ГИБП пациентам предоставляется больше преимуществ, поскольку отпадает потребность посещения конкретного медицинского учреждения только из-за необходимости госпитализации для очередной инъекции препарата в рамках назначенной терапии. Кроме того, применение автоинжектора в домашних условиях актуально для маломобильных пациентов, не имеющих возможности регулярно посещать медицинскую организацию.

Важно отметить, что при самостоятельном введении препарата в домашних условиях пациент может быть обеспечен ГИБП в рамках льготного лекарственного обеспечения на срок 1–6 мес., при этом длительный курс лечения способствует т. н. «выживаемости» терапии назначенным ГИБП.

Благодаря преимуществам биологической терапии в форме автоинжектора (шприц-ручки) отмечается снижение не только нагрузки на медицинский персонал, но и ассоциированных с терапией ГИБП затрат системы здравоохранения.

В Российской Федерации для терапии пациентов с эозинофильным фенотипом ТБА с использованием автоинжектора (шприц-ручки) доступен препарат бенрализумаб (международное непатентованное наименование (МНН))¹. Бенрализумаб — это анти-эозинофильное гуманизированное афукозилированное моноклональное антитело, связывающееся с α -субъединицей рецептора к человеческому IL-5 (IL-5R α). При введении препарата запускается процесс активного апоптоза эозинофилов посредством антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности² [7, 8]. Бенрализумаб показан в качестве дополнительной поддерживающей терапии ТБА у больных с эозинофильным фенотипом². При поддерживающей терапии бенрализумабом показана его эффективность в отношении улучшения контроля над заболеванием, снижения ежегодной частоты обострений и использования системных глюкокортикостероидов, улучшения функций внешнего дыхания и повышения качества жизни пациентов данной группы [9–12]. Стоит отметить, что введение препарата до 2021 г. осуществлялось путем подкожных инъекций медицинским работником в условиях медицинского учреждения с помощью предварительно заполненного шприца, а форма введения в виде автоинжектора (шприц-ручки) стала доступной лишь в 2021 г.¹

Функциональность, надежность и эффективность использования препарата бенрализумаб в форме автоинжектора (шприц-ручки) в домашних условиях у взрослых пациентов изучена при проведении открытого международного многоцентрового исследования GRECO ($n = 121$; 64 % — женщины; средний возраст — 48,5 года) [13], протоколом которого предусматривалось введение препарата каждые 4 нед. Первые 3 инъекции (0-я, 4-я и 8-я недели) выполнялись в условиях медицинского учреждения — 1-я инъекция выполнялась врачом (0-я неделя), 2-я — по выбору — либо врачом, либо пациентом / лицом, ухаживающим за пациентом (4-я неделя); 3-я инъекция — самостоятельно пациентом либо лицом, ухаживающим за пациентом (8-я неделя). Следующие 2 инъекции (12-я и 16-я недели) выполнялись в домашних условиях пациентом либо лицом, ухаживающим за пациентом. Продолжительность исследования составила 30 нед. [13].

¹ Регистрационное удостоверение лекарственного препарата Фазенра (шприц-ручка). ЛП-005492 от 25.04.19. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5125fab6-1d40-4172-9f2c-cc5db2f71630&t=

² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра (раствор для подкожного введения). Регистрационное удостоверение ЛП-005492 от 25.04.19. Доступно на: https://medi.ru/instrukciya/fazenra_15838/

За время исследования использовано 595 автоинжекторов. На 12-й и 16-й неделях самостоятельные инъекции в домашних условиях успешно выполнены 113 (97,4 %) (95%-ный ДИ – 92,63–99,46) и 112 (96,6 %) (95%-ный ДИ – 91,41–99,05) пациентами соответственно, обе инъекции в домашних условиях успешно выполнили 108 (93,1 %) из них (95%-ный ДИ – 86,86–96,98). Неудачно выполнены 10 (1,7 %) инъекций – 8 (1,3 %) – из-за неправильного применения, 1 (0,2 %) – по неустановленной причине, в 1 (0,2 %) случае причиной неудачи явился производственный брак автоинжектора. Эффективность терапии, оцененная при помощи теста по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* – ACQ-6), и фармакокинетические свойства были сопоставимы с таковыми, полученными по данным более ранних исследований применения бенрализумаба в форме предварительно заполненного шприца. Нежелательных явлений, отличающихся от зафиксированных ранее по данным клинических исследований, не установлено [13].

По данным многоцентрового рандомизированного открытого исследования I фазы в параллельных группах AMES показано, что фармакокинетические параметры бенрализумаба в форме автоинжектора (шприц-ручки) сопоставимы с таковыми при применении предварительно заполненного шприца. При этом бенрализумаб в форме автоинжектора (шприц-ручки) хорошо переносился, отмечена также его низкая иммуногенность, что согласуется с данными предыдущих исследований [14].

Учитывая результаты исследований GRECO и AMES, экспертами сделано заключение о том, что бенрализумаб в форме автоинжектора является функциональным, надежным и эффективным лекарственным препаратом, который может применяться как в медицинском учреждении, так и в домашних условиях для самостоятельного введения пациентами.

Заключение

Для лечения ТБА эозинофильного фенотипа в Российской Федерации зарегистрирован ГИБП бенрализумаб (МНН) в форме автоинжектора (шприц-ручки). С учетом текущей эпидемиологической обстановки рекомендуется рассмотреть возможность перевода пациентов с эозинофильным фенотипом ТБА на самостоятельное введение в домашних условиях препаратов ГИБП (бенрализумаб) в форме автоинжектора. При этом следует ожидать снижение нагрузки на медицинский персонал, затрат системы здравоохранения, риска инфицирования пациентов по сравнению с таковым при получении плановой медицинской помощи в условиях стационара или амбулатории.

Решение о возможности перевода пациента с эозинофильным фенотипом ТБА на самостоятельное введение препарата бенрализумаб в форме автоинжектора (шприц-ручки) в домашних условиях должен принимать лечащий врач после обучения пациента технике подкожной инъекции, однако не ранее 4-й инъекции.

Для контроля эффективности терапии пациенту, осуществляющему самостоятельное введение ГИБП,

необходимо по крайней мере 1 раз в 3 мес. посещать лечащего врача. При переводе пациента с эозинофильным фенотипом ТБА на самостоятельное введение препарата в форме автоинжектора (шприц-ручки) следует ожидать повышения доступности лечения, качества жизни и его приверженности терапии.

Литература

1. Авдеев С.Н., Ненасева Н.М., Жуденков К.В. и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 341–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358.
2. Ненасева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 30–38. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.11.30-38.
3. Ненасева Н.М., Курбачева О.М., Авдеев С.Н. и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 227–244. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244.
4. van den Bemt B.J.F., Gettings L., Domańska B. et al. A portfolio of biologic self-injection devices in rheumatology: how patient involvement in device design can improve treatment experience. *Drug Deliv*. 2019; 26 (1): 384–392. DOI: 10.1080/10717544.2019.1587043.
5. Cross M.J., March L.M., Lapsley H.M. et al. Patient self-efficacy and health locus of control: relationships with health status and arthritis-related expenditure. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45 (1): 92–96. DOI: 10.1093/rheumatology/kei114.
6. Keininger D., Coteur G. Assessment of self-injection experience in patients with rheumatoid arthritis: psychometric validation of the Self-Injection Assessment Questionnaire (SIAQ). *Health Qual. Life Outcomes*. 2011; 9: 2. DOI: 10.1186/1477-7525-9-2.
7. Pham T.H., Damera G., Newbold P., Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir. Med.* 2016; 111: 21–29. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.01.003.
8. Kolbeck R., Kozhich A., Koike M. et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell mediated cytotoxicity function. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (6): 1344–1353.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.04.004.
9. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
10. Goldman M., Hirsch I., Zangrilli J.G. et al. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Curr. Med. Res. Opin.* 2017; 33 (9): 1605–1613. DOI: 10.1080/03007995.2017.1347091.
11. Nair P., Wenzel S., Rabe K.F. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (25): 2448–2458. DOI: 10.1056/NEJMoa1703501.
12. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
13. Ferguson G.T., Cole J., Aurivillius M. et al. Single-use autoinjector functionality and reliability for at-home administration of benralizumab for patients with severe asthma: GRECO trial results. *J. Asthma Allergy*. 2019; 12: 363–373. DOI: 10.2147/JAA.S224266.
14. Martin U.J., Fuhr R., Forte P. et al. Comparison of autoinjector with accessorized prefilled syringe for benralizumab pharmacokinetic exposure: AMES trial results. *J. Asthma*. 2019; 58 (1): 93–101. DOI: 10.1080/02770903.2019.1663428.

Поступила: 16.10.21
Принята к печати: 26.11.21

References

1. Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudnikov K.V. et al. [Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (3): 341–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358 (in Russian).
2. Nenasheva N.M. [Biological therapy of asthma: present and future]. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 30–38. DOI:10.26442/2075-1753_2016.11.30-38 (in Russian).
3. Nenasheva N.M., Kurbacheva O.M., Avdeev S.N. et al. [Practical recommendations for choosing an immunobiological preparation for the treatment of severe bronchial asthma of T2-endotype]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (2): 227–244. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244 (in Russian).
4. van den Bemt B.J.F., Gettings L., Domańska B. et al. A portfolio of biologic self-injection devices in rheumatology: how patient involvement in device design can improve treatment experience. *Drug Deliv*. 2019; 26 (1): 384–392. DOI: 10.1080/10717544.2019.1587043.
5. Cross M.J., March L.M., Lapsley H.M. et al. Patient self-efficacy and health locus of control: relationships with health status and arthritis-related expenditure. *Rheumatology* (Oxford). 2006; 45 (1): 92–96. DOI: 10.1093/rheumatology/kei114.
6. Keininger D., Coteur G. Assessment of self-injection experience in patients with rheumatoid arthritis: psychometric validation of the Self-Injection Assessment Questionnaire (SIAQ). *Health Qual. Life Outcomes*. 2011; 9: 2. DOI: 10.1186/1477-7525-9-2.
7. Pham T.H., Damera G., Newbold P., Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir. Med.* 2016; 111: 21–29. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.01.003.
8. Kolbeck R., Kozhich A., Koike M. et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell mediated cytotoxicity function. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (6): 1344–1353.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.04.004.
9. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
10. Goldman M., Hirsch I., Zangrilli J.G. et al. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Curr. Med. Res. Opin.* 2017; 33 (9): 1605–1613. DOI: 10.1080/03007795.2017.1347091.
11. Nair P., Wenzel S., Rabe K.F. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (25): 2448–2458. DOI: 10.1056/NEJMoA1703501.
12. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chaney P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
13. Ferguson G.T., Cole J., Aurivillius M. et al. Single-use autoinjector functionality and reliability for at-home administration of benralizumab for patients with severe asthma: GRECO trial results. *J. Asthma Allergy*. 2019; 12: 363–373. DOI: 10.2147/JAA.S224266.
14. Martin U.J., Fuhr R., Forte P. et al. Comparison of autoinjector with accesorized prefilled syringe for benralizumab pharmacokinetic exposure: AMES trial results. *J. Asthma*. 2019; 58 (1): 93–101. DOI: 10.1080/02770903.2019.1663428.

Received: October 16, 2021

Accepted for publication: November 26, 2021

Информация об авторах / Author Information

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University); Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Емельянов Александр Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

Alexandr V. Emelyanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

Курбачева Оксана Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы № 5 Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 618-24-60; e-mail: kurbacheva@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3250-0694>)

Oksana M. Kurbacheva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Bronchial Asthma No.5, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; tel.: (499) 618-24-60; e-mail: kurbacheva@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3250-0694>)

Марусенко Ирина Михайловна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образо-

вательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, главный внештатный ревматолог Министерства здравоохранения Республики Карелия; тел.: (8142) 77-31-78; e-mail: imarusenko@yandex.ru

Irina M. Marusenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Therapy, Federal Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Petrozavodsk State University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Chief Freelance Rheumatologist, Healthcare Ministry of Republic of Karelia; tel.: (8142) 77-31-78; e-mail: imarusenko@yandex.ru

Новиков Павел Игоревич — к. м. н., заведующий ревматологическим отделением Университетской клинической больницы № 3 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 450-88-89; e-mail: novikov-pavel@mail.ru

Pavel I. Novikov, Candidate of Medicine, Head of Rheumatology Department, University Clinical Hospital Three, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University); tel.: (499) 450-88-89; e-mail: novikov-pavel@mail.ru

Ризакханова Ольга Александровна — к. м. н., доцент кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 303-50-00; e-mail: Olga.Rizakhanova@szgmu.ru

Olga A. Rizakhanova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Public Health, Economics and Healthcare Management, North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 303-50-00; e-mail: Olga.Rizakhanova@szgmu.ru

Шульженко Лариса Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пульмонологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделением пульмонологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения

«Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, главный внештатный пульмонолог Южного федерального округа и Краснодарского края; тел.: (862) 252-73-93; e-mail: larisa_shulzhenko@mail.ru

Larisa V. Shul'zhenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Federal Bud-

getary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University", Healthcare Ministry of Russian Federation, Head of the Department of Pulmonology, Federal Budgetary Healthcare Institution "Research Institute – Regional Hospital No.1. Named after S.V.Ochapovskiy", Chief Freelance Pulmonologist of the Southern Federal District and Krasnodar Territory; tel.: (862) 252-73-93; e-mail: larisa_shulzhenko@mail.ru

Участие авторов

Авдеев С.Н. – редактирование

Емельянов А.В., Курбачева О.М., Марусенко И.М., Новиков П.И., Ризакханова О.А., Шульженко Л.В. – сбор и обработка материала, написание текста

Все авторы внесли существенный вклад при подготовке статьи, прочитали и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Avdeev S.N. – editing

Emelyanov A.V., Kurbacheva O.M., Marusenko I.M., Novikov P.I., Rizakhanova O.A., Shulzhenko L.V. – collection and processing of the material, writing the article

All authors made a significant contribution to composing the article. The authors read and approved the final version of this article before publishing.

Достижения в области пульмонологии и основные направления дальнейшего совершенствования медицинской помощи населению Российской Федерации

Т.Н.Биличенко, А.А.Шутов

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

Резюме

Развитие пульмонологии в России неразрывно связано с целенаправленной творческой деятельностью Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА) и его научной школы. **Целью** аналитического обзора явилась оценка роли и вклада научных исследований коллектива ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА в повышение качества пульмонологической помощи (ПП) населению Российской Федерации. **Материал и методы.** Проанализированы данные медицинской статистики Министерства здравоохранения Российской Федерации о заболеваемости и смертности населения по причине болезней органов дыхания (БОД) в 2004–2018 гг. Изучены публикации о научных исследованиях, проведенных с участием сотрудников ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА (2005–2020). **Результаты.** В течение 30 лет в России с участием коллектива ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА успешно решалась государственная задача создания системы организации ПП населению Российской Федерации. Благодаря внедрению современных инновационных подходов к методам диагностики, лечения и профилактики БОД и обучению врачей первичного звена здравоохранения качество медицинской помощи повысилось до уровня мировых стандартов. В 2004–2018 гг. зарегистрировано снижение смертности населения от БОД на 35,6 %. В период пандемии новой коронавирусной инфекции применение достижений пульмонологии в клинической практике способствовало снижению частоты летальных исходов при COVID-19. **Заключение.** В настоящее время сохраняются лидирующие позиции ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА в области фундаментальных научных исследований, инновационных методов диагностики и лечения БОД, образовательной деятельности и подготовки специалистов пульмонологического профиля.

Ключевые слова: пульмонология, диагностика, лечение, профилактика, болезни органов дыхания.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

Для цитирования: Биличенко Т.Н., Шутов А.А. Достижения в области пульмонологии и основные направления дальнейшего совершенствования медицинской помощи населению Российской Федерации. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 782–791. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-782-791

The achievements of pulmonology and the main directions of further improvement of medical care in the Russian Federation

Tatiana N. Bilichenko, Alexey A. Shutov

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

The development of pulmonology in Russia is linked with the creative activity of the Scientific Research Institute of Pulmonology of the Federal Medico-Biological Agency (Research Institute of Pulmonology of the FMBA) and its scientific school. **The aim** of the analytical review was to assess the role and contribution of the research team of the Research Institute of Pulmonology in improving the quality of medical care to the population of Russia. **Methods.** The data of medical statistics of the Ministry of Health of the Russian Federation on morbidity and mortality of the population due to respiratory diseases (RD) from 2004 – 2018 are analyzed. The publications on scientific research conducted with the participation of employees of the Research Institute of Pulmonology for the period from 2005 to 2020 were studied. **Results.** Over the past 30 years in Russia, with the participation of the staff of the Research Institute of Pulmonology, the state task of creating a system for organizing medical care for the population with RD has been successfully solved. The study and implementation of modern innovative approaches in the diagnosis, treatment and prevention of RD, the training of primary care physicians allowed to improve the quality of medical care to patients to the level of world standards. For the period from 2004 – 2018 the mortality of the population from RD 35.6% decrease was registered. During the pandemic of a new coronavirus infection, the use of pulmonology achievements in clinical practice contributed to a decrease in the frequency of deaths in people with COVID-19. **Conclusion.** Currently, the Research Institute of Pulmonology of the FMBA of Russia retains a leading position in the country in the field of fundamental scientific research, innovative methods of diagnosis and treatment of RD, educational activities and training of specialists in the field of pulmonology.

Key words: pulmonology, diagnostics, treatment, prevention, respiratory diseases.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study did not have sponsorship.

For citation: Bilichenko T.N., Shutov A.A. The achievements of pulmonology and the main directions of further improvement of medical care in the Russian Federation. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 782–791 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-782-791

Становление Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА) неразрывно связано с развитием здравоохранения Российской Федерации. В настоящее время учреждение сохраняет позиции лидера в области респираторной медицины и объединяет усилия пульмонологов, направленные на повышение качества медицинской помощи в области пульмонологии.

Институт пульмонологии создан в 1990 г. на базе 57-й городской клинической больницы (Москва) (в настоящее время — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»). На начальном этапе создания институт входил в состав Российского исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова, а в 1991 г. преобразован в самостоятельное учреждение при Министерстве здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России). Официальным документом о создании Научно-исследовательского института пульмонологии явился Приказ Министерства здравоохранения РСФСР № 150 от 04.09.91. В 2008 г. НИИ пульмонологии вошел в структуру Федерального медико-биологического агентства (ФМБА). Основной тематикой исследовательской деятельности ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА является изучение влияния и профилактики воздействия неблагоприятных факторов среды обитания на органы дыхания человека.

Организация и становление ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА происходило под непосредственным руководством академика Российской академии наук (РАН) А.Г.Чучалина (рис. 1), благодаря которому процесс проведения исследований приведен к уровню мировых стандартов.

Целью аналитического обзора явилась оценка роли и вклада научных исследований коллектива ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА в повышение качества медицинской помощи, в частности, пульмонологической.

Материалы и методы

Проведен анализ динамики показателей заболеваемости и смертности населения по причине болезней органов дыхания (БОД) в 2004–2018 гг. по данным официальных сборников медицинской статистики Минздрава России «Заболеваемость всего населения России» и «Медико-демографические показатели Российской Федерации». Изучены публикации о научных исследованиях, проведенных с участием сотрудников ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА в 2005–2020 гг.

Результаты и обсуждение

За последние 30 лет специалистами ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА и его научной школы успешно решалась государственная задача создания систе-



Рис. 1. Доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук А.Г.Чучалин

Figure 1. Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences

мы организации пульмонологической помощи (ПП). Благодаря модернизации первичной, специализированной и высокотехнологичной ПП качество медицинской помощи пациентам с БОД достигло уровня мировых стандартов. Усилиями отечественной клинической фармакологии в области пульмонологии для пациентов с БОД разработаны и исследованы отечественные лекарственные средства, создана система восстановительного лечения и реабилитации, изучаются и внедряются методы профилактики респираторных инфекций.

Инициатива создания современной научной школы пульмонологии принадлежит академику РАН А.Г.Чучалину, заслуги которого высоко оценены Правительством РФ. А.Г.Чучалин является кавалером орденов «За заслуги перед Отечеством» IV и III степени, лауреатом государственных премий, награжден золотой медалью «Учитель года» и другими наградами; создал и воспитал более 40 докторов медицинских наук и 100 кандидатов медицинских наук. В настоящее время ученики А.Г.Чучалина вносят немалый научный вклад в разработку ведущих направлений респираторной медицины по всей России и обучают молодые научные кадры. ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА стал признанным российским и международным лидером в разработке и внедрении инновационных методов диагностики и лечения БОД.

В настоящее время главным внештатным пульмонологом Минздрава России является ученик А.Г.Чучалина член-корр. РАН С.Н.Авдеев — руководитель



Рис. 2. А.Г.Чучалин с сотрудниками Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства (Москва)

Figure 2. Alexander G. Chuchalin with the staff of the Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow)

клинического отдела ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, сотрудники которого занимаются изучением и внедрением в практику новых методов диагностики, лечения и профилактики БОД.

Заместителем директора ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА по научной и инновационной работе является профессор РАН К.А.Зыков, имеющий большой опыт исследований в области клинической фармакологии.

С первых лет организации НИИ пульмонологии в сотрудничестве с другими научно-исследовательскими учреждениями продолжают свою творческую научную деятельность доктор медицинских наук А.Л.Черняев, М.В.Самсонова, Т.Н.Биличенко, О.С.Васильева, С.К.Соодаева, А.В.Аверьянов, Г.Л.Осипова, Г.Ю.Бабаджанова, Г.В.Неклюдова; кандидаты медицинских наук А.В.Черняк, Е.Л.Амелина, Ж.К.Науменко, В.А.Красовский, В.В.Осипова и другие (рис. 2).

Под эгидой Российского респираторного общества (РРО) во главе с академиком РАН А.Г.Чучалиным пульмонологи объединены для достижения общей цели — повышения качества ПП. Благодаря активному сотрудничеству с главными специалистами федеральных округов внедрение в практику современных научных разработок в области пульмонологии происходит в короткие сроки, региональные достижения постоянно обсуждаются. При участии сотрудников ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА ежегодно публикуются более 80 научных статей в России

и за рубежом, регулярно обновляются методические и клинические рекомендации, выпускаются монографии, учебные пособия, готовятся национальные конгрессы, образовательные программы, лекции, доклады, семинары для врачей. На заседаниях РРО и страницах журнала «Пульмонология» экспертами широко обсуждаются современные достижения в области респираторной медицины.

В настоящее время в России эффективно реализуется порядок оказания ПП, внедряются стандарты медицинской помощи и клинические рекомендации по основным нозологическим формам БОД. Появление в России первого Национального консенсуса по бронхиальной астме (БА) (1992) также связано с инициативами ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА и академика РАН А.Г.Чучалина, который в качестве эксперта Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) способствовал внедрению русскоязычной версии Глобальной инициативы по бронхиальной астме (БА) (*Global Initiative for Asthma — GINA*) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (Глобальная инициатива по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ — *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*).

В настоящее время практика применения достижений мировой медицинской науки в России уже стала традицией, а обмен информацией о достижениях российской пульмонологии в рамках международных конгрессов — ежегодным.

Созидательная деятельность российских пульмонологов и сотрудников ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА способствовала улучшению диагностики, повышению качества медицинской помощи и снижению смертности населения России. В 2004–2018 гг. зарегистрировано снижение коэффициента смертности от БОД с 64,6 до 41,6 случая на 100 тыс. ($p < 0,001$), в т. ч. при ХОБЛ – с 26,3 до 19,2 ($p < 0,001$) и БА – с 2,9 до 0,9 ($p < 0,001$).

Значимость исследований по респираторным заболеваниям, проводимых специалистами ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА и его научной школы, достигла высокого уровня в мировом масштабе. В настоящее время в Российской Федерации эффективно реализуется порядок оказания ПП с применением мировых стандартов, внедряются и ежегодно обновляются клинические рекомендации по основным нозологическим формам БОД.

Появление в России первого Национального консенсуса по БА (1992) также связано с инициативами ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА. В настоящее время практика применения достижений мировой медицинской науки в России стала традицией, а обмен информацией о достижениях оказания ПП происходит в рамках ежегодных национальных и международных конгрессов.

Благодаря системе организации ПП улучшилась диагностика – от первичного звена здравоохранения до высокотехнологичной помощи, повысилось качество медицинской помощи и диспансерного наблюдения, снизилась смертность населения России от БОД. В 2004–2019 гг. общая и первичная заболеваемость населения БОД увеличились на 13,8 % (с 35 077,9

до 40 694,7 случая на 100 тыс.) и 17,5 % (с 29 396,7 до 35 616,2 случая на 100 тыс.) соответственно (рис. 3).

В 2004–2018 гг. зарегистрировано снижение коэффициента смертности населения от БОД на 35,6 % (от 64,6 до 41,6 случая на 100 тыс.; $p < 0,001$). При этом уровень смертности от ХОБЛ снизился на 27,0 % (с 26,3 до 19,2; $p < 0,001$), БА – на 66,7 % (с 2,9 до 0,9; $p < 0,001$), пневмонии – на 40,9 % (с 29,6 до 17,5; $p < 0,001$) (рис. 4).

Значимость научных исследований коллектива ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА и его школы в мировой респираторной медицине достигла высокого уровня. Об этом свидетельствует тот факт, что на ежегодных конгрессах Европейского респираторного общества стали проводиться симпозиумы на русском языке с сообщениями о достижениях российской пульмонологии в борьбе с пневмонией, организации медицинской помощи пациентам с редкими БОД, лечения ХОБЛ и БА. Расширились спектр публикаций российских ученых в зарубежных медицинских изданиях и доля их участия в международных конференциях и конгрессах.

Заслугой сотрудников клинического отдела ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА (руководитель – *Авдеев С.Н.*) являются достижения в области интенсивной пульмонологии и разработки методов лечения дыхательной недостаточности и легочной гипертензии (*Авдеев С.Н., Шогенова Л.В., Куценко М.А., Царева Н.А.* и др.) [1–5]. В практику внедрены методы терапии кислородом (в т. ч. в домашних условиях), гелием, оксидом азота, неинвазивной вентиляции легких, что позволило существенно увеличить выживаемость пациентов с тяжелыми БОД. За создание и внедрение

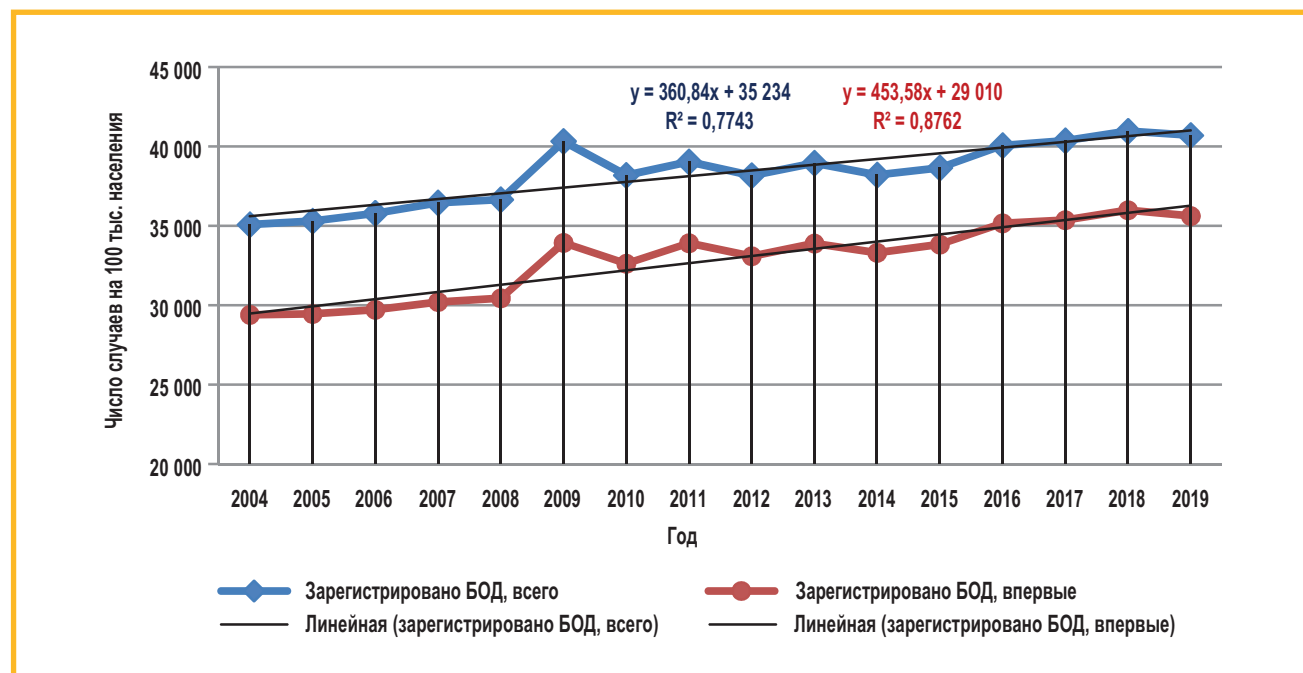


Рис. 3. Динамика показателей заболеваемости населения Российской Федерации болезнями органов дыхания в 2004–2019 гг. (данные Министерства здравоохранения Российской Федерации)
Примечание: БОД – болезни органов дыхания.

Figure 3. Dynamics of morbidity indicators of the population of the Russian Federation with respiratory diseases in 2004 – 2019 (data of the Healthcare Ministry of the Russian Federation)

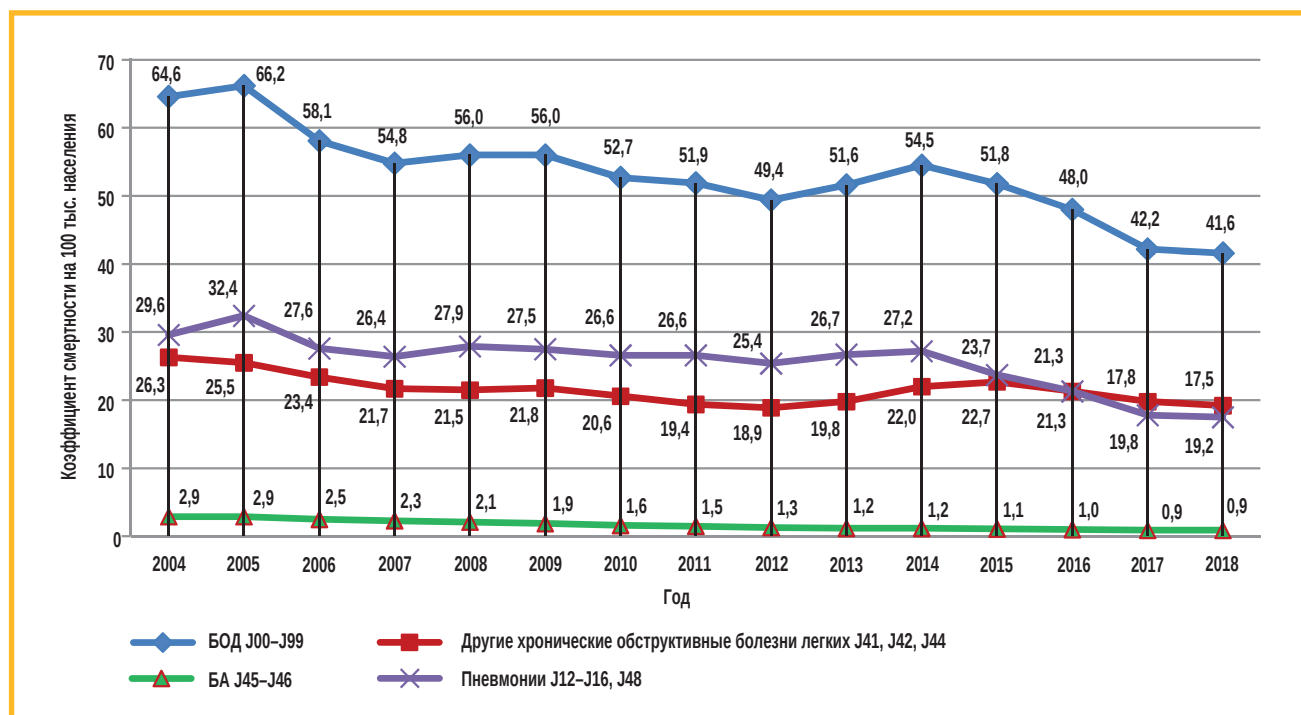


Рис. 4. Динамика коэффициентов смертности населения Российской Федерации от основных болезней органов дыхания в 2004–2018 гг. (данные Министерства здравоохранения Российской Федерации)
Примечание: БОД – болезни органов дыхания; БА – бронхиальная астма.

Figure 4. Dynamics of mortality rates of the population of the Russian Federation from major respiratory diseases in 2004 – 2018 (data of the Healthcare Ministry of the Russian Federation)

в практику новых методов диагностики, лечения, прогнозирования и профилактики легочной гипертензии *А.Г.Чучалин* и *С.Н.Авдеев* удостоены премии Правительства Российской Федерации.

Оснащенная самым современным оборудованием, лаборатория функциональной и ультразвуковой диагностики под руководством *А.В.Черняка* в настоящее время является одним из экспертных и методических центров по глубокому изучению нарушений функции легких и внедрению новых методов диагностики. За 30 лет обследованы десятки тысяч пациентов, элитные спортсмены сборных команд России, обучены сотни практических врачей. Статьи, методические рекомендации и монографии, подготовленные сотрудниками этой лаборатории (*Черняк А.В., Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К.* и др.), являются настольными пособиями для специалистов как в нашей стране, так и за рубежом [6–8].

Диагностика редких заболеваний является важным аспектом исследований большой группы ученых ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА. Изучение генетики интерстициальных болезней легких и редких болезней – перспективное направление деятельности лаборатории генетических исследований (*Никитин А.Г., Балионис О.И., Аверьянов А.В.*) [9]. При внедрении нового метода диагностики БОД – конфокальной лазерной эндомикроскопии дистальных отделов дыхательных путей (альвеолоскопии) появились новые возможности диагностики в сложных клинических случаях без диагностического оперативного вмешательства [10], а исследователи *А.В.Аверьянов* и *О.В.Данилевская* получили патент на изобретение

№ 2593229 по диагностике заболеваний с помощью этого метода исследования.

При помощи шкалы и критериев оценки эндомикроскопических изображений для нескольких заболеваний легких появилась возможность описать характерные паттерны при различных диффузных паренхиматозных заболеваниях легких, пневмониях, раке легких. Сохраняется актуальность изучения новых методов лечения болезней легких тяжелого течения. Разработана, исследована и впервые с положительными результатами применена методика лечения мезенхимальными стволовыми клетками такого тяжелого заболевания, как идиопатический легочный фиброз (*Аверьянов А.В., Сотникова А.Г., Данилевская О.В., Таттарский А.Р.* и др.) [11].

Значительные успехи достигнуты в лечении пациентов с муковисцидозом (МВ), существенно повысились качество и продолжительности их жизни. Проблемой МВ взрослых на протяжении 30 лет занимается лаборатория ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, возглавляемая к. м. н. *Е.Л.Аmeliной* при активном участии ее сотрудников (*Красовский А.С., Афанасьев М.В.*). Благодаря внедрению в России неонатального скрининга на МВ диагностика МВ происходит преимущественно в детском возрасте. В Российском регистре пациентов с МВ число больных, которым диагноз поставлен в возрасте 18–59 лет, достигает 10–15 %. По данным Минздрава России, в 2019 г. зарегистрированы 3 646 пациентов с МВ (2,6 случая на 100 тыс.), среди которых 739 больных – старше 18 лет. Сотрудники лаборатории МВ постоянно курируют пациентов московского региона и оказывают

консультативную помощь коллегам. Исследование клинико-генетических характеристик и анализ особенностей микробиома дыхательных путей активно используются для выбора эффективного лечения пациентов с МВ [12–14]. Специалисты лаборатории МВ ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА активно сотрудничают с российскими центрами МВ и международными организациями. Благодаря постоянному обмену опытом активно внедряются современные достижения медицинской науки и высокотехнологичные методы лечения, в результате применения которых улучшаются качество и продолжительность жизни пациентов с МВ.

Благодаря исследованиям специалистов отдела патологии, возглавляемого д. м. н., профессором, заслуженным врачом Российской Федерации *А.Л. Черняевым*, появились новые данные о последствиях ингаляционного воздействия радиоактивной пыли у ликвидаторов Чернобыльской аварии, агрессивных промышленных аэрозолей и других вредных факторов окружающей среды на органы дыхания, что способствует улучшению диагностики редких БОД. В течение многих лет со всей страны в экспертный центр направляется диагностический материал для морфологического и цитологического исследования в сложных клинических случаях поражения легких. *А.Л. Черняевым* и *М.В. Самсоновой* подготовлены атласы и фундаментальные руководства по патологической анатомии, описания редких болезней легких [15–17].

С первых лет организации ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА проводятся исследования в области новых лекарственных средств. Специалистами разработаны первые отечественные лекарственные препараты для лечения БА, а коллектив авторов (*Чучалин А.Г., Соколов А.С. и Бабарсков Е.В.*) удостоен Премии Правительства Российской Федерации. В настоящее время изучение новых высокотехнологичных лекарственных средств в пульмонологии проводится под руководством профессора РАН *К.А. Зыкова* (*Осипова Г.Л., Осипова В.В., Зарянова Е.А., Терехов Д.В., Синицын Е.А.* и др.). Проведено сравнительное клиническое исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности биоаналогичного препарата Генолар® (АО «Генериум», Россия) и референтного препарата Ксолар® («Новартис Фарма АГ», Швейцария), по результатам которого подтверждена их сопоставимость при дополнительной терапии пациентов с БА средней и тяжелой степени (NCT04607629; <https://clinicaltrials.gov/>) [18]. На основании результатов клинического исследования доказано, что препарат Генолар® является биологическим аналогом препарата Ксолар®.

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА стал одним из первых учреждений в стране, где была создана лаборатория по изучению дыхательных расстройств во время сна. Рекомендации по диагностике и лечению синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна, а также методы респираторной поддержки, в т. ч. у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, подготовлены *С.Л. Бабаком, М.В. Горбуновой, Л.А. Голубевым* (2006) и не утратили своей актуальности в настоящее время [19].

В течение многих лет в лаборатории клинической и экспериментальной биофизики под руководством профессора *С.К. Соодаевой* проводятся фундаментальные исследования. Разработаны методы диагностики заболеваний легких по уровню оксида азота выдыхаемого воздуха (*Н.А. Вознесенский*, 1999), лечения БА с использованием фосфолипидов (*Лисица А.В.*, 2013), изучаются новые механизмы метаболизма оксида азота (*Климанов И.А.*) [20–22].

Одним из ведущих направлений исследований отдела профилактической пульмонологии является изучение эпидемиологии, факторов риска и методов профилактики БОД. Под руководством д. м. н. *Т.Н. Биличенко* сотрудниками *Е.В. Быстрицкой, М.Ф. Балдуевой, М.А. Ансоковой* проведены популяционные исследования по изучению эпидемиологии и оценке эффективности методов профилактики БОД среди населения [23–25]. Мониторинг БОД на территории России указывает на значительные колебания показателей заболеваемости и смертности населения от БОД по федеральным округам [23]. По данным анализа результатов международного анкетирования GA²LEN установлена высокая распространенность БА (8,5 %) среди взрослого населения 25–74 лет (Москва) [24]. Сотрудники ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА принимают участие в оценке эффективности вакцин против респираторных инфекций (*Биличенко Т.Н., Райчева М.В.*). Опыт исследований свидетельствует о высокой эффективности применения вакцин против гриппа, пневмококка в отношении снижения заболеваемости и смертности от БОД [25].

Центром по борьбе с курением ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА реализована международная программа изучения и профилактики курения табака в России под эгидой ВОЗ. Благодаря данным, полученным при проведении исследования GATS в России, разработан комплекс рекомендаций по борьбе с табакокурением и подтверждена его эффективность (*Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Антонов Н.С.*) [26]. Продemonстрировано, что 43,9 млн (39,1 %) взрослого населения России в 2016 г. потребляли табачные изделия, а 34,9 % подвергаются пассивному курению на рабочем месте. Среди курильщиков 86,4 % ежедневно выкуривают 17 (мужчины – 18, женщины – 13) сигарет в день. Средний размер ежемесячных расходов на сигареты составляет 567,6 руб. при средней стоимости 1 пачки сигарет 24,8 руб. Инициативы ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА по ограничению курения нашли свое отражение в Федеральном законе «Об охране здоровья граждан от воздействия табачного дыма, последствий потребления табака или потребления никотин-содержащей продукции» от 23.02.13 № 15-ФЗ (редакция от 30.12.20).

Профессор *О.С. Васильева* возглавляет группу ученых, занимающихся исследованиями профессиональных факторов риска развития БОД, ХОБЛ и БА (аллергии к латексу у медицинских работников и рабочих пищевой промышленности, пылевых факторов, профессиональных аэрозолей). По результатам цикла работ разработаны диагностические критерии, подготовлены методические рекомендации, внедрены

профилактические и лечебные программы на промышленных предприятиях [27].

По инициативе А.Г.Чучалина и при непосредственном участии сотрудников ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА в России в 2005 г. осуществлена первая успешная трансплантация легких. Дальнейшее развитие программы трансплантации легких также происходило при тесном сотрудничестве врачей и ученых института и специалистов Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» и Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В результате этого сотрудничества у пациентов с тяжелыми БОД появился реальный шанс для спасения и сохранения качественной жизни [28].

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) перед сотрудниками ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА поставлены задачи разработки и внедрения инновационных методов диагностики, лечения пациентов с COVID-19, программ реабилитации после перенесенной инфекции с использованием научно-практического потенциала в полном объеме. При этом изучены клинко-эпидемиологические характеристики инфекции COVID-19, разработаны методические рекомендации по диагностике и ведению пациентов, исследованы и внедрены в практику новые методы диагностики, лечения и реабилитации пациентов после перенесенной инфекции [5, 8, 15, 16, 29–38]. Установлено, что НКИ поражает людей любого возраста, а риск заболевания и тяжелого течения COVID-19 имеет прямую связь с возрастом и наличием хронических болезней [29]. Повышению эффективности лечения способствуют специфическая лабораторная диагностика инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и использование четкой апробированной схемы ведения пациента [30, 31]. Обнаружено, что различные симптомы и паттерны при компьютерной томографии грудной клетки у пациентов с COVID-19 соответствуют определенным морфологическим изменениям в различные фазы диффузного альвеолярного повреждения легких [15, 16]. Отмечены специфические особенности анестезиолого-реанимационного обеспечения пациентов с НКИ [32]. В борьбе за выживание пациентов с COVID-19 большое значение придается кислородотерапии и респираторной поддержке на дореанимационном этапе, а также неинвазивной вентиляции легких [33, 34]. Основными факторами риска смерти больных с COVID-19, переведенных в отделение реанимации и интенсивной терапии для респираторной поддержки, являются, прежде всего, тяжесть острого респираторного дистресс-синдрома, необходимость в инвазивной вентиляции легких, пожилой возраст, мужской пол, а также наличие ишемической болезни сердца, ожирения и сахарного диабета 2-го типа [5]. Отмечено, что у пациентов с тя-

желым течением COVID-19 при назначении ингаляционного сурфактанта до перевода на искусственную вентиляцию легких сдерживалось прогрессирование дыхательной недостаточности, удалось предотвратить использование инвазивной вентиляции легких и повысить выживаемость пациентов [35]. В период раннего выздоровления после COVID-19 выявляются функциональные нарушения системы дыхания, связанные с клиническими симптомами [8, 36, 37].

Реабилитация пациентов после COVID-19 и лечения в условиях стационара является важным этапом восстановления нарушенных функций пораженных органов. В программу реабилитации должны быть включены медикаментозная терапия, лечебная физкультура и физиолечение. Поражение легких при этой инфекции регистрируется у 80 % заболевших, нарушение диффузионной способности легких — в 74 % случаев. При повторном обследовании пациентов после курса реабилитации подтверждены значимое уменьшение степени одышки, увеличение силы мышц, улучшение качества жизни и показателей функции внешнего дыхания — жизненной и форсированной жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, диффузионной способности легких по монооксиду углерода, медианы прироста которых составили 5 %_{долж.} (230), 5 %_{долж.} (260), 6 %_{долж.} (210) и 6 %_{долж.} (1,75) мл / мин / мм рт. ст. соответственно [38].

Заключение

За 30 лет ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА сохранил за собой лидирующие позиции в области фундаментальных научных исследований и разработки инновационных методов диагностики, лечения и профилактики БОД.

Основными направлениями деятельности ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА как учреждения здравоохранения федерального уровня являются:

- совершенствование и повышение качества организации плановой и экстренной ПП;
- разработка, исследование эффективности и внедрение новых методов диагностики и лечения БОД;
- изучение эпидемиологии и факторов риска БОД у населения России, разработка, исследование и изучение эффективности новых методов профилактики острых и хронических БОД;
- фундаментальные исследования патогенетических механизмов поражения легких и формирования хронических БОД под воздействием факторов окружающей среды;
- разработка и совершенствование образовательных программ, клинических рекомендаций, научно-практических руководств по пульмонологии для врачей первичного звена и специалистов учреждений практического здравоохранения;
- клиническая консультативная, лечебно-диагностическая, высокотехнологичная медицинская помощь и экспертная работа по профилю «Пульмонология» по запросам региональных медицинских учреждений здравоохранения;

- подготовка научных кадров и медицинских специалистов по профилю «Пульмонология» для практического здравоохранения;
- международное сотрудничество по проблемам пульмонологии с ведущими российскими и зарубежными научно-исследовательскими организациями и профильными специалистами.

Деятельность ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА по разработке образовательных программ, клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи по социально значимым БОД (БА, ХОБЛ, пневмонии и др.) остается в настоящее время стратегической задачей. Фундаментальные труды в области отечественной пульмонологии — «Руководство по респираторной медицине», «Пульмонология. Национальное руководство» и ряд других монографий опубликованы при непосредственном участии ведущих сотрудников ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, который является одним из учреждений научно-практического журнала «Пульмонология», имеющего наиболее высокий импакт-фактор среди всех российских периодических изданий в области респираторной медицины, который в 2017 г. вошел в международную базу научного цитирования *Scopus*.

Литература

1. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности. *Пульмонология*. 2005; (6): 37–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2005-0-6-37-54.
2. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Факторы риска раннего развития септического шока у больных с тяжелым COVID-19. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (11): 17–23. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000780.
3. Ярошецкий А.И., Грищан А.И., Авдеев С.Н. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»). *Анестезиология и реаниматология*. 2020; (2): 5–39. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215.
4. Царева Н.А., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В. Пациент с тяжелым течением идиопатической легочной артериальной гипертензии: есть ли выход? *Терапевтический архив*. 2017; 89 (9): 100–103. DOI: 10.17116/terarkh2017899100-103.
5. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 29 (3): 25–36. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36.
6. Черняк А.В., Авдеев С.Н., Белевский А.С. и др. Функция внешнего дыхания у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом: данные Национального регистра по Москве и Московской области. *Пульмонология*. 2020; 30 (1): 31–41. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-31-41.
7. Черняк А.В., Неклюдова Г.В., Красовский С.А. и др. Метод вымывания азота при множественном дыхании и структурные изменения бронхолегочной системы у взрослых больных с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 193–203. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-193-203.
8. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. и др. Функциональные нарушения системы дыхания в период раннего выздоровления после COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2020; (25): 7–12. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-25-7-12.
9. Балионис О.И., Никитин А.Г., Аверьянов А.В. Генетические предикторы течения саркоидоза легких. *Практическая пульмонология*. 2019; (3): 48–55. Доступно на: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_3_2019_48.pdf
10. Данилевская О.В., Сорокина А.В., Аверьянов А.В. и др. Особенности проведения конфокальной лазерной эндомикроскопии дистальных дыхательных путей и принципы морфометрического анализа. *Эндоскопическая хирургия*. 2013; 19 (5): 28–36. Доступно на: <https://www.mediasphera.ru/issues/endoskopicheskaya-khirurgiya/2013/5/031025-7209201356>
11. Аверьянов А.В., Конопляников А.Г., Забозлаев Ф.Г. и др. Сравнительное исследование эффектов мезенхимальных стволовых клеток при различных методах доставки в экспериментальной модели фиброза легких. *Клиническая практика*. 2018; 9 (4): 4–14. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnoe-issledovanie-effektov-mezenhimalnyh-stvolovyh-kletok-pri-razlichnyh-metodah-dostavki-v-eksperimentalnoy-modeli-fibroza/viewer>
12. Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Черняк А.В. и др. Генетическая характеристика больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014). *Пульмонология*. 2016; 26 (2): 133–151. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-133-151.
13. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Наблюдательное исследование по использованию комбинированного раствора 7% раствора натрия хлорида и 0,1% гиалуроновой кислоты у взрослых больных муковисцидозом. *Медицинский совет*. 2018; (21): 72–77. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-72-77.
14. Voronina O. L., Ryzhova N. N., Kunda M. S. et al. Characteristics of the airway microbiome of cystic fibrosis patients. *Biochemistry (Mosc.)*. 2020; 85 (1): 1–10. DOI: 10.1134/S00062972920010010.
15. Першина Е.С., Черняев А.Л., Самсонова М.В. и др. Сопоставление рентгенологической и патоморфологической картины легких у пациентов с COVID-19. *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (3): 37–53. DOI: 10.24835/1607-0763-2020-3-37-53.
16. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р. и др. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 519–532. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532.
17. Макарова М.А., Черняев А.Л., Самсонова М.В. и др. Изолированное поражение легких у взрослых при гистиоцитозе из клеток Лангерганса (2 клинических наблюдения). *Практическая пульмонология*. 2019; (4): 37–44. Доступно на: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_4_2019_37.pdf
18. Ненашева Н.М., Аверьянов А.В., Ильина Н.И. и др. Сравнительное изучение клинической эффективности биоаналогичного препарата Генолар® по результатам рандомизированного клинического исследования III фазы. *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 782–796. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-782-796.
19. Бабак С.Л., Горбунова М.В., Голубев Л.А. Современная диагностика и лечение дыхательных расстройств во время сна в терапевтической практике. *Пульмонология*. 2006; (5): 104–114. DOI: 10.18093/0869-0189-2006-5-104-114.
20. Вознесенский Н.А. Окись азота в ринологии. *Российская ринология*. 1999; (4): 25–29. Доступно на: <http://rhinology.ru/docs/zurnal/1999-4.pdf>
21. Лисица А.В., Соодаева С.К., Климанов И.А., Аверьянов А.В. Использование препаратов, созданных на фосфолипидной основе, в пульмонологической практике. *Практическая медицина*. 2013; 74 (5): 21–27. Доступно на: <https://pt.booksc.org/book/36389152/22a17c>
22. Соодаева С.К., Климанов И.А., Никитина Л.Ю. Нитрозивный и оксидативный стресс при заболеваниях органов дыхания. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 262–273. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-262-273.
23. Быстрицкая М.В., Биличенко Т.Н. Анализ заболеваемости пневмониями взрослого и детского населения Российской Федерации за период 2010–2014. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 173–178. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-173-178.
24. Биличенко Т.Н., Тубекова М.А., Афанасьева М.В., Яхутлова И.Л. Распространенность и факторы риска бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний среди взрослого населения Москвы. *Пульмонология*. 2019; 29 (5): 555–563. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-555-563.
25. Груздева О.А., Биличенко Т.Н., Барышев М.А., Жукова А.В. Влияние вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции на заболеваемость населения острыми респираторными вирусными инфекциями и внебольничными пневмониями в Центральном административном округе Москвы. *Энде-*

- миология и вакцинопрофилактика. 2021; 20 (2): 28–41. DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-2-28-41.
26. ВОЗ. GATS: Глобальный опросник взрослого населения о потреблении табака. Российская Федерация 2016. Доступно на: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/343319/-2016.pdf
 27. Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Черняк А.В. и др. Профессиональные факторы и роль индивидуальной восприимчивости к развитию и течению бронхолегочных заболеваний. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 463–468. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-463-468.
 28. Хубутия М.Ш., Чучалин А.Г., Абакумов М.М. и др. Первая трансплантация легких в НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского. *Трансплантология*. 2011; (2-3): 5–9. DOI: 10.23873/2074-0506-2011-0-2-3-5-9.
 29. Биличенко Т.Н. Эпидемиология новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Академия медицины и спорта*. 2020; 1 (2): 14–20. DOI: 10.15829/2712-7567-2020-2-15.
 30. Макарова М.А. Лабораторная диагностика новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. *Астма и аллергия*. 2020; (2): 2–7. Доступно на: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/astma/Asthma_2_20_2.pdf
 31. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 655–672. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-655-672.
 32. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М. и др. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии*. 2021; (Прил. 1): 9–143. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-S1-9-143.
 33. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мерзоева З.М. и др. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 151–163. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163.
 34. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 679–687. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-679-687.
 35. Аверьянов А.В., Клыпа Т.В., Балионис О.И. и др. Ингаляционный сурфактант при высокопоточной кислородотерапии у больных COVID-19: результаты ретроспективного анализа. *Ремедиум*. 2020; (7-8): 84–88. DOI: 10.21518/1561-5936-2020-7-8-84-88.
 36. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н., Каменева М.Ю. и др. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19. Версия 1.1 от 19.05.2020 г. *Практическая пульмонология*. 2020; (1): 104–106. Доступно на: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_104.pdf
 37. Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В. и др. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Практическая пульмонология*. 2020; (1): 78–81. Доступно на: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_78.pdf
 38. Крюков Е.В., Савушкина О.И., Малашенко М.М. и др. Влияние комплексной медицинской реабилитации на функциональные показатели системы дыхания и качество жизни у больных, перенесших COVID-19. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2020; (78): 84–91. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-78-84-91.
- Поступила: 14.09.21**
Принята к печати: 28.10.21
- ## References
1. Avdeev S.N. [Non-invasive ventilation in acute respiratory failure]. *Pul'monologiya*. 2005; (6): 37–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2005-0-6-37-54 (in Russian).
 2. Glybochko P.V., Fomin V.V., Moiseev S.V. et al. [Risk factors for the early development of septic shock in patients with severe COVID-19]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020; 92 (11): 17–23. DOI: 10.26442/0040-3660.2020.11.000780 (in Russian).
 3. Yaroshetsky A.I., Gritsan A.I., Avdeev S.N. et al. [Diagnostics and intensive therapy of acute respiratory distress syndrome (Clinical guidelines of the "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists of Russia")]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2020; (2): 5–39. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215 (in Russian).
 4. Tsareva N.A., Avdeev S.N., Neklyudova G.V. [A patient with severe idiopathic pulmonary arterial hypertension: is there a way out?]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 89 (9): 100–103. DOI: 10.17116/terarkh2017899100-103 (in Russian).
 5. Glybochko P.V., Fomin V.V., Moiseev S.V. et al. [Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units in Russia]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020; 29 (3): 25–36. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36 (in Russian).
 6. Chernyak A.V., Avdeev S.N., Belevskiy A.S. et al. [Pulmonary function test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: data from the National Registry for Moscow and Moscow region]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (1): 31–41. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-31-41 (in Russian).
 7. Chernyak A.V., Neklyudova G.V., Krasovskiy S.A. et al. [Nitrogen leaching in multiple breathing and structural changes in the bronchopulmonary system in adult patients with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (2): 193–203. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-193-203 (in Russian).
 8. Savushkina O.I., Cherniak A.V., Kryukov E.V. et al. [Pulmonary function after COVID-19 in early convalescence phase]. *Meditsinskiy al'favit*. 2020; (25): 7–12. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-25-7-12 (in Russian).
 9. Balionis O.I., Nikitin A.G., Aver'yanov A.V. [Genetic predictors of sarcoidosis course]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2019; (3): 48–55. Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_3_2019_48.pdf (in Russian).
 10. Danilevskaya O.V., Sorokina A.V., Aver'yanov A.V. et al. [Peculiarities of accomplishment of confocal laser endomicroscopy in distal airways and principles of morphometric analysis]. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2013; 19 (5): 28–36. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/endoskopicheskaya-khirurgiya/2013/5/031025-7209201356> (in Russian).
 11. Averyanov A.V., Konoplyannikov A.G., Zabozaev F.G. et al. [Comparative study of the effects of mesenchymal stem cells with different delivery methods in an experimental model of lung fibrosis]. *Klinicheskaya praktika*. 2018; 9 (4): 4–14. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnoe-issledovanie-effektov-mezhenhimalnyh-stvolovykh-kletok-pri-razlichnyh-metodah-dostavki-v-eksperimentalnoy-modeli-fibroza/viewer> (in Russian).
 12. Krasovskiy S.A., Kashirskaya N.Yu., Chernyak A.V. et al. [Genetic characterization of cystic fibrosis patients in Russian Federation according to the National Register 2014]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (2): 133–151. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-133-151 (in Russian).
 13. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Chernyak A.V. et al. [Observational study of the use of 7% sodium chloride solution combined with 0.1% hyaluronic acid in therapy of adults with cystic fibrosis]. *Meditsinskiy sovet*. 2018; (21): 72–77. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-72-77 (in Russian).
 14. Voronina O. L., Ryzhova N. N., Kunda M. S. et al. Characteristics of the airway microbiome of cystic fibrosis patients. *Biochemistry (Mosc.)*. 2020; 85 (1): 1–10. DOI: 10.1134/S0006297920010010.
 15. Pershina E.S., Cherniaev A.L., Samsonova M.V. et al. [Comparison of the CT patterns and pulmonary histology in patients with COVID-19]. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2020; 24 (3): 37–53. DOI: 10.24835/1607-0763-2020-3-37-53 (in Russian).
 16. Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Omarova Zh. R. et al. [Features of pathological anatomy of lungs at COVID-19]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 519–532. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532 (in Russian).
 17. Makarova M.A., Chernyaev A.L., Samsonova M.V. et al. [Isolated lung lesion in adults with langerhans cell histiocytosis (2 clinical cases)]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2019; (4): 37–44. Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_4_2019_37.pdf (in Russian).
 18. Nenaseva N.M., Aver'yanov A.V., Il'ina N.I. et al. [Comparative study of biosimilar Genolar® clinical efficacy on the randomized phase III study results]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 782–796. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-782-796 (in Russian).

19. Babak S.L., Gorbunova M.V., Golubev L.A. [Current detection and treatment of respiratory disorders during sleep in therapeutic practice]. *Pul'monologiya*. 2006; (5): 104–114. DOI: 10.18093/0869-0189-2006-5-104-114 (in Russian).
20. Voznesensky N.A. [Nitric oxide in rhinology]. *Rossiyskaya rinologiya*. 1999; (4): 25–29. Available at: <http://rhinology.ru/docs/zhurnal/1999-4.pdf> (in Russian).
21. Lisitsa A.V., Soodaeva S. K., Klimanov I. A., Averyanov A.V. [Using drugs created on a phospholipid basis in pulmonological practice]. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 74 (5): 21–27. Available at: <https://pt.booksc.org/book/36389152/22a17c> (in Russian).
22. Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Nikitina L.Yu. [Nitrosative and oxidative stresses in respiratory diseases]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (2): 262–273. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-2-262-273 (in Russian).
23. Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. [An analysis of pneumonia morbidity in adults and children at Russian Federation, 2010–2014]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (2): 173–178. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-2-173-178 (in Russian).
24. Bilichenko T.N., Tubekova M.A., Afanasieva M.V., Yachutlova I.L. [Prevalence and risk factors of bronchial asthma and other allergic diseases in adult population of Moscow]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (5): 555–563. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-5-555-563 (in Russian).
25. Gruzdeva O.A., Bilichenko T.N., Baryshev M.A. et al. [The impact of vaccination against influenza and pneumococcal infection on the incidence of acute respiratory viral infections and community-acquired pneumonia in the Central Administrative District of Moscow]. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2021; 20 (2): 28–41. DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-2-28-41 (in Russian).
26. WHO. Global Adult Tobacco Survey Russian Federation 2016: Factsheet. Available at: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/343319/-2016.pdf
27. Vasilieva O.S., Kuzmina L.P., Chernyak A.V. et al. [The role of occupational factors and individual susceptibility in the development and course of bronchopulmonary diseases]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 463–468. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-463-468 (in Russian).
28. Khubutia M.Sh., Chuchalin A.G., Abakumov M.M. et al. [The first lung transplantation at the N.V.Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine]. *Transplantologiya*. 2011; (2-3): 5–9. DOI: 10.23873/2074-0506-2011-0-2-3-5-9 (in Russian).
29. Bilichenko T.N. [Epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19)]. *Akademiya meditsiny i sporta*. 2020; 1 (2): 14–20. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-15 (in Russian).
30. Makarova M.A. [Specific laboratory diagnostics of a new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2]. *Astma i allergiya*. 2020; (2): 2–7. Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/astma/Asthma_2_20_2.pdf (in Russian).
31. [The prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection 2019-nCoV. Temporary guidelines Ministry of Health of the Russian Federation]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (6): 655–672. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-6-655-672 (in Russian).
32. Zabolotskikh I.B., Kirov M.Yu., Lebedinskii K.M. et al. [Anesthesia and intensive care for patients with COVID-19: Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines]. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2021; (Suppl. 1): 9–143. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-S1-9-143 (in Russian).
33. Avdeev S.N., Tsareva N.N., Merzhoeva Z.M. et al. [Practical guidance for oxygen treatment and respiratory support of patients with COVID-19 infection before admission to intensive care unit]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (2): 151–163. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163 (in Russian).
34. Avdeev S.N. [Non-invasive ventilation in patients with novel coronavirus infection COVID-19]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 679–687. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-679-687 (in Russian).
35. Aver'yanov A.V., Klypa T.V., Balionis O.I. et al. [Inhaled surfactant in patients with COVID-19 who took high-flow oxygen therapy: the results of a retrospective analysis]. *Remedium*. 2020; (7-8): 84–88. DOI: 10.21518/1561-5936-2020-7-8-84-88 (in Russian).
36. Aisanov Z.R., Kalmanova E.N., Kameneva M.Yu. et al. [Recommendations of the Russian Respiratory Society for conducting functional studies of the respiratory system during the COVID-19 pandemic. Version 1.1 from 19.05.2020]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2020; (1): 104–106. Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_104.pdf (in Russian).
37. Zaitsev A.A., Savushkina O.I., Chernyak A.V. et al. [Clinical and functional characteristics of patients who recovered from the novel coronavirus infection (COVID-19)]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2020; (1): 78–81. Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_78.pdf (in Russian).
38. Kryukov E.V., Savushkina O.I., Malashenko M.M. et al. [Influence of complex medical rehabilitation on pulmonary function and quality of life in patients after COVID-19]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2020; (78): 84–91. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-78-84-91 (in Russian).

Received: September 14, 2021

Accepted for publication: October 28, 2021

Информация об авторах / Author Information

Биличенко Татьяна Николаевна — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией клинической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 965-11-15; e-mail: tbilichenko@yandex.ru (SPIN: 4671-0084; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3138-3625>)

Tatiana N. Bilichenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical Epidemiology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-11-15; e-mail: tbilichenko@yandex.ru (SPIN: 4671-0084; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3138-3625>)

Шутов Алексей Александрович — к. м. н., директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-06-78; e-mail: dr.shutov@gmail.com

Alexey A. Shutov, Candidate of Medicine, Director, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-06-78; e-mail: dr.shutov@gmail.com

Участие авторов

Биличенко Т.Н. — сбор материала и написание рукописи (50 %)

Шутов А.А. — сбор материала и написание рукописи (50 %)

Оба автора внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Bilichenko T.N. — collecting material and writing a manuscript (50%)

Shutov A.A. — collecting material and writing a manuscript (50%)

Both authors made significant contributions to the research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Секреторный иммуноглобулин А респираторной системы и COVID-19

Н.О.Крюкова¹✉, Е.Б.Ракунова³, М.П.Костинов^{2,3}, И.А.Баранова¹, О.А.Свитич^{1,2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»: 105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5А

³ 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

Резюме

Основное внимание при COVID-19 уделяется оценке общего иммунного ответа, роль мукозального иммунитета (МИ) при этом заболевании изучена недостаточно. **Целью** работы явился анализ опубликованных данных о секреторном IgA как о значимом показателе МИ-ответа дыхательных путей (ДП) в условиях пандемии COVID-19. **Материалы и методы.** Поисковый анализ опубликованной литературы проводился с помощью англоязычной базы данных медицинских и биологических публикаций *PubMed*. Глубина поиска составила 2 года (2020, 2021). **Результаты.** В обзор включены 54 литературных источника. Получены данные о том, что секреторный иммуноглобулин (Ig) А (sIgA) является основным изотипом антител МИ. Он вырабатывается в количествах, значительно превышающих таковые всех других изотипов иммуноглобулинов вместе взятых. Антитела sIgA эффективны против различных видов патогенов, включая вирус SARS-CoV-2, благодаря таким механизмам, как нейтрализация, подавление адгезии к поверхности слизистой и инвазии в эпителиальные клетки, агглютинации и облегчению удаления патогенных микроорганизмов в слизистом секрете. Вирус-специфические антитела IgA в сыворотке крови выявляются у пациентов с COVID-19 в наиболее ранние сроки (уже через 2 дня после появления первых симптомов) по сравнению с антителами классов IgM или IgG (через 5 дней). Рассматривается возможность интраназальной иммунизации как эффективного средства образования преимущественно sIgA в верхних и нижних отделах ДП. **Заключение.** Имеющиеся на сегодняшний день сведения о местном иммунном ответе слизистых оболочек ДП имеют важное значение для понимания патофизиологических механизмов развития заболевания, диагностики, а также разработки новых методов лечения и профилактики COVID-19.

Ключевые слова: мукозальный иммунитет, COVID-19, SARS-CoV-2, sIgA, IgM, IgA, IgG, лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой, моноклональные антитела IgA, мукозальные вакцины.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

Для цитирования: Крюкова Н.О., Ракунова Е.Б., Костинов М.П., Баранова И.А., Свитич О.А. Секреторный иммуноглобулин А респираторной системы и COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 792–798. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-792-798

Secretory immunoglobulin A of the respiratory system and COVID-19

Nadezhda O. Kryukova¹✉, Ekaterina B. Rakunova³, Mikhail P. Kostinov^{2,3}, Irina A. Baranova¹, Oxana A. Svitich^{1,2}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

² Federal State Budgetary Scientific Institution "I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera": Maly Kazenny per. 5A, Moscow, 105064, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

The main focus in the course of COVID-19 goes on assessing the overall immune response. The role of mucosal immunity in this disease has not been studied sufficiently. **The study aimed** to analyze published data about secretory IgA as a significant indicator of the mucosal immune response of the respiratory tract in the context of the COVID-19 pandemic. **Methods.** Articles were identified via *PubMed* bibliographic database. The time-span of research was two years (2020, 2021). **Results.** The search identified 54 articles. There is evidence that secretory IgA (sIgA) is the main antibody isotype of the mucosal immunity. It is produced in quantities significantly higher than those of all other isotypes of immunoglobulins combined. sIgA antibodies are effective against various pathogens, including the SARS-CoV-2 virus, due to mechanisms such as neutralization, suppression of adhesion to the mucosal surface and invasion of epithelial cells, agglutination and facilitating the removal of pathogenic microorganisms with the mucosal secretions. Virus-specific IgA antibodies in the blood serum are detected in patients with COVID-19 as early as two days after the first symptoms, while IgM or IgG class antibodies appear only after 5 days. We accessed the efficacy of intranasal immunization as to induction of pre-dominant production of sIgA in the upper and lower respiratory tract. **Conclusion.** The current information on the local immune response of the respiratory mucosa is important for understanding the pathophysiological mechanisms of the disease, diagnosis, and development of new methods of treatment and prevention of COVID-19.

Key words: mucosal immunity, COVID-19, SARS-CoV-2, sIgA, IgM, IgA, IgG, mucosa-associated lymphoid tissue, monoclonal antibody IgA, mucosal vaccines.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study did not have sponsorship.

For citation Kryukova N.O., Rakunova E.B., Kostinov M.P., Baranova I.A., Svitich O.A. Secretory immunoglobulin A of the respiratory system and COVID-19. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 792–798 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-792-798

В конце 2019 г. в Китае (Ухань) зарегистрирована вспышка инфекции, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2. В 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения объявлена пандемия, которая продолжается уже около 2 лет. Течение заболевания различается от бессимптомного носительства и легких форм до тяжелого и крайне тяжелого. Большинство исследований посвящено изменению гуморального иммунитета на системном уровне, при этом практически нет данных по мукозальному иммунитету (МИ) при новой коронавирусной инфекции. Известно, что иммунитет слизистых оболочек играет ключевую роль в обеспечении первой линии защиты человека от широкого спектра респираторных патогенов.

Новый коронавирус SARS-CoV-2 относится к зооантропонозам. В настоящее время вирус активно распространяется в человеческой популяции. Определенные трудности вызывает выявление носителей и переносчиков вируса с бессимптомным течением заболевания, которые находятся в контакте со здоровыми людьми [1]. Благодаря многим исследованиям определены механизмы передачи и клинические проявления заболевания [2]. Однако иммунопатогенез заболевания изучен недостаточно.

SARS-CoV-2 в первую очередь поражает верхние дыхательные пути (ВДП). МИ-ответ индуцируется в назофарингеальной области как через эпителиальные клетки, так и посредством локальных образований (миндалины и аденоиды), которые в совокупности относятся к лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой носоглотки. Инфицирование также может происходить через конъюнктиву глаз, откуда возбудитель попадает в носовые ходы через слезный проток. Возможно, что иммунный ответ индуцируется в слезном протоке и в полости рта, однако роль этих участков слизистой в патогенезе развития заболевания у человека на сегодняшний день изучена недостаточно [3].

Рецептором для проникновения вируса SARS-CoV-2 является ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (АПФ-2) [4, 5]. *W.Sungnak et al.* обнаружено, что несмотря на низкий уровень экспрессии этого рецептора в дыхательных путях (ДП) в целом, наиболее высокий уровень его экспрессии выявляется в эпителиальных клетках некоторых типов, включая бокаловидные клетки, определенные кластеры клеток реснитчатого эпителия и эпителиальных клеток носа. Кроме того, бокаловидные клетки и клетки реснитчатого эпителия носа имеют особую восприимчивость к вирусу SARS-CoV-2 за счет обильной коэкспрессии активирующего фермента (сериновой протеазы — TMPRSS2), необходимого для проникновения вируса в клетку [6]. Установленная связь аносмии с забо-

леванием COVID-19 также подтверждает факт, что слизистая оболочка носа является основным местом проникновения инфекции [7].

Для респираторных патогенов «входными воротами» являются слизистые оболочки ВДП и для инфицирования хозяина им необходимо преодолеть слизистый барьер. Таким образом, усиление МИ-ответа — это приоритетная задача для обеспечения защиты от вновь возникающих инфекционных заболеваний [8].

Основное внимание исследователей уделяется системным циркулирующим нейтрализующим антителам против вируса SARS-CoV-2. Однако они могут быть эффективными в предотвращении инфицирования и развития заболевания лишь в том случае, если достигают поверхности слизистой оболочки ДП, через которую происходит внедрение вируса [9]. В связи с этим представляет интерес роль МИ-ответа респираторной системы, в особенности секреторного иммуноглобулина (Ig) A (sIgA) как основного представителя гуморального звена адаптивного иммунитета слизистых оболочек при COVID-19. Работ, посвященных этой проблеме, оказалось недостаточно.

Целью данной работы явился анализ опубликованных данных о секреторном IgA как значимом показателе МИ-ответа ДП в условиях пандемии COVID-19. Для этого проведен поисковый анализ опубликованных работ с помощью англоязычной базы данных медицинских и биологических публикаций *PubMed*. Глубина поиска составила 2 года (2020, 2021).

Современный взгляд на состояние мукозального иммунитета

Слизистые оболочки, покрывающие респираторный, пищеварительный и мочеполовой тракты, а также конъюнктиву глаза, внутреннее ухо и протоки всех экзокринных желез, наделены мощными механическими и химическими факторами защиты. Механизмы врожденного и адаптивного иммунитета защищают эти поверхности, а значит и внутреннюю среду организма от потенциально повреждающих воздействий окружающих факторов, в частности, инфекционных [10].

Иммунная система слизистых оболочек выполняет 4 основные функции:

- защита от вредных микробных патогенов (бактерицидная функция);
- создание барьера против проникновения инфекционных и иммуногенных агентов, присутствующих на слизистой оболочке, в кровь и таким образом — во внутреннюю среду организма (барьерная функция);

- низкая реактивность на безобидные антигены, присутствующие на поверхности слизистых оболочек («толерантность» слизистых);
- поддержание гомеостаза слизистых оболочек (иммунорегуляторная функция) [11, 12].

Иммунитет слизистых оболочек реализуется через единую структурированную и высокоспециализированную систему — мукозассоциированную лимфоидную ткань (*mucosa-associated lymphoid tissue* — MALT), состоящую из специализированных эпителиальных клеток, лимфоидных структур и иммунных молекул, расположенных в подслизистой основе [13]. MALT является многоуровневой системой и размещена «по этажам» в зависимости от анатомического расположения клеток той или иной барьерной ткани. Выделяется лимфоидная ткань, ассоциированная с носоглоткой, трахеей, гастроинтестинальной системой, урогенитальным трактом и др.

MALT — это самый большой барьер, где на общей площади 400 м² (100 м² для легких, исключая бронхиальное дерево) располагаются около 50 % иммунокомпетентных клеток как врожденного, так и приобретенного иммунитета [14–17]. Что касается бронхоассоциированной лимфоидной ткани, то она обнаружена только у детей и лиц подросткового возраста, но не у здоровых взрослых [18].

ДП покрывает жидкий слой, содержащий поверхностно-активные вещества, слизь и перицилиарную жидкость. Возбудитель сначала сталкивается с гуморальными факторами на поверхности слизистой оболочки, позже происходит взаимодействие с клеточными компонентами, к которым относятся макрофаги, эпителиальные, дендритные и тучные клетки и др. При обнаружении патогена эти клетки запускают ряд эффекторных механизмов — выработку активных форм кислорода и антимикробных пептидов [19–21].

К факторам МИ также относятся сапрофитная микрофлора, эпителий, кератинизация и слюнообразование, антимикробные пептиды (лизозим, дефензины, лактоферрин, интерфероны, пропердин), комплемент, врожденные лимфоидные клетки (*innate lymphoid cells*), НК-клетки, sIgA и другие факторы [22]. При столкновении со множеством антигенных стимулов MALT выбирает подходящие эффекторные механизмы и в норме регулирует их интенсивность

с целью предотвращения случайного повреждения тканей и иммунологического истощения [11].

Y. Shi et al. (2020) описаны 2 фазы иммунных реакций при COVID-19. Первая фаза характеризуется незначительными симптомами и защитным локальным иммунным ответом. При его недостаточности возникает 2-я фаза иммунных реакций с широким воспалительным повреждающим воздействием и тяжелыми проявлениями. Таким образом, усиление иммунитета на 1-й фазе и подавление иммунного ответа на 2-й фазе могут явиться фундаментальным подходом к терапевтическому лечению COVID-19 [23].

Особенности sIgA и его роль при COVID-19

Основным фактором защиты на уровне слизистых оболочек является секреторный IgA — гетерогенный изотип иммуноглобулинов, который встречается в 3 молекулярных формах (секреторной, полимерной и мономерной), он представлен 2 подклассами (IgA₁ и IgA₂), а также в виде многочисленных гликоформ [24]. В определенной мере это определяет значимые различия в их физиологических функциях, частично обусловленных местом их образования [18]; sIgA является основным изотипом антител иммунной системы слизистых. Он вырабатывается в количествах, значительно превышающих таковые всех других изотипов Ig, вместе взятых [25].

Различия между секреторным и сывороточным IgA представлены в таблице [3].

В то время как циркулирующий IgA в основном представлен в виде мономерной формы и состоит преимущественно из подкласса IgA₁, секреторный IgA является полимером и состоит из различных пропорций Ig подклассов A₁ и A₂ [26]. Например, в секрете носа содержится от 80 до 90 % IgA₁, в слюне — 60 % [27].

Образование молекулы sIgA происходит следующим образом: в субэпителии слизистых оболочек и связанных с ними железах плазматические клетки продуцируют полимерный IgA, который перемещается через эпителий благодаря Ig-рецептору (pIgR). В это время часть рецептора связывается с IgA и затем расщепляется с образованием молекулы sIgA. Фрагмент рецептора, называемый секреторным компонентом, необходим для поддержания стабильности молекулы sIgA [13, 28].

Таблица
Особенности системного и секреторного IgA [3]

Table
Features of circulatory and secretory IgA [3]

Показатель	Сывороточный IgA	Секреторный IgA
Концентрация	0,5–3,5 мг / мл	Высокая вариабельность в различных секретах
Достижение значения уровня взрослого	В юношеском возрасте	В возрасте 6–12 мес.
Место образования	Костный мозг > селезенка > лимфатические узлы Системный IgA не переходит в секрет	Слизистые оболочки
Молекулярные формы	Преимущественно мономерная	Полимерная (димерная или тетрамерная)
Подклассы	85 % — IgA ₁ 15 % — IgA ₂	IgA ₁ преобладает в большинстве секретов за исключением толстого кишечника и генитального тракта

Известно, что антитела sIgA эффективны против различных видов патогенов, включая вирусы, благодаря таким механизмам, как нейтрализация, подавление адгезии к поверхности слизистой и инвазии в эпителиальные клетки, агглютинации и облегчению удаления патогенных микроорганизмов в слизистом секрете [29]. Описаны также внутриклеточные механизмы ингибирования вирусной репликации [30]. В случае SARS-CoV-2 антитела sIgA предотвращают адгезию к целевым эпителиальным клеткам путем нейтрализации спайк-белка (и таким образом ингибируя его взаимодействие с рецептором АПФ-2 [5]) или связываясь с нуклеокапсидным протеином SARS-CoV-2 [31]. Помимо этого, sIgA может инициировать и регулировать процессы миелоидных иммунных ответов через Fc-фрагмент рецептора IgA (FcαR, CD89), найденного в различных иммунных и эпителиальных клетках, что обуславливает обширность спектра эффекторных функций, включающих как гуморальные, так и клеточные реакции [31].

M. Ejeme et al. в своем исследовании, посвященном изучению моноклональных антител против вируса, сообщают о наличии схожих перекрестно-реактивных эпитопов внутри основного рецептор-связывающего домена белка S как у SARS-CoV, так и у SARS-CoV-2. Показано, что моноклональные антитела IgA (MAb362) обладают большей способностью нейтрализовать вирус, конкурируя со связыванием S-белка с рецепторами АПФ-2 по сравнению с MAb362 IgG, который показал слабый уровень нейтрализации SARS-CoV-2. Это может быть связано с тем, что мономерная, димерная и секреторная формы IgA имеют более длинную шарнирную часть и более гибкую Т-подобную структуру в сравнении с жесткой Y-подобной формой IgG, таким образом обеспечивая больший охват эпитопов вируса за счет преодоления пространственных препятствий [32, 33].

Диагностическая роль IgA и sIgA при COVID-19

На сегодняшний день опубликовано сравнительно небольшое число исследований, посвященных изучению роли IgA, особенно секреторного компонента IgA, при COVID-19.

Как и при инфицировании сезонными штаммами коронавируса, симптомное течение заболевания обусловлено активацией врожденного иммунитета. В первую очередь, происходит индукция выработки провоспалительных цитокинов, в т. ч. интерлейкинов-6 [34]. В то же время синтез других цитокинов, к примеру интерферонов (IFN), ингибируется под влиянием вируса [35–37]. В дальнейшем происходит формирование и активация клеточных (цитотоксических лимфоцитов) и гуморальных (IgM, IgA и IgG) механизмов адаптивного иммунитета [38].

Несмотря на многочисленные исследования в этой области, некоторые факторы, определяющие синтез антител, специфичных для SARS-CoV-2, остаются неопределенными, например, взаимосвязь с тяжестью течения COVID-19, продолжительностью заболевания, возрастом пациента и наличием сопутствующих заболеваний. Существует также дефицит знаний

о SARS-CoV-2-специфических антителах IgA и IgG слизистых оболочек и о том, как их титры соотносятся с течением COVID-19 [34].

Вирус-специфические антитела IgA в сыворотке крови выявляются у пациентов с COVID-19 в наиболее ранние сроки по сравнению с антителами классов IgM или IgG [39, 40]. Эти данные позволяют предположить, что IgA может быть первым антителом, выделяющимся в ответ на внедрение вируса SARS-CoV-2. В опубликованных недавно исследованиях сообщается о выявлении сывороточных и секреторных антител IgA к спайковому антигену SARS-CoV-2 [41] и их обнаружении на протяжении 3 мес. после перенесенного заболевания. *Z. Wang et al.* определено, что уровни сывороточных IgA и IgG против SARS-CoV-2 коррелируют между собой, однако IgA были в 2 раза менее эффективны в нейтрализации вируса по сравнению с IgG. В свою очередь, секреторная форма IgA к вирусу, определяемая в слизистой оболочке, была эффективнее сывороточного мономера, что определяет ее более выраженные нейтрализующие свойства [42]. Также обнаружена значимая взаимосвязь между концентрациями антител IgM и IgG в сыворотке и секрете слюнных желез, тогда как корреляция уровней IgA сыворотки крови и слюны была значительно слабее. Это объясняется тем, что IgM и IgG слюны в основном поступают из кровотока, в то время как IgA слюны образуется прежде всего в слюнных железах в виде sIgA [43].

C. Cervia et al. показано значимое увеличение SARS-CoV-2-специфических титров сывороточных IgA и IgG после появления симптомов у пациентов с тяжелой формой COVID-19 в сравнении с легким и среднетяжелым течением заболевания. Высокие титры противовирусных сывороточных IgA коррелировали с развитием острого респираторного дистресс-синдрома [34]. У здоровых медицинских работников с отрицательными лабораторными маркерами перенесенной инфекции, специфичными для SARS-CoV-2, выявлены SARS-CoV-2-специфические IgA в секретах слизистых носовой полости и слюны, которые в некоторых случаях обладали способностью нейтрализовать вирус *in vitro* [34]. *M. Xue et al.* доказана значимая роль сывороточных IgA и IgG в защите от инвазии вируса SARS-CoV-2 в разрушении бронхиального и альвеолярного эпителия, поэтому уровни этих Ig в сыворотке крови могут быть использованы для оценки степени вовлечения легочной ткани в воспалительный процесс и определения прогноза у пациентов с крайне тяжелым течением заболевания [44].

Недостаточность как местного, так и системного иммунного ответа часто проявляется повышенной восприимчивостью к инфекциям ВДП. Как и в какой мере дефицит IgA влияет на развитие и тяжесть течения COVID-19, до конца неизвестно. С одной стороны, если неспецифические антитела sIgA слизистой оболочки в ВДП оказывают защитный эффект при ранних стадиях заражения SARS-CoV-2, ожидается, что при дефиците sIgA увеличится риск инфицирования, способствуя проникновению вируса в нижние отделы ДП и дальнейшим клиническим проявлениям заболевания [3].

Перспективы создания мукозальных вакцин против SARS-CoV-2

Существующие на сегодняшний день вакцины против COVID-19 имеют инъекционную форму введения и нацелены на выработку специфических IgG к вирусу, тем самым предотвращая вирусемию и развитие клинических симптомов заболевания COVID-19. Однако системное применение вакцин против респираторных патогенов часто обеспечивает ограниченную защиту от репликации и выделения вируса в эпителии ДП, т. к. для этого требуется местный секреторный ответ IgA [45, 46], который может быть вызван только путем экспозиции антигена на слизистой оболочке носоглотки [43]. В отличие от инъекционных форм, использование интраназального способа введения вакцин может обеспечить стерилизующий иммунитет респираторного тракта [47], сокращение частоты развития вирусных заболеваний и передачи инфекции COVID-19.

Действительно, по результатам доклинических исследований парентеральных аденовирусных и матричных РНК вакцин продемонстрировано устойчивое выявление вируса в мазках со слизистых носоглотки, несмотря на предотвращение развития заболевания COVID-19 в большинстве случаев. Это говорит о том, что пациенты после системной вакцинации без клинических симптомов заболевания могут быть выделителями живого вируса через ВДП и, таким образом, являться переносчиками COVID-19 [46].

Как свидетельствуют исследования родственных штаммов коронавирусов (SARS-CoV и MERS-CoV), мукозальная иммунизация против вируса SARS-CoV-2 может обеспечить безопасную и эффективную индукцию длительного ответа системного иммунитета и иммунитета слизистых оболочек [48].

Мукозальная вакцина может быть разработана на основе одной из нескольких платформ, включая вирусные векторы, вирусоподобные частицы, ДНК, субъединицы или инактивированные цельные вирусы, а также живую аттенуированную вакцину [49, 50]. Традиционно для индукции иммунного ответа слизистых оболочек требуется более высокая доза антигена по сравнению с парентеральной иммунизацией, т. к. антигенный препарат может растворяться в слизи носовой полости или выводиться с секретом за счет движения ресничек ДП [51].

Вакцины, доставляемые через слизистые оболочки, повышают приверженность пациентов вакцинации, обеспечивая физический и психологический комфорт, не вызывая травматизации ткани. Это может внести значимый вклад в обеспечение более широкой массовой иммунизации в условиях текущей пандемии. При доставке вакцины с помощью инъекций по сравнению с местным введением значительно увеличиваются экономические затраты на осуществление программ вакцинации, поскольку включают средства на специальное обучение и оплату работы медицинского персонала, стоимость инъекционного устройства и его безопасной утилизации. Это особенно актуально для развивающихся стран. Вакцины, доставляемые путем экспозиции антигена на слизистых оболочках, также

нивелируют риск передачи других инфекций при травматизации медицинского персонала инъекционными устройствами [48].

Интраназальная иммунизация должна быть эффективным средством образования преимущественно sIgA в верхних и нижних ДП, где SARS-CoV-2 может быть нейтрализован и устранен без инициирования воспаления. Можно предположить, что определение антител IgA в секрете носовой полости или слюне могут стать наиболее информативным способом оценки эффективного иммунного ответа против вируса SARS-CoV-2, индуцированного естественным инфицированием или интраназальной иммунизацией [52].

По данным исследования *R.G. King et al.* показано, что интраназальная векторная вакцина аденовируса 5-го типа (Ad5), кодирующая рецептор-связывающий домен (*receptor-binding domain* — RBD) шиповатого (*spike*) протеина SARS-CoV-2, вызывает сильный и высокоспецифичный иммунный ответ против RBD у экспериментальных животных за счет индукции выработки sIgA, а также сывороточных нейтрализующих антител, CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток с Th1-подобным профилем экспрессии цитокинов. На сегодняшний день многообещающим кандидатом на роль вакцины против COVID-19 является AdCOVID5 — вакцина, которая способствует одновременному развитию как системного, так и местного иммунного ответа слизистых оболочек [53].

M.W. Ku et al. представлена вакцина на основе лентивирусного вектора, компоненты которой кодируют полноразмерный *spike*-гликопротеин SARS-CoV-2 и индуцируют нейтрализующие антитела и Т-клеточные ответы. Согласно стратегии интраназального введения вакцины, показано формирование локального иммунного ответа ВДП, что обеспечивает защиту от развития COVID-19 на экспериментальной модели мышей и хомяков. При этом т. н. целевая иммунизация слизистых оболочек (с возможностью привлечения иммунных эффекторов к месту внедрения вируса и индукции местного IgA-ответа) коррелировала с ингибированием репликации SARS-CoV-2 [54].

Заключение

По данным литературных источников указывается на широкое разнообразие механизмов, принимающих участие в локальном иммунном ответе слизистых оболочек, среди них особое внимание уделяется секреторному Ig как основному представителю адаптивного компонента МИ. Получены данные о том, что sIgA играет важную роль в защите слизистых оболочек от респираторных патогенов, включая вирус SARS-CoV-2, а также о возможностях использования sIgA с целью серодиагностики заболевания COVID-19 и перспективах разработки методов по локальной индукции SARS-CoV-2-специфичного иммунного ответа.

Литература / References

1. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D. et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020; 75 (7): 1564–1581. DOI: 10.1111/all.14364.

2. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (8): 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
3. Russell M.W., Moldoveanu Z., Ogra P.L., Mestecky J. Mucosal immunity in COVID-19: A neglected but critical aspect of SARS-CoV-2 infection. *Front. Immunol.* 2020; 11: 611337. DOI: 10.3389/fimmu.2020.611337.
4. Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (4): 2000607. DOI: 10.1183/13993003.00607-2020.
5. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579 (7798): 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
6. Sungnak W., Huang N., Bécavin C. et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.* 2020; 26 (5): 681–687. DOI: 10.1038/s41591-020-0868-6.
7. Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C. et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci. Adv.* 2020; 6 (31): eabc5801. DOI: 10.1126/sciadv.abc5801.
8. van Ginkel F.W., Nguyen H.H., McGhee J.R. Vaccines for mucosal immunity to combat emerging infectious diseases. *Emerg. Infect. Dis.* 2000; 6 (2): 123–132. DOI: 10.3201/eid0602.000204.
9. Kubagawa H., Bertoli L.F., Barton J.C. et al. Analysis of paraprotein transport into the saliva by using anti-idiotypic antibodies. *J. Immunol.* 1987; 138 (2): 435–439. PMID: 3794339. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/138/2/435>
10. Mestecky J., Moldoveanu Z., Smith P.D. et al. Mucosal immunology of the genital and gastrointestinal tracts and HIV-1 infection. *J. Reprod. Immunol.* 2009; 83 (1–2): 196–200. DOI: 10.1016/j.jri.2009.07.005.
11. Holmgren J., Czerkinsky C. Mucosal immunity and vaccines. *Nat. Med.* 2005; 11 (4, Suppl.): S45–53. DOI: 10.1038/nm1213.
12. Tlaskalová-Hogenová H., Tucková L., Lodinová-Zádníková R. Mucosal immunity: its role in defense and allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2002; 128 (2): 77–89. DOI: 10.1159/000059397.
13. Li Y., Jin L., Chen T. The effects of secretory IgA in the mucosal immune system. *Biomed. Res. Int.* 2020; 2020: 2032057. DOI: 10.1155/2020/2032057.
14. Каннер Е.В., Горелов А.В., Печкуров Д.В. и др. Мукозальная иммунная система пищеварительного и респираторного трактов: возможности профилактики и лечения инфекционных заболеваний. *Медицинский совет.* 2019; (11): 100–107. Доступно на: <https://www.med-sovet.pro/jour/issue/viewFile/141/78> / Kan-ner E.V., Gorelov A.V., Pechkurov D.V. et al. [Mucosal immune system of the digestive and respiratory tract: possibilities of prevention and treatment of infectious diseases]. *Meditsinskiy sovet.* 2019; (11): 100–107. Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/issue/viewFile/141/78> (in Russian).
15. Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотик: тонкости взаимодействия. *Русский медицинский журнал.* 2018; 8 (1): 19–27. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Mikrobiota_mukozalnyy_immunitet_iantibiotiki_tonkosti_vzaimodeystviya/ / Kozlov I.G. Microbiota, mucosal immunity and antibiotics: subtleties of interaction. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2018; 8 (1): 19–27. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Mikrobiota_mukozalnyy_immunitet_iantibiotiki_tonkosti_vzaimodeystviya/ (in Russian).
16. Караулов А.В. (ред.). Новое в физиологии мукозального иммунитета. М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, 2015. / Karaulov A.V. (ed.). [New in the physiology of mucosal immunity]. Moscow: Sechenov University publishing house, 2015 (in Russian).
17. Pilette C., Ouadrhiri Y., Godding V. et al. Lung mucosal immunity: immunoglobulin-A revisited. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (3): 571–588. DOI: 10.1183/09031936.01.00228801.
18. Tschernig T., Pabst R. Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) is not present in the normal adult lung but in different diseases. *Pathobiology.* 2000; 68 (1): 1–8. DOI: 10.1159/000028109.
19. Leiva-Juárez M.M., Kolls J.K., Evans S.E. Lung epithelial cells: therapeutically inducible effectors of antimicrobial defense. *Mucosal Immunol.* 2018; 11 (1): 21–34. DOI: 10.1038/mi.2017.71.
20. Evans S.E., Tuvim M.J., Fox C.J. et al. Inhaled innate immune ligands to prevent pneumonia. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163 (1): 195–206. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01237.x.
21. Tuvim M.J., Gilbert B.E., Dickey B.F., Evans S.E. Synergistic TLR2/6 and TLR9 activation protects mice against lethal influenza pneumonia. *PLoS One.* 2012; 7 (1): e30596. DOI: 10.1371/journal.pone.0030596.
22. Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Воропаева Е.А. и др. Микробиоценозы открытых полостей и мукозальный иммунитет. *Эффективная фармакотерапия.* 2013; 27 (2): 6–11. Доступно на: <https://umedp.ru/upload/iblock/1f1/1f1a844e7ab97c393f6dbb7992112f4.pdf> / Afanas'ev S. S., Aleshkin V. A., Voropaeva E. A. et al. [Microbiocenoses of open cavities and mucosal immunity]. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2013; 27 (2): 6–11. Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/1f1/1f1a844e7ab97c393f6dbb7992112f4.pdf> (in Russian).
23. Shi Y., Wang Y., Shao C. et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020; 27 (5): 1451–1454. DOI: 10.1038/s41418-020-0530-3.
24. Mestecky J., Strober W., Russell M.W. et al. (eds). *Mucosal Immunology.* 4th ed. Amsterdam: Elsevier, Academic Press; 2015.
25. Pabst R., Russell M.W., Brandtzaeg P. Tissue distribution of lymphocytes and plasma cells and the role of the gut. *Trends Immunol.* 2008; 29 (5): 206–208. DOI: 10.1016/j.it.2008.02.006.
26. Steffen U., Koeleman C.A., Sokolova M.V. et al. IgA subclasses have different effector functions associated with distinct glycosylation profiles. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 120. DOI: 10.1038/s41467-019-13992-8.
27. Woof J.M., Russell M.W. Structure and function relationships in IgA. *Mucosal Immunol.* 2011; 4 (6): 590–597. DOI: 10.1038/mi.2011.39.
28. Baker K., Blumberg R.S., Kaetzel C.S. Immunoglobulin transport and immunoglobulin receptors. In: Mestecky J., Strober W., Russell M.W. et al. (eds). *Mucosal Immunology.* 4th ed. Amsterdam: Elsevier, Academic Press; 2015: 349–407. DOI: 10.1016/B978-0-12-415847-4.00019-7.
29. Russell M., Kilian M., Mantis N., Orthésy B. Biological activities of mucosal immunoglobulins. In: Mestecky J., Strober W., Russell M.W. et al. (eds). *Mucosal Immunology.* 4th ed. Amsterdam: Elsevier, Academic Press; 2015: 429–454.
30. Bidgood S.R., Tam J.C., McEwan W.A. et al. Translocalized IgA mediates neutralization and stimulates innate immunity inside infected cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111 (37): 13463–13468. DOI: 10.1073/pnas.1410980111.
31. Varadhachary A., Chatterjee D., Garza J. et al. Salivary anti-SARS-CoV-2 IgA as an accessible biomarker of mucosal immunity against COVID-19. *medRxiv.* 2020; 2020.08.07.20170258 [Preprint. Posted: August 11, 2020]. DOI: 10.1101/2020.08.07.20170258.
32. Boehm M.K., Woof J.M., Kerr M.A., Perkins S.J. The fab and fc fragments of IgA1 exhibit a different arrangement from that in IgG: a study by X-ray and neutron solution scattering and homology modelling. *J. Mol. Biol.* 1999; 286 (5): 1421–1447. DOI: 10.1006/jmbi.1998.2556.
33. Ejemel M., Li Q., Hou S. et al. A cross-reactive human IgA monoclonal antibody blocks SARS-CoV-2 spike-ACE2 interaction. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 4198. DOI: 10.1038/s41467-020-18058-8.
34. Cervia C., Nilsson J., Zurbuchen Y. et al. Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 147 (2): 545–557.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.10.040.
35. Schulz K. S., Mossman K.L. Viral evasion strategies in type I IFN signaling – A summary of recent developments. *Front. Immunol.* 2016; 7: 498. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00498.
36. Hu Y., Li W., Gao T. et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid inhibits type I interferon production by interfering with TRIM25-mediated RIG-I ubiquitination. *J. Virol.* 2017; 91 (8): e02143–16. DOI: 10.1128/JVI.02143-16.
37. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W.C. et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell.* 2020; 181 (5): 1036–1045.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
38. Amanna I.J., Slifka M.K. Mechanisms that determine plasma cell lifespan and the duration of humoral immunity. *Immunol. Rev.* 2010; 236 (1): 125–138. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00912.x.
39. Faustini S.E., Jossi S.E., Perez-Toledo M. et al. Detection of antibodies to the SARS-CoV-2 spike glycoprotein in both serum and saliva enhances detection of infection. *medRxiv.* 2020; 2020.06.16.20133025. [Preprint. Posted: June 18, 2020]. DOI: 10.1101/2020.06.16.20133025.
40. Ma H., Zeng W., He H. et al. Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19. *Cell. Mol. Immunol.* 2020; 17 (7): 773–775. DOI: 10.1038/s41423-020-0474-z.

41. Isho B., Abe K.T., Zuo M. et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci. Immunol.* 2020; 5 (52): eabe5511. DOI: 10.1126/sciimmunol.abe5511.
42. Wang Z., Lorenzi J.C.C., Muecksch F. et al. Enhanced SARS-CoV-2 neutralization by secretory IgA in vitro. *bioRxiv.* 2020; 2020.09.09.288555. [Preprint. Posted: September 09, 2020]. DOI: 10.1101/2020.09.09.288555.
43. Brandtzaeg P. Secretory immunity with special reference to the oral cavity. *J. Oral. Microbiol.* 2013; 5 (1): 20401. DOI: 10.3402/jom.v5i0.20401.
44. Xue M., Zhang T., Hu H. et al. Predictive effects of IgA and IgG combination to assess pulmonary exudation progression in COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (3): 1443–1448. DOI: 10.1002/jmv.26437.
45. Vabret N., Britton G.J., Gruber C. et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity.* 2016; 52 (6): 910–941. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.
46. Bleier B.S., Ramanathan M., Lane A.P. COVID-19 vaccines may not prevent nasal SARS-CoV-2 infection and asymptomatic transmission. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2020; 164 (2): 305–307. DOI: 10.1177/0194599820982633.
47. Hassan A.O., Kafai N.M., Dmitriev I.P. et al. A single-dose intranasal ChAd vaccine protects upper and lower respiratory tracts against SARS-CoV-2. *Cell.* 2020; 183 (1): 169–184.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.026.
48. Mudgal R., Nehul S., Tomar S. Prospects for mucosal vaccine: shutting the door on SARS-CoV-2. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2020; 16 (12): 2921–2931. DOI: 10.1080/21645515.2020.1805992.
49. Amanat F., Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity.* 2020; 52 (4): 583–589. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.03.007.
50. Yong C.Y., Ong H.K., Yeap S.K. et al. Recent advances in the vaccine development against middle east respiratory syndrome-coronavirus. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 1781. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01781.
51. Neutra M.R., Kozlowski P.A. Mucosal vaccines: the promise and the challenge. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6 (2): 148–58. DOI: 10.1038/nri1777.
52. Conley M.E., Delacroix D.L. Intravascular and mucosal immunoglobulin A: two separate but related systems of immune defense? *Ann. Intern. Med.* 1987; 106 (6): 892–899. DOI: 10.7326/0003-4819-106-6-892.
53. King R.G., Silva-Sanchez A., Peel J.N. et al. Single-dose intranasal administration of AdCOVID elicits systemic and mucosal immunity against SARS-CoV-2 in mice. *bioRxiv.* 2020; 2020.10.10.331348. [Preprint. Posted: October 11, 2020]. DOI: 10.1101/2020.10.10.331348.
54. Ku M.W., Bourguine M., Authié P. et al. Intranasal vaccination with a lentiviral vector protects against SARS-CoV-2 in preclinical animal models. *Cell Host Microbe.* 2021; 29 (2): 236–249.e6. DOI: 10.1016/j.chom.2020.12.010.

Поступила: 10.04.21

Принята к печати: 17.06.21

Received: April 10, 2021

Accepted for publication: June 17, 2021

Информация об авторах / Author Information

Крюкова Надежда Олеговна — ассистент, аспирант кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (926) 045-21-06; e-mail: kryukovanadia@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-0959>)

Nadezhda O. Kryukova, Assistant, Post-Graduate Student, Department of Hospital Therapy, Pediatrics Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (926) 045-21-06; e-mail: kryukovanadia@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-0959>)

Ракунова Екатерина Борисовна — к. м. н., врач-оториноларинголог, ассистент кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (910) 403-16-26; e-mail: rakunova.eb@lmsmu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8873-3545>)

Ekaterina B. Rakunova, Candidate of Medicine, Otorhinolaryngologist, Assistant, Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University); tel.: (910) 403-16-26; e-mail: rakunova.eb@lmsmu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8873-3545>)

Костинов Михаил Петрович — д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (963) 782-35-23; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

Mikhail P. Kostinov, Doctor of Medicine, Professor; Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Head of the Laboratory for Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera”; tel.: (963) 782-35-23; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

Баранова Ирина Александровна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>)

Irina A. Baranova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatrics Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>)

Свитич Оксана Анатольевна — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; профессор кафедры иммунологии медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: svitichoa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>)

Oxana A. Svitch, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera”; Professor, Department of Immunology, Faculty of Medicine and Biology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: svitichoa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>)

Участие авторов

Крюкова Н.О. — сбор и обработка материала, написание текста

Ракунова Е.Б. — сбор материала

Костинов М.П. — редактирование текста статьи

Свитич О.А. — редактирование текста статьи

Баранова И.А. — сбор и обработка материала, редактирование

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Kryukova N.O. — collecting and processing the material, writing the text

Rakunova E.B. — collecting the material

Kostinov M.P. — editing the text of the article

Svitich O.A. — editing the text of the article

Baranova I.A. — collecting and processing the material, editing.

All the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Обструктивное апноэ сна и сердечно-сосудистая коморбидность: современное разногласье в оценке эффективности влияния СРАР-терапии на патогенетические механизмы и сердечно-сосудистые заболевания

М.В.Агальцов¹, Л.С.Коростовцева² ✉

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Резюме

Нарушение дыхания во сне, в частности, обструктивное апноэ сна (ОАС), является широко распространенным заболеванием в общей популяции экономически развитых стран. В последние десятилетия ведущим методом лечения клинически значимых форм апноэ хорошо зарекомендовал себя метод неинвазивной вентиляции легких с созданием постоянного положительного давления в дыхательных путях (*Continuous Positive Airway Pressure* — СРАР) в качестве терапии первой линии. **Целью** работы явился обзор доказательной базы воздействия СРАР-терапии на различные звенья патогенеза ОАС (симпатическая активность во сне, процессы сосудистого воспаления, эндотелиальная функция, процессы оксидативного стресса и коагуляции крови) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — артериальную гипертензию (АГ), сердечные аритмии, сердечную недостаточность (СН), легочную гипертензию, ишемическую болезнь сердца и комбинированные сердечно-сосудистые исходы, в т. ч. смертность. **Методы.** По данным когортных наблюдательных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов, в которых рассматривалось влияние СРАР-терапии на патофизиологические звенья ОАС и ассоциированные ССЗ, проанализированы существующие в настоящий момент рекомендации и регламентирующие документы, касающиеся ведения пациентов с ССЗ и ОАС. Поиск проводился по базам данных *Scopus*, *Pubmed*, *Google Scholar*, РИНЦ. **Результаты.** Несмотря на недолговременное использование СРАР-терапии в клинической практике, накоплено достаточно доказательств относительно положительного эффекта воздействия СРАР-терапии на некоторые звенья патогенеза (симпатическую активацию, в определенной мере — сосудистое воспаление и эндотелиальную дисфункцию) и ССЗ (АГ, в частности, ее резистентную форму, а также пароксизмальные формы фибрилляции предсердий). При изучении остальных форм ССЗ и патогенетических звеньев, связанных с ОАС, по данным, как правило, наблюдательных исследований продемонстрированы хорошие результаты лечения, однако данных РКИ либо недостаточно, либо они неоднозначны, часто при небольшом числе участников, поэтому на настоящий момент убедительных доказательств преимуществ этого вида лечения не получено. **Заключение.** В настоящее время по результатам многих исследований подчеркивается, что при проведении РКИ основным барьером для получения приемлемых доказательств эффективности СРАР-терапии, связанных со снижением риска ряда ССЗ, особенно при плохой приверженности терапии из-за отсутствия дневной сонливости, является требуемый уровень приверженности СРАР-терапии — регулярное использование ≥ 4 ч за ночь.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, СРАР-терапия, симпатическая активация во сне, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистая смертность.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки при подготовке статьи.

Для цитирования: Агальцов М.В., Коростовцева Л.С. Обструктивное апноэ сна и сердечно-сосудистая коморбидность: современное разногласье в оценке эффективности влияния СРАР-терапии на патогенетические механизмы и сердечно-сосудистые заболевания. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 799–807. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-799-807

Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidity: modern discordance in assessing the effectiveness of CPAP-therapy against the pathogenetic mechanisms and cardiovascular diseases

Mikhail V. Agaltsov¹, Lyudmila S. Korostovtseva² ✉

¹ Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine”, Healthcare Ministry of Russian Federation: Petroverigskiy per. 10, build. 3, Moscow, 101990, Russia

² Federal State Budgetary Institution “Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation: Akkuratova ul. 2, Saint-Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Sleep-disordered breathing (and obstructive sleep apnea, OSA) is a common pathology in the general population in economically developed countries. In the last decades, CPAP therapy (continuous positive airway pressure) became the first-choice treatment option in clinically relevant

OSA. Objective. The review summarized available evidence about the effects of CPAP-therapy on the main pathogenetic pathways of OSA (sleep-related sympathetic activity, vascular inflammation, endothelial dysfunction, oxidative stress, and blood coagulation) and cardiovascular diseases (CVDs — hypertension, cardiac arrhythmias, heart failure, pulmonary hypertension, coronary heart disease, and combined cardiovascular outcomes, including cardiovascular mortality). **Methods.** We analyzed the data of the randomized observational cohort clinical trials and meta-analyses, which assessed the effects of CPAP-therapy on the pathophysiological mechanisms of OSA and the associated CVDs. We also analyzed current guidelines on the management of patients with CVDs and OAS. We searched the following databases: Scopus, Pubmed, Google Scholar, Russian Scientific Citation Index. **Results.** Despite the rather recent implementation of this method, the accumulated evidence shows its favorable impact on OSA pathogenesis (on sympathetic activity and, to some extent, on vascular inflammation and endothelial dysfunction) and CVDs (hypertension, in particular, resistant hypertension, and paroxysmal atrial fibrillation). The observational studies also demonstrate favorable outcomes regarding other CVDs. However, the data of the randomized clinical trials are limited or controversial, the samples are rather small, which leads to inconsistent conclusions. **Conclusion.** Currently, most of the researchers emphasize that the required CPAP-adherence level (regular use for at least 4 h nightly) is the main barrier to getting the high-level evidence of CPAP efficiency with regard to the cardiovascular risk. This factor becomes the biggest limitation in patients who are characterized by the low compliance because they are not prone to daytime sleepiness.

Key words: obstructive sleep apnea, CPAP-therapy, sleep-related sympathetic activity, endothelial dysfunction, oxidative stress, cardiovascular morbidity and mortality.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest related to this publication.

Funding. The authors declare no financial support.

For citation: Agaltsov M.V., Korostovtseva L.S. Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidity: modern discordance in assessing the effectiveness of CPAP-therapy against the pathogenetic mechanisms and cardiovascular diseases. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 799–807 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-799-807

Обструктивное апноэ сна (ОАС) является распространенным состоянием, выявляемым в общей популяции у 23,4 % женщин и 49,7 % мужчин согласно исследованию *HypnoLaus Cohort* [1]. Клинические проявления (повышенная дневная сонливость, определяемая по Эпвортской шкале сонливости (*Epworth Sleepiness Scale* — ESS)), сочетавшиеся с объективными проявлениями болезни, регистрировались у 12,5 % у мужчин и 5,9 % женщин. Представленность ОАС в когортах пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) оказалась еще выше [2]. Этому способствует целая цепочка взаимосвязанных патологических явлений, вызываемых ночными остановками дыхания. Фрагментация сна, колебания внутригрудного давления и интермиттирующая гипоксемия могут вызвать каскад патологических реакций — повышение симпатической активности, активизацию окислительного стресса и сосудистого воспаления с последующим развитием эндотелиальной дисфункции, артериальной ригидности, что, в свою очередь, может способствовать развитию ССЗ.

Подразумевается, что при эффективном лечении апноэ эти реакции должны нейтрализоваться, а сердечно-сосудистые риски — понизиться. В настоящее время методом лечения первой линии ОАС средней и тяжелой степени является неинвазивная вентиляция легких с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (*Continuous Positive Airway Pressure* — CPAP) [3]. При использовании указанного метода нормализуется дыхание в ночное время, улучшается качество ночного сна и качество жизни в целом, снижается дневная сонливость. Однако достижение приверженности пациентов CPAP-терапии является сложной задачей.

Целью работы явился обзор доказательной базы воздействия CPAP-терапии на механизмы развития и основные формы сердечно-сосудистой патологии, а также роль и место CPAP-терапии в международных и национальных рекомендациях по профилактике и лечению ССЗ. При этом изучены результаты когортных наблюдательных рандомизированных кли-

нических исследований (РКИ), а также метаанализов, по данным которых рассматривалось влияние CPAP-терапии на патофизиологические звенья ОАС и ассоциированные с ним ССЗ. Также проанализированы существующие на данный момент рекомендации и регламентирующие документы, касающиеся ведения пациентов с ССЗ и ОАС. Поиск исследования велся по базам данных *Scopus*, *Pubmed*, *Google Scholar*, РИНЦ.

Симпатическая активация

По результатам наблюдательных исследований сделано предположение, что при эффективной CPAP-терапии у пациентов с ОАС может понизиться симпатическая активность не только во время сна, но и в дневное время, особенно при сочетании ОАС и артериальной гипертензией (АГ) [4]. Так, по данным работы [5] по оценке функций ствола мозга с помощью магнитно-резонансной томографии обнаружено значительное повышение мышечной симпатической нервной активности у пациентов с ОАС, которая снижалась после начала CPAP. Этот эффект обусловлен восстановлением областей ствола мозга, связанных с мышечной симпатической нервной активностью, что свидетельствует о влиянии CPAP-терапии на структуры мозга, ответственные за симпатическую регуляцию.

По данным метаанализа РКИ [6] показано положительное влияние CPAP-терапии на избыточную симпатическую активацию. Отмечается, что даже короткий 10-дневный курс CPAP-терапии связан со значительным снижением уровня катехоламинов в дневное время [7]. Такой ответ на лечение наблюдался только у пациентов с тяжелой формой ОАС. В то же время по некоторым данным значительных различий в отношении уровней адреналина и норэпинефрина при 3-месячном лечении пациентов с апноэ, рандомизированных в группу CPAP-терапии, не показано [8].

Среди прочих РКИ заслуживает внимания исследование *A. Noda et al.* (2007), по данным которого

рассматривалось воздействие СРАР-терапии на чувствительность к барорефлексу при умеренном и тяжелом ОАС. Продemonстрировано ее значительное улучшение при СРАР-терапии, в отличие от такового у лиц контрольной группы [9].

По результатам одного из последних исследований *E. Thunström et al.* (2016) изучен лечебный эффект антагониста рецептора ангиотензина II лозартана и СРАР-терапии у пациентов со впервые выявленной АГ, сочетающейся с ОАС. В группе пациентов без ОАС при 6-недельной терапии лозартаном отмечено значительное повышение уровня ренина и снижение уровня альдостерона, в то время как при ОАС значительного снижения уровня альдостерона не наблюдалось. При дальнейшей рандомизации пациентов с ОАС в группу СРАР-терапии оказалось, что присоединение СРАР-терапии в течение 6 нед. сопровождалось тенденцией к снижению уровня альдостерона [10].

Таким образом, по данным большинства работ подтверждено, что у больных ОАС при СРАР-терапии снижается симпатическая активация.

Окислительный стресс

Наиболее высокие концентрации 8-изопростана в утреннем выдыхаемом конденсате и плазме крови у пациентов с ОАС по сравнению с аналогичными концентрациями у здоровых пациентов с ожирением продемонстрированы по данным наблюдательного исследования. После начала СРАР-терапии сообщается о значительном снижении уровня 8-изопростана [11]. Увеличение антиоксидантного резерва показано у пациентов с ОАС после 12 мес. СРАР-терапии, но только среди приверженных лечению [12]. В другом наблюдательном исследовании у лиц с ОАС тяжелой степени отмечен более высокий уровень маркеров окислительного стресса (свободные радикалы кислорода) по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы. После подбора СРАР-терапии в течение 1 ночи уровни свободных радикалов кислорода понизились и не повышались в течение 2 мес. лечения [13].

Согласно результатам единичных РКИ, через 12 нед. СРАР-терапии по сравнению с использованием фиктивной (*sham*) СРАР отмечено значимое снижение уровня 8-изопростана и увеличение содержания оксида азота [8].

Однако на настоящий момент исследования, в т. ч. РКИ, посвященные влиянию СРАР-терапии на окислительный стресс, слишком малочисленны, чтобы констатировать положительное влияние лечения на этот процесс.

Воспаление

Большая группа циркулирующих медиаторов воспаления оценивались по данным наблюдательных исследований. По данным метаанализа данных пациентов с ОАС ($n = 1\,199$) показано, что стандартизированная средняя разница для уровней С-реактивного белка (СРБ) после СРАР-терапии снижалась до 0,64 единиц (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,40—

0,88) [14]. При анализе показателей у пациентов подгрупп наиболее значительное снижение уровня СРБ установлено через 3 мес. после начала лечения. По результатам метаанализа по оценке уровня СРБ, фактора некроза опухоли (TNF)- α , интерлейкина (IL)-6 и -8 выявлены изменения уровней всех изученных воспалительных биомаркеров и выделена подгруппа лиц, у которых уровень биомаркеров зависел от продолжительности терапии (≥ 3 мес. и ≥ 4 ч за ночь) [15]. Среди других исследованных воспалительных биомаркеров у пациентов с ОАС после СРАР-терапии снижалась концентрация молекулы клеточной адгезии-1 (ICAM-1), отражающая адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов [16].

По данным РКИ по оценке влияния СРАР-терапии на маркеры воспаления, которые часто проводятся с использованием фиктивной (*sham*) СРАР-терапии апноэ сна в качестве сравнения, показаны противоречивые результаты. У пациентов, использовавших СРАР-терапию в течение 12 нед. с хорошей комплаентностью терапии, произошло снижение уровня маркера, отражающего работу рецептора TNF (TNF- R_1) [8]. На уровне остальных маркеров воспаления (TNF- α , IL-6 и лейкотриен B4) лечение СРАР не оказало значимого влияния. В то же время *I. Kritikou et al.* (2014) по результатам РКИ с перекрестным дизайном не подтверждены изменения уровня TNF- R_1 после 2-месячной СРАР-терапии [17].

Показано также отсутствие значительного влияния долгосрочной СРАР-терапии (в течение 1 года) на уровни СРБ, IL-8 и TNF- α у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с ОАС [18]. В то же время отмечено одинаковое снижение уровня IL-6 у больных обеих групп — при назначении СРАР-терапии и без таковой. Следует отметить также низкую приверженность СРАР-терапии из-за отсутствия сонливости днем.

По результатам метаанализов наблюдательных исследований показаны значимые улучшения концентрации воспалительных биомаркеров у пациентов с хорошей комплаентностью. Однако результаты РКИ менее оптимистичны, вероятно, из-за сравнительно небольших размеров выборки и часто встречающейся низкой комплаентности терапии.

Эндотелиальная функция

При проведении в течение 6 мес. СРАР-терапии у пациентов с нормальным АД отмечено улучшение функции эндотелия по сравнению с таковой у пациентов с ОАС и наличием сопоставимой эндотелиальной дисфункции, у которых СРАР-терапия не проводилась [19]. Более того, после отмены СРАР-терапии эндотелиальная функция вновь ухудшилась, что является подтверждением ее обратимости и связи с хорошей комплаентностью СРАР-терапии. Повышение уровня оксида азота (NO) и понижение уровня эндотелина-1 отмечены у пациентов на фоне СРАР-терапии [20]. *M.D. Cross et al.* (2008) измерена эндотелиальная функция (реакция на вазодилатирующие препараты) до и после 6-недельной СРАР-

терапии у пациентов с ОАС с разными по степени выраженности эпизодами десатурации [21]. При этом отмечено нарушение вазодилатации, прямо пропорциональное выраженности гипоксемии, а при CPAP-терапии вазодилатация значительно улучшалась, особенно у пациентов с ОАС, которое сопровождалось максимальной десатурацией.

Также P.J.Simpson et al. (2013) по данным 12-недельного двойного слепого исследования методом периферической артериальной тонометрии оценена эндотелиальная функция у мужчин с ОАС ($n = 50$) без сахарного диабета [22]. После CPAP-терапии, несмотря на ремиссию заболевания, эндотелиальная дисфункция значимо не улучшилась. По результатам РКИ L.Ayers et al. (2013) продемонстрировано, что развитию эндотелиальной дисфункции может способствовать даже 2-недельное прекращение CPAP-терапии [23].

Таким образом, по данным обсервационных исследований получены положительные результаты, однако результаты нескольких РКИ, проведенных в этой области, дают противоречивые сведения о влиянии CPAP-терапии на эндотелиальную функцию у пациентов с ОАС.

Влияние CPAP-терапии на сердечно-сосудистые заболевания и кардиоваскулярную смертность

Артериальная гипертензия. По результатам первых наблюдательных исследований, объединенных в метаанализы, показана эффективность CPAP-терапии в отношении снижения АД у пациентов как с нормальным АД, так и при сочетании АГ с ОАС, у которых отмечалось более выраженное снижение АД [24]. Однако по данным более поздних метаанализов на фоне CPAP-терапии отмечено большее снижение как ночного, так и дневного АД у пациентов с ОАС и резистентной АГ [25, 26]. Также высказано предположение о том, что при недостаточном снижении АД ночью (“non-dipping”) в случае сочетания АГ и ОАС CPAP-терапия может восстанавливать суточный профиль АД [27].

Эти данные нашли полное подтверждение при проведении 2-летнего наблюдательного исследования [28]. Так, при 24-часовом мониторинге АД при CPAP-терапии установлены не только снижение АД, но и корреляция снижения АД в зависимости от комплаентности CPAP, а также снижение АД в подгруппе пациентов с плохо контролируемой АГ.

По результатам некоторых РКИ возник вопрос о снижении АД при CPAP-терапии в некоторых клинических ситуациях. Так, получены данные, свидетельствующие о нейтральном эффекте на АД при 8-недельной CPAP-терапии ОАС легкой степени [29]. В другом РКИ, проведенном с участием пациентов с АГ и ОАС без выраженной дневной сонливости, также не показано влияния CPAP-терапии на уровень АД [30]. На основе полученных данных сформулированы факторы, позволяющие предположить положительный ответ АД на CPAP-терапию. К ним относятся приверженность CPAP (использование CPAP > 5 ч

за 1 ночь), исходная степень тяжести ОАС (как правило, при тяжелом ОАС), сопутствующая дневная сонливость и наличие исходной АГ [31].

Результаты последних метаанализов позволяют утверждать, что при CPAP-терапии при ОАС значительно снижается АД. По данным суточного мониторинга АД показано снижение систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД на 2,0–2,5 и 1,5–2,0 мм рт. ст. соответственно [25], в случае резистентной АГ – $\leq 4,7$ –7,2 и 2,9–4,9 мм рт. ст. для САД и ДАД соответственно [26]. Учитывая, что снижение уровня САД даже на 2–3 мм рт. ст. связано с уменьшением риска развития инсульта и ИБС, при длительном лечении ОАС при АГ может снизиться частота сердечно-сосудистых осложнений.

Важно упомянуть также о сравнении эффективности антигипертензивных препаратов и CPAP-терапии. В исследовании с перекрестным дизайном [10] CPAP-терапия уступала антагонисту рецептора ангиотензина II валсартану по степени снижения АД, однако при их совместном применении отмечено дополнительное снижение АД. Аналогичные результаты получены при сравнении применения CPAP-терапии и валсартана [32], с наиболее выраженным антигипертензивным эффектом при использовании аппаратов CPAP ≥ 4 ч за 1 ночь.

Таким образом, по результатам метаанализов и систематических обзоров, основанных на показателях как наблюдательных исследований, так и нескольких РКИ, посвященных влиянию CPAP-терапии на уровень АД, отмечен значимый антигипертензивный эффект, особенно выраженный у лиц с нарушенным суточным профилем АД и неконтролируемой или резистентной АГ. Более того, CPAP в сочетании с антигипертензивными препаратами может быть комбинированным вариантом терапии АГ.

Легочная гипертензия. При CPAP-терапии установлено снижение легочной сосудистой реактивности к гипоксии за счет восстановления базового уровня O_2 в период сна [33].

По данным РКИ по оценке эффективности CPAP-терапии по сравнению с sham-CPAP у пациентов с ОАС и сопутствующей легочной гипертензией ($n = 23$) показана эффективность CPAP – по данным эхокардиографии в течение 3 мес. значительно улучшились показатели САД в легочной артерии (в среднем – с 40 до 24 мм рт. ст.) [34].

Уровня доказательности и количества работ пока недостаточно для того, чтобы сформулировать однозначный вывод о влиянии CPAP-терапии на уровень легочной гипертензии у пациентов с ОАС, хотя существующие единичные исследования на фоне терапии говорят о значимом снижении САД в легочной артерии.

Сердечные аритмии. A.S.Fein et al. (2013) показано, что CPAP-терапия после проведенного катетерного лечения фибрилляции предсердий (ФП) приводит к снижению количества рецидивов (71,9 % vs 36,7 %; $p = 0,01$) и потребности в назначении антиаритмических препаратов или повторной операции (65,6 % vs 33,3 %; $p = 0,02$). Отмечена сопоставимая частота

рецидивов ФП у пациентов, получавших СРАР-терапию, и лиц без апноэ (отношение рисков — 0,7; $p = 0,46$) [35].

По результатам метаанализа продемонстрировано снижение риска ФП на 42 % (объединенный коэффициент риска — 0,58; 95%-ный ДИ — 0,47–0,70) у лиц с ОАС, получающих СРАР-терапию [36]. Заболеваемость и тяжесть желудочковых аритмий также снижались при применении СРАР [37]. Однако РКИ на эту тему в доступной литературе немного. Так, у пациентов с ОАС и систолической дисфункцией левого желудочка показано снижение на 58 % частоты выявления желудочковой эктопии во время сна после 1 мес. СРАР-терапии [38].

Ишемическая болезнь сердца и комбинированные сердечно-сосудистые исходы (в т. ч. сердечно-сосудистая смертность). По результатам наблюдательного 10-летнего исследования с участием мужчин из когорты пациентов клиники сна *J.M. Marin et al.* (2005) установлено, что нелеченое тяжелое апноэ (индекс апноэ-гипопноэ > 30 эпизодов в час) является независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти по сравнению с лицами, получавшими СРАР-терапию, у которых отмечается значительное снижение частоты нефатальных и смертельных сердечно-сосудистых событий (ССС) [39]. По данным проспективного наблюдательного исследования с участием пожилых пациентов (возраст ≥ 65 лет), отношение шансов (ОШ) показателя смертности от ССЗ составило 2,25 (95%-ный ДИ — 1,41–3,61) у нелеченых пациентов с тяжелой формой ОАС по сравнению с таковым у лиц группы контроля, тогда как у лиц, получавших СРАР-терапию, риск не был увеличен (ОШ — 0,93; 95%-ный ДИ — 0,46–1,89) [40]. В то же время при наблюдении другой когорты пациентов с диагностированной ИБС значительного увеличения риска основных неблагоприятных ССС и цереброваскулярных событий у больных с апноэ сна и дневной сонливостью, получавших СРАР-терапию, по сравнению с лицами без ОАС не показано [41].

Среди первых РКИ, посвященных оценке влияния СРАР-терапии на долгосрочные сердечно-сосудистые исходы, *F.Barbé et al.* (2012) обследованы пациенты без сонливости с ОАС, в т. ч. тяжелым (индекс апноэ-гипопноэ — ≥ 20 эпизодов в час), и без ССЗ в начале наблюдения, рандомизированные в группы получавших ($n = 357$) и не получавших ($n = 366$) СРАР-терапию; срок наблюдения составил 4 года. Отмечено, что СРАР-терапия не привела к значительному снижению частоты регистрации первичной комбинированной точки основных ССС. Однако при последующем выделении группы лиц, длительность терапии у которых составляла > 4 ч за 1 ночь, по данным субанализа показано значимое снижение заболеваемости АГ и случаев ССС [42].

По данным одноцентрового РКИ RICCDSA (*Randomized Intervention with Continuous Positive Airway Pressure in CAD and OSA*), проведенного в когорте лиц с ИБС, оценивались длительные результаты лечения ОАС. Перенесшие реваскуляризацию миокарда пациенты с ИБС и ОАС средней и тяжелой степени были

рандомизированы для проведения лечения СРАР-терапии в течение 5 лет. Хотя частота достижения первичной комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (необходимость в повторной реваскуляризации миокарда, инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смертность) не различалась между пациентами двух групп, при поправке на длительность лечения выявлено значимое снижение риска у тех, кто использовал СРАР-терапию как минимум 4 ч за 1 ночь (скорректированное ОШ — 0,29; 95%-ный ДИ — 0,10–0,86; $p = 0,026$) [43].

На сегодняшний день самым большим РКИ в когорте пациентов с ОАС в сочетании с ИБС и / или цереброваскулярными заболеваниями является исследование *R.D. McEvoy et al.* SAVE (*the Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints*) (2016) [44]. Пациенты с ИБС и / или цереброваскулярными заболеваниями и сопутствующим ОАС ($n = 2\,717$) были рандомизированы в 2 группы. Первичная комбинированная конечная точка включала в себя сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт или госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности или транзиторной ишемической атаки. При наблюдении в среднем в течение 3,7 года первичная конечная точка зарегистрирована у 17,0 % пациентов в группе СРАР-терапии и 15,4 % лиц, не получавших СРАР (ОШ для СРАР — 1,10; 95%-ный ДИ — 0,91–1,32). При первичном анализе доказательств влияния СРАР-терапии на первичную комбинированную конечную точку не получено. Однако следует отметить и недостатки исследования. Прежде всего, набор осуществлялся по результатам скрининговой диагностики ОАС, что может искажать степень тяжести болезни включенных пациентов. В группе СРАР-терапии средняя продолжительность терапии составила всего 3,3 ч за 1 ночь, и только у 42 % пациентов отмечена адекватная приверженность терапии (≥ 4 ч за 1 ночь). При проведении вторичного анализа в группе с высокой приверженностью СРАР-терапии установлен более низкий риск достижения конечной точки, отражающей развитие церебральных событий (ОШ — 0,52; 95%-ный ДИ — 0,30–0,90). Однако при исключении из исследования пациентов с дневной сонливостью (ESS > 15 баллов) потенциально ограничилась оценка влияния тяжелых форм апноэ на конечные точки. Основным ограничением этого исследования явился относительно низкий уровень приверженности СРАР-терапии, особенно у пациентов с установленными ССЗ [45].

По данным метаанализа *A.S. Abuzaid et al.* (2017), при проведении которого были учтены данные упомянутых РКИ [42–45], сделан вывод о том, что при использовании СРАР-терапии у лиц с ОАС не установлено прямой связи с улучшением сердечно-сосудистых исходов, кроме подгруппы, пациенты которой использовали СРАР-терапию ≥ 4 ч за 1 ночь [46]. По результатам метаанализа [47] никаких доказательств различных ассоциаций СРАР-терапии в зависимости от степени тяжести апноэ, продолжительности наблюдения или приверженности лечению не представлено. Тем не менее в качестве основной методологической проблемы данных работ указыва-

ется на сочетание разнородной группы исследований, включающей разные по набору когорты (из клиники сна или лиц с наличием ССЗ), а также пациентов с сочетанием ОАС и центрального апноэ сна (дыхание Чейна–Стокса).

В целом данные наблюдательных исследований свидетельствуют об эффективном лечении методом вентиляционной поддержки пациентов с ИБС и комбинированными сердечно-сосудистыми исходами (включая кардиальную летальность). В то же время по результатам РКИ у пациентов с ОАС без дневной сонливости не доказана эффективность CPAP-терапии с целью снижения риска отдаленных сердечно-сосудистых исходов и смертности.

Место и значимость CPAP-терапии в международных и национальных рекомендациях по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний

В соответствии с классификацией уровня доказательности данных, имеющихся в настоящее время, сведения о влиянии CPAP-терапии на риск развития ССЗ, их осложнений и прогноз пациентов с сочетанными нарушениями дыхания во время сна соответствуют уровням С и В, что в большинстве случаев пока не позволяет сформулировать однозначные выводы и рекомендации.

Тем не менее можно утверждать, что в рамках первичной сердечно-сосудистой профилактики назначение CPAP-терапии является обоснованным. Это нашло отражение в рекомендациях Европейского общества кардиологов (*European Society of Cardiology – ESC*, 2016) по сердечно-сосудистой профилактике. Так, констатируется, что CPAP-терапия способствует снижению риска развития ССС и показателей сердечно-сосудистой смертности [48]. В то же время эксперты Российского кардиологического общества, Национального общества профилактической кардиологии и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний указывают на то, что причинно-следственная связь между ОАС и ССЗ является не прямой, а может быть обусловлена общими факторами риска, при этом целесообразность использования CPAP-терапии исключительно с целью профилактики ССС не так очевидна [49]. Тем не менее уточняется, что CPAP-терапия может быть предложена пациентам с выраженными симптомами, связанными с ОАС или тяжелой гипоксемией.

Наиболее длительной дискуссией сопровождается эволюция рекомендаций по ведению пациентов с АГ и сопутствующим ОАС, что составляет основные противоречия этих документов. Так, по данным последней редакции рекомендаций по ведению пациентов с АГ (2018) экспертами ESC констатируется, что ОАС является независимым фактором риска повышения АД, а также одной из наиболее частых причин вторичной АГ, при которой требуется диагностический скрининг [50]. В то же время никаких рекомендаций по лечению ОАС в данном руководстве не содержится, в отличие от редакции 2012 г. [51]. В рекомендациях

Американского колледжа кардиологов (*American College of Cardiology – ACC*) / Американской кардиологической ассоциации (*American Heart Association – АНА*) (2017) указывается, что антигипертензивная эффективность CPAP-терапии у взрослых больных АГ и ОАС в настоящее время в полной мере не доказана [52]. В то же время в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации (2020) указывается на применение CPAP-терапии как способа улучшения контроля над АГ у пациентов с ОАС [53].

Благодаря полученным в последние годы данным исследований эффектов CPAP-терапии у пациентов с ФП экспертами ESC и Европейского общества кардиоторакальных хирургов (2020) сформулирована рекомендация (класс IIb, уровень C) проводить оптимальную коррекцию ОАС с целью снижения риска возникновения и рецидивов ФП после хирургического лечения и клинически выраженных симптомов [54].

В отношении брадиаритмий мнения экспертов всех ведущих кардиологических сообществ совпадают – при выявлении нарушений проводимости сердца во время сна (ночного или дневного), ассоциированных с ОАС, прежде всего, показаны неинвазивная вентиляция легких или применение других методов коррекции нарушений дыхания во сне как потенциально обратимой причины брадиаритмий [55]. Относительно ведения пациентов с легочной гипертензией в рекомендациях и ESC (2015), и ACC / АНА (2009) указывается на необходимость выявления и лечения нарушений дыхания во время сна для уменьшения риска неблагоприятного влияния апноэ на гемодинамику малого круга кровообращения [56, 57].

Противоречивыми остаются данные по скринингу и лечению ОАС у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). В настоящее время американскими экспертами не рекомендуется рутинно проводить скрининг для выявления нарушений дыхания во время сна у лиц с ОНМК [58]. В то же время российскими экспертами (2017) указывается на целесообразность проведения CPAP-терапии для вторичной профилактики ОНМК [59] у лиц, у которых ОАС может выступать в качестве фактора риска развития повторных инсультов и неблагоприятного отдаленного исхода.

В работе, посвященной анализу основных результатов РКИ, для уточнения влияния CPAP-терапии на сердечно-сосудистые конечные точки [60] предложен учет отдельных факторов риска развития апноэ. Кроме того, исключение из РКИ с использованием CPAP-терапии пациентов с ОАС и выраженной сонливостью и / или тяжелой гипоксемией приводит к потере информации о больных, для которых такое лечение потенциально высокоэффективно.

Заключение

ОАС является широко распространенным заболеванием в популяции. Применение CPAP, зарекомендовавшей себя в качестве терапии выбора у больных с тяжелым ОАС, имеет определенную доказательную базу воздействия на различные звенья патогенеза.

Несмотря на полученные доказательства положительного влияния СРАР-терапии на течение многих ССЗ по данным наблюдательных исследований, в настоящее время результаты РКИ не столь однозначны и не смогли продемонстрировать убедительных доказательств положительного влияния на сердечно-сосудистые исходы. Это отражается в противоречивости положений ряда рекомендаций и согласительных документов о применении СРАР-терапии. Исключение составляет позиция по лечению СРАР у пациентов с сочетанием ОАС и АГ, а также с определенными видами ночных аритмий — брадиаритмией и ФП.

В настоящий момент складывается мнение, что препятствием для получения доказательств об эффективности СРАР-терапии, связанной со снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, может являться низкий уровень приверженности СРАР-терапии (при регулярном использовании < 4 ч за 1 ночь) в сочетании с отсутствием дневной сонливости.

Таким образом, прежде чем сделать окончательные выводы о влиянии СРАР-терапии на ССЗ у пациентов с ОАС, необходимо проведение дальнейших спланированных РКИ с учетом анализа лечения больных с сочетанием ОАС и высокого риска развития / диагностированного ССЗ, а также введение единых конечных точек для оценки эффективности СРАР-терапии.

Литература / References

- Heinzer R., Vat S., Marques-Vidal P. et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (4): 310–318. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00043-0.
- Javaheri S., Barbe F., Campos-Rodriguez F. et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69 (7): 841–858. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.069.
- Patil S.P., Ayappa I.A., Caples S.M. et al. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J. Clin. Sleep Med.* 2019; 15 (2): 335–343. DOI: 10.5664/jcsm.7640.
- Heitmann J., Ehlenz K., Penzel T. et al. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (2): 255–262. DOI: 10.1183/09031936.04.00015604.
- Henderson L.A., Fatouleh R.H., Lundblad L.C. et al. Effects of 12 months continuous positive airway pressure on sympathetic activity related brainstem function and structure in obstructive sleep apnea. *Front. Neurosci.* 2016; 10: 90. DOI: 10.3389/fnins.2016.00090.
- Jullian-Desayes I., Joyeux-Faure M., Tamié R. et al. Impact of obstructive sleep apnea treatment by continuous positive airway pressure on cardiometabolic biomarkers: a systematic review from sham CPAP randomized controlled trials. *Sleep Med. Rev.* 2015; 21: 23–38. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.07.004.
- Ziegler M.G., Mills P.J., Lored J.S. et al. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2001; 120 (3): 887–893. DOI: 10.1378/chest.120.3.887.
- Alonso-Fernández A., García-Río F., Arias M.A. et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial. *Thorax.* 2009; 64 (7): 581–586. DOI: 10.1136/thx.2008.100537.
- Noda A., Nakata S., Koike Y. et al. Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens. Res.* 2007; 30 (8): 669–676. DOI: 10.1291/hypres.30.669.
- Thunström E., Manhem K., Yucel-Lindberg T. et al. Neuroendocrine and inflammatory responses to losartan and continuous positive airway pressure in patients with hypertension and obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (11): 2002–2011. DOI: 10.1513/annalsats.201602-126oc.
- Carpagnano G.E., Kharitonov S.A., Resta O. et al. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest.* 2003; 124 (4): 1386–1392. DOI: 10.1378/chest.124.4.1386.
- Barceló A., Barbe F., de la Pena M. et al. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (4): 756–760. DOI: 10.1183/09031936.06.00067605.
- Christou K., Kostikas K., Pastaka C. et al. Nasal continuous positive airway pressure treatment reduces systemic oxidative stress in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2009; 10 (1): 87–94. DOI: 10.1016/j.sleep.2007.10.011.
- Guo Y., Pan L., Ren D., Xie X. Impact of continuous positive airway pressure on C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath.* 2013; 17 (2): 495–503. DOI: 10.1007/s11325-012-0722-2.
- Xie X., Pan L., Ren D. et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy on systemic inflammation in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Med.* 2013; 14 (11): 1139–1150. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.07.006.
- Ohga E., Tomita T., Wada H. et al. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2003; 94 (1): 179–184. DOI: 10.1152/jappphysiol.00177.2002.
- Kritikou I., Basta M., Vgontzas A.N. et al. Sleep apnoea, sleepiness, inflammation and insulin resistance in middle-aged males and females. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (1): 145–155. DOI: 10.1183/09031936.00126712.
- Thunström E., Glantz H., Yucel-Lindberg T. et al. CPAP does not reduce inflammatory biomarkers in patients with coronary artery disease and nonsleepy obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep.* 2019; 42 (2). DOI: 10.1093/sleep/zsy241.
- Bayram N.A., Ciftci B., Keles T. et al. Endothelial function in normotensive men with obstructive sleep apnea before and 6 months after CPAP treatment. *Sleep.* 2009; 32 (10): 1257–1263. DOI: 10.1093/sleep/32.10.1257.
- Phillips B.G., Narkiewicz K., Pesek C.A. et al. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J. Hypertens.* 1999; 17 (1): 61–66. DOI: 10.1097/00004872-199917010-00010.
- Cross M.D., Mills N.L., Al-Abri M. et al. Continuous positive airway pressure improves vascular function in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2008; 63 (7): 578–583. DOI: 10.1136/thx.2007.081877.
- Simpson P.J., Hoyos C.M., Celermajer D. et al. Effects of continuous positive airway pressure on endothelial function and circulating progenitor cells in obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168 (3): 2042–2048. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.166.
- Ayers L., Stoewhas A.C., Ferry B. et al. Elevated levels of endothelial cell-derived microparticles following short-term withdrawal of continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea: data from a randomized controlled trial. *Respiration.* 2013; 85 (6): 478–485. DOI: 10.1159/000342877.
- Faccenda J.F., Mackay T.W., Boon N.A., Douglas N.J. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (2): 344–348. DOI: 10.1164/ajrcm.163.2.2005037.
- Pengo M.F., Soranna D., Giontella A. et al. Obstructive sleep apnoea treatment and blood pressure: which phenotypes predict a response? A systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5): 1901945. DOI: 10.1183/13993003.01945-2019.
- Iftikhar I.H., Valentine C.W., Bittencourt L.R. et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 2014; 32 (12): 2341–2350. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000372.
- Akashiba T., Minemura H., Yamamoto H. et al. Nasal continuous positive airway pressure changes blood pressure “non-dippers” to

- “dippers” in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1999; 22 (7): 849–853. DOI: 10.1093/sleep/22.7.849.
28. Campos-Rodriguez F., Perez-Ronchel J., Grilo-Reina A. et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure on BP in patients with hypertension and sleep apnea. *Chest*. 2007; 132 (6): 1847–1852. DOI: 10.1378/chest.07-1478.
29. Barnes M., Houston D., Worsnop C.J. et al. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure in mild obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 165 (6): 773–780. DOI: 10.1164/ajrccm.165.6.2003166.
30. Robinson G.V., Smith D.M., Langford B.A. et al. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (6): 1229–1235. DOI: 10.1183/09031936.06.00062805.
31. Haentjens P., Van Meerhaeghe A., Moscariello A. et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch. Intern. Med*. 2007; 167 (8): 757–764. DOI: 10.1001/archinte.167.8.757.
32. Pépin J.L., Tamisier R., Barone-Rochette G. et al. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 182 (7): 954–960. DOI: 10.1164/rccm.200912-1803OC.
33. Sajkov D., Wang T., Saunders N.A. et al. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 165 (2): 152–158. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.2010092.
34. Arias M.A., Garcia-Rio F., Alonso-Fernandez A. et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: A randomized, controlled cross-over study. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (9): 1106–1113. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi807.
35. Fein A.S., Shvilkin A., Shah D. et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (4): 300–305. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.052.
36. Qureshi W.T., Nasir U.B., Alqalyoobi S. et al. Meta-analysis of continuous positive airway pressure as a therapy of atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Am. J. Cardiol.* 2015; 116 (11): 1767–1773. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.08.046.
37. Roche F., Barthelemy J.C., Garet M. et al. Continuous positive airway pressure treatment improves the QT rate dependence adaptation of obstructive sleep apnea patients. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2005; 28 (8): 819–825. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2005.00188.x.
38. Ryan C.M., Usui K., Floras J.S., Bradley T.D. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2005; 60 (9): 781–785. DOI: 10.1136/thx.2005.040972.
39. Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E., Agusti A.G. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005; 365 (9464): 1046–1053. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)71141-7.
40. Martínez-García M.A., Campos-Rodriguez F., Catalan-Serra P. et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment. A prospective observational study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 186 (9): 909–916. DOI: 10.1164/rccm.201203-0448OC.
41. Peker Y., Thunström E., Glantz H. et al. Outcomes in coronary artery disease patients with sleepy obstructive sleep apnoea on CPAP. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (6): 1700749. DOI: 10.1183/13993003.00749-2017.
42. Barbé F., Durán-Cantolla J., Sánchez-de-la-Torre M. et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307 (20): 2161–2168. DOI: 10.1001/jama.2012.4366.
43. Peker Y., Glantz H., Eulenburg C. et al. Effect of positive airway pressure on cardiovascular outcomes in coronary artery disease patients with nonsleepy obstructive sleep apnea: The RICCADSA randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2016; 194 (5): 613–620. DOI: 10.1164/rccm.201601-0088OC.
44. McEvoy R.D., Antic N.A., Heeley E. et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (10): 919–931. DOI: 10.1056/NEJMoa1606599.
45. Peker Y., Strollo P.J. Jr. CPAP did not reduce cardiovascular events in patients with coronary or cerebrovascular disease and moderate to severe obstructive sleep apnoea. *Evid. Based Med*. 2017; 22 (2): 67–68. DOI: 10.1136/ebmed-2016-110575.
46. Abuzaid A.S., Al Ashry H.S., Elbadawi A. et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea. *Am. J. Cardiol.* 2017; 120 (4): 693–699. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.05.042.
47. Yu J., Zhou Z., McEvoy R.D. et al. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017; 318 (2): 156–166. DOI: 10.1001/jama.2017.7967.
48. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2016; 37 (29): 2315–2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.
49. Кардиоваскулярная профилактика 2017: Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018; (6): 7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122. / [Cardiovascular prevention 2017: National guidelines]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2018; (6): 7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 (in Russian).
50. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
51. Parati G., Lombardi C., Hedner J. et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J. Hypertens.* 2012; 30 (4): 633–646. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328350e53b.
52. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018; 71 (6): e13–115. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000065.
53. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых: Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786. / Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. [Arterial hypertension in adults: Clinical guidelines 2020]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2020; 25 (3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 (in Russian).
54. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European association of cardio-thoracic surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (5): 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
55. Kusumoto F.M., Schoenfeld M.H., Barrett C. et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 74 (7): e51–156. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.044.
56. McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B. et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on expert consensus documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009; 119 (16): 2250–2294. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230.
57. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint

- task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016; 37 (1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
58. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019; 50 (12): e344–418. DOI: 10.1161/STR.0000000000000211.
 59. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. М.; 2017. Доступно на: [https://neuroreab.ru/wp-content/up-](https://neuroreab.ru/wp-content/uploads/2020/01/klinicheskie-rekomendaczii-po-vedeniyu-bolnyh-s-ishemicheskimi-insultom-i-tranzitornymi-ishemicheskimi-atakami.pdf)
 - [loads/2020/01/klinicheskie-rekomendaczii-po-vedeniyu-bolnyh-s-ishemicheskimi-insultom-i-tranzitornymi-ishemicheskimi-atakami.pdf](https://neuroreab.ru/wp-content/uploads/2020/01/klinicheskie-rekomendaczii-po-vedeniyu-bolnyh-s-ishemicheskimi-insultom-i-tranzitornymi-ishemicheskimi-atakami.pdf) / [Clinical guidelines on the management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks]. Moscow; 2017. Available at: <https://neuroreab.ru/wp-content/uploads/2020/01/klinicheskie-rekomendaczii-po-vedeniyu-bolnyh-s-ishemicheskimi-insultom-i-tranzitornymi-ishemicheskimi-atakami.pdf> (in Russian).
 60. Drager L.F., McEvoy R.D., Barbe F. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: lessons from recent trials and need for team science. *Circulation.* 2017; 136 (19): 1840–1850. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029400.

Поступила: 16.12.20

Принята к печати: 27.05.21

Received: December 16, 2020

Accepted for publication: May 27, 2021

Информация об авторах / Author Information

Агальцов Михаил Викторович — к. м. н., старший научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 123-06-57; e-mail: agaltssov@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4982-628X>)

Mikhail V. Agaltsov, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine", Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (903) 123-06-57; e-mail: agaltssov@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4982-628X>)

Коростовцева Людмила Сергеевна — к. м. н., старший научный сотрудник группы сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, доцент кафедры кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 787-35-48; e-mail: lyudmila_korosto@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7585-6012>)

Lyudmila S. Korostovtseva, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Somnology Group, Research Department for Hypertension, Associate Professor, Department of Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (921) 787-35-48; e-mail: lyudmila_korosto@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7585-6012>)

Участие авторов

Агальцов М.В. — разработка концепции, дизайна, анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы
Коростовцева Л.С. — участие в разработке концепции, анализ и интерпретация данных; проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы
Оба автора внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Agaltsov M.V. — concept, design, analysis and interpretation of the data, justification of the paper, content control, approval for publication, responsibility for all paper-related issues

Korostovtseva L.S. — concept, design, analysis and interpretation of the data, content control, approval for publication, responsibility for all paper-related issues

Both authors made significant contributions to the research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Патофизиология дыхания при ожирении

В.А.Сергеева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Резюме

Ожирение в современном мире — важная медико-социальная проблема, при которой требуется междисциплинарный подход ряда медицинских специалистов. Многие заболевания дыхательной системы (ДС) обусловлены именно развитием ожирения. **Целью** обзора явился анализ данных научных источников открытого доступа электронных библиотек *PubMed* и *eLibrary* за последние 15 лет о нарушениях функции внешнего дыхания (ФВД) у пациентов с ожирением. **Методы.** Проведена сравнительная оценка и систематизация полученных результатов научных работ по приведенной теме. Выделены механические воздействия избыточной массы тела на дыхательную систему, приведены современные представления о клеточных и гуморальных влияниях жировой ткани на развитие патологии органов дыхания. **Заключение.** Получены убедительные данные о наличии многофакторного негативного влияния избыточной массы тела на аппарат дыхания, однако при развитии нарушений ФВД требуется дальнейшее изучение некоторых аспектов роли ожирения. Понимание патогенетических механизмов влияния ожирения на ДС необходимо для выработки дальнейшей стратегии ведения таких пациентов.

Ключевые слова: ожирение, масса тела, функция внешнего дыхания, обструктивные нарушения, рестриктивные нарушения

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Сергеева В.А. Патофизиология дыхания при ожирении. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 808–815. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-808-815

Respiratory pathophysiology in obesity

Victoria A. Sergeeva

Federal State Educational Institution of High Education “Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky”, Healthcare Ministry of Russian Federation: Bolshaya Kazachia ul. 112, Saratov, 410012, Russia

Abstract

In the modern world, obesity is the most important medical and social problem that requires an interdisciplinary approach. Many diseases of the respiratory system are caused by obesity. **Aim.** The review analyzes scientific sources on respiratory disorders in patients with obesity from the open-access electronic libraries PubMed and eLibrary published in the last 15 years. **Methods.** A comparative systematical assessment of the results of these studies was carried out. The mechanical effects of excess body weight on the respiratory apparatus have been singled out. The current views about cellular and humoral effects of adipose tissue on the development of respiratory pathology have been given. **Conclusion.** The analysis results present evidence of the multifactorial negative influence of excessive body weight on the respiratory system. Some aspects of the role of obesity in the development of respiratory disorders require further study. Understanding the pathogenic mechanisms behind the influence of obesity on the respiratory apparatus is essential for developing the patient management strategy.

Key words: obesity, body mass, respiratory function, obstructive disorders, restrictive disorders.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The authors declare no funding for the study.

For citation: Sergeeva V.A. Respiratory pathophysiology in obesity. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 808–815 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-808-815

За последние десятилетия рост распространенности избыточной массы тела (МТ) и ожирения среди взрослого населения и детей достиг уровня эпидемии. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 1975–2016 гг. число случаев выявления избыточной МТ и ожирения утроилось, составив в 2016 г. > 1,9 млрд [1]. В настоящее время ожирение рассматривается как хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани (ЖТ), прогрессирующее при естественном течении, как правило, с высоким кардиометаболическим риском, специфическими осложнениями и ассоциированными с ним сопутствующими заболеваниями [2]. Проблемы коморбидности ожирения и других

заболеваний давно и широко освещаются в научной литературе. Интерес к взаимовлиянию различных патологий друг на друга неслучаен. Именно персонализированный подход к ведению таких пациентов позволяет достигать максимальных успехов в терапии.

Первые упоминания о роли ожирения в развитии вентиляционных нарушений (*C.S.Burwell et al.*, 1956) стали появляться после выделения в отдельный синдром, который на фоне избыточной МТ проявляется дыхательной недостаточностью и дневной сонливостью, названный Пиквикским в честь главного героя романа *Ч.Диккенса* [3].

В настоящее время ожирение рассматривается как фактор риска развития легочной гипертензии,

пневмонии, респираторного дистресс-синдрома [4, 5]. Бронхиальная астма (БА) и синдром обструктивного апноэ сна считаются ассоциированными с ожирением заболеваниями [2]. Ожирение оказывает неоднозначное влияние на течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [6], при этом избыток МТ способствует более раннему развитию артериальной гипертензии при ХОБЛ¹. При такой тесной связи избыточной МТ и заболеваний дыхательной системы (ДС) требуется не только изучение патогенетических механизмов, принимающих участие в формировании этих коморбидных состояний, но и поиск наиболее эффективных терапевтических стратегий для их коррекции. В последние десятилетия накоплено достаточно информации о связи избыточной МТ и нарушений функции внешнего дыхания (ФВД), представляющей интерес для специалистов.

Целью данного обзора явилось освещение проблемы взаимосвязи нарушений ФВД и ожирения. Для этого проанализированы результаты международных научных публикаций по представленной тематике

за последние 15 лет при использовании ресурсов электронных библиотек *eLibrary* и *PubMed*.

Нарушения функции внешнего дыхания при ожирении

Первые значимые работы о связи избыточной МТ и нарушений ФВД появились довольно давно. По результатам исследований последних десятилетий полученные ранее сведения закрепились и при этом углубились некоторые представления о влиянии избытка ЖТ на аппарат дыхания. Несмотря на различия подходов к выборке, числу участников и условиям проведения исследований, представленные в обзоре результаты работ авторов из разных стран позволяют получить наиболее глубокое представление о состоянии данной проблемы. По данным анализа большинства публикаций оценивались показатели спирометрии для интерпретации изменений легочной функции. В некоторых исследованиях проводилась бодиплетизмография или использовались оба диагностических метода (табл. 1).

Таблица 1
Исследования по оценке функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением
Table 1
Studies evaluating respiratory function in obese patients

Источник	Год	Место проведения исследования	Выборка	Выявленные нарушения при ожирении
D.Canoy et al. [7]	2004	Великобритания	Мужчины (n = 9 674) и женщины (n = 11 876) в возрасте 45–79 лет	↓ФЖЕЛ, ↓ОФВ ₁
S.Wannamethee et al. [8]	2005	Великобритания	Мужчины (n = 2 744) в возрасте 60–79 лет	↓ФЖЕЛ, ↓ОФВ ₁
R.Jones, M.Nzekwu [9]	2006	Канада	Мужчины (n = 158) и женщины (n = 215) старше 18 лет	↓ФОЕ, ↓РО _{выд.}
E.Ceylan et al. [10]	2009	Турция	Женщины (n = 31) и мужчины (n = 22) в возрасте 18–66 лет	↓ФОЕ, ↓РО _{выд.}
Y.Chen et al. [11]	2007	Канада	Жители Гумбольдта (Канада) (n = 1 674) в возрасте 18–79 лет	↓ФЖЕЛ, ↓ОФВ ₁
B.Thyagarajan et al. [12]	2008	США	Взрослые американцы (n = 5 115) – представители разных рас в возрасте 18–30 лет	↓ФЖЕЛ, ↓ОФВ ₁ , ↓ОФВ ₁ / ФЖЕЛ
R.Steele et al. [13]	2009	Великобритания	Мужчины (n = 120; средний возраст – 40,2 года), женщины (n = 200; средний возраст – 40,8 года)	↓ФЖЕЛ, ↓ОФВ ₁
Н.Л.Мерзликина ²	2010	Россия	Пациенты (n = 93) в возрасте 18–50 лет с ожирением 2–3-й степени	↓ЖЕЛ, ↓ФЖЕЛ, ↓ОФВ ₁ , индекс Тиффно
A.Gabrielsen et al. [14]	2011	Норвегия	Пациенты (n = 149) с морбидным ожирением, средний возраст – 43 года	↓РО _{выд.} , ↓PaO ₂
S.Littleton, A.Tulaimat [15]	2017	США	Взрослые американцы (n = 118)	↓РО _{выд.} , ↓PaO ₂
В.В.Давидович [16]	2013	Белоруссия	Пациенты (n = 86) с морбидным ожирением в возрасте 25–70 лет	↓ДО, ↓ОФВ ₁ , ↓ЖЕЛ, ↓ФЖЕЛ, индекс Тиффно
L.N.Zou et al. [17]	2014	Китай	Взрослые участники (n = 300)	↓ФОЕ, ↓ЖЕЛ, ↓РО _{выд.}
A.Mehari et al. [18]	2015	США	Взрослые афроамериканцы (n = 339)	↓ФОЕ, ↓РО _{выд.}
M.J.Abramson et al. [19]	2016	Австралия	Лица среднего возраста (n = 318)	↓ФЖЕЛ, ↓ОФВ ₁
M.Al Ghobain [20]	2012	Саудовская Аравия	Некурящие участники (n = 294: 178 мужчин, 116 женщин), средний возраст – 32 года	↓ПСВ
J.G.Do et al. [21]	2019	Южная Корея	Жители Сеула (Южная Корея) (n = 282 135) в возрасте 19–94 лет	↓ОФВ ₁ / ФЖЕЛ

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость; РО_{выд.} – резервный объем выдоха; PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в крови; ПСВ – пиковая скорость выдоха; ДО – дыхательный объем.

¹ Сергеева В.А. Артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких: клинико-функциональные взаимоотношения и возможности медикаментозной коррекции: Дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 2010.

² Мерзликина Н.Л. Динамика основных показателей функции внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы на фоне снижения массы тела у больных с экзогенно-конституциональным ожирением: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2010.

Результаты одной из значимых работ по изучению взаимосвязи ФВД и ожирения опубликованы *D. Canoy et al.* (2004) в Великобритании. В рамках Европейского проспективного исследования по онкологической патологии и питанию (EPIC – *Norfolk*), включающего мужчин ($n = 9\,674$) и женщин ($n = 11\,876$) в возрасте 45–79 лет без тяжелой сопутствующей патологии, продемонстрирована обратная линейная взаимосвязь степени выраженности ожирения и показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) [7].

В 2005 г. опубликованы результаты еще одного исследования, также проведенного в Великобритании. *S. Wannamethee et al.* в качестве объектов изучения выбраны пожилые мужчины ($n = 2\,744$) 60–79 лет из 24 британских городов без значимой сердечно-сосудистой и онкологической патологии [8]. Производились антропометрические измерения, определение композиционного состава тела биоэлектрическим импедансным методом, учитывался характер распределения ЖТ, показатели ФВД оценивались на основании спирометрии. Показано, что у пожилых мужчин с избыточной МТ отмечается достоверное снижение показателей ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, а также обратная взаимосвязь с общим содержанием ЖТ и центральным характером распределения жира. У пожилых мужчин с более развитой мышечной массой продемонстрированы лучшие результаты по показателям ФВД [8].

В работе *R. Jones и M. Nzekwu* (2006) статистически значимого различия по показателю общей емкости легких (ОЕЛ) среди участников исследования с ожирением и нормальной МТ не получено. Однако показатели ОЕЛ у обследованных с нормальной МТ были значительно более высокими по сравнению с таковыми у лиц с выраженным ожирением различной степени всех сравниваемых групп [9]. Также продемонстрировано, что при ожирении показатели функциональной остаточной емкости (ФОЕ) и резервного объема выдоха ($PO_{\text{выд.}}$) экспоненциально уменьшались с увеличением индекса массы тела (ИМТ) [9]. Эти выводы подтверждены *E. Ceylan et al.* (2009), которыми также установлено, что наиболее распространенными нарушениями ФВД при ожирении являются снижение ФОЕ и $PO_{\text{выд.}}$ независимо от пола [10].

Канадскими исследователями *Y. Chen et al.* (2007) представлены результаты перекрестного исследования, проведенного среди взрослых жителей ($n = 1\,674$) сельской местности, у которых определялись показатели $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, ИМТ и окружности талии. Установлена зависимость показателей легочной функции именно от окружности талии, а не ИМТ. Так, продемонстрировано, что при увеличении окружности талии на 1 см ФЖЕЛ снижалась в среднем на 13 мл, а $ОФВ_1$ – на 11 мл [11].

B. Thyagarajan et al. (2008) опубликованы результаты 10-летнего когортного исследования CARDIA, в котором представлены итоги наблюдения за динамикой дыхательных объемов у взрослых американцев 18–30 лет ($n = 5\,115$) – представителей разных рас. Так, продемонстрировано снижение ФЖЕЛ

и $ОФВ_1$ на фоне набора МТ пациентами молодого возраста [12]. Так, у участников исследования с базовым ИМТ $< 21,3\text{ кг/м}^2$ в течение 10 лет наблюдения отмечен прирост показателя ФЖЕЛ в среднем на 71 мл, а $ОФВ_1$ – на 60 мл. Напротив, у обследованных с исходным ИМТ $\geq 26,4\text{ кг/м}^2$ в течение 10 лет наблюдалось снижение ФЖЕЛ на 185 мл, $ОФВ_1$ – на 64 мл и рост индекса Тиффно ($ОФВ_1 / \text{ФЖЕЛ}$) с увеличением ИМТ. Наибольшее снижение показателей $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ выявлено у лиц, набравших максимальную МТ [12].

Приблизительно в это же время сходные результаты продемонстрированы по данным английского когортного исследования *R. Steele et al.* с участием взрослых жителей Великобритании ($n = 365$) [13]. В отличие от американских коллег, в указанной работе учитывались характер распределения жировых отложений и физическая подготовка участников. Продемонстрировано, что степень выраженности ожирения находится в обратной пропорциональной связи с показателями ФВД, что отражалось в снижении показателей ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ [13]. Также установлено, что абдоминальное ожирение сильнее связано с дыхательной механикой у мужчин по сравнению с женщинами. Эти ассоциации не зависели от степени физической активности и аэробной подготовленности обследованных [13].

В диссертационной работе *Н.Л. Мерзликиной* представлены данные оценки ФВД у пациентов ($n = 93$) с ожирением 2–3-й степени, при этом не исключались пациенты с сахарным диабетом в фазе субкомпенсации обменных процессов, получающие пероральную сахароснижающую терапию. Обследование пациентов проводилось также в динамике – через 6 мес. и 1 год после первичной оценки параметров ФВД, при этом учитывалась динамика в снижении МТ². Установлено исходное умеренное снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, индекса Тиффно у всех обследованных пациентов с ожирением. По данным оценки показателей спирографии в динамике показано улучшение большинства показателей ФВД при снижении МТ².

В работе *A. Gabrielsen et al.* (2011) при оценке газового состава крови, динамических показателей спирографии, легочных объемов и ряда антропометрических показателей у пациентов ($n = 149$) с морбидным ожирением выявлено снижение парциального давления кислорода (PaO_2) и $PO_{\text{выд.}}$ вне зависимости от типа распределения жира [14]. Кроме этого, продемонстрирована отрицательная корреляционная взаимосвязь ИМТ, окружности шеи и талии с показателем $PO_{\text{выд.}}$. Окружность шеи также находилась в отрицательной корреляции с показателем ЖЕЛ [14].

В 2017 г. опубликованы результаты работы *S. Littleton et al.* (США) по исследованию газового состава артериальной крови и оценке легочных объемов у пациентов ($n = 118$) без сердечно-легочной патологии. Показано, что с возрастанием ИМТ уровень оксигенации крови снижался, что было связано со снижением $PO_{\text{выд.}}$ вне зависимости от проявлений гиповентиляции [15].

В.В.Давидовичем (2013) представлены результаты работы по оценке ФВД у лиц с морбидным ожирением [16]. У пациентов с ИМТ $> 40 \text{ кг} / \text{м}^2$ ($n = 86$), у которых выполнялись хирургические бариатрические вмешательства, в ходе спирометрии выявлено снижение дыхательного объема, ОФВ_1 , ЖЕЛ, ФЖЕЛ, индекса Тиффно. Также установлена обратная зависимость в виде снижения этих показателей на фоне увеличения ИМТ [16].

В ходе исследования *L.N.Zhou et al.* (Китай, 2014) по оценке влияния ожирения на ФВД учитывались также половые различия [19]. У взрослых мужчин и женщин ($n = 300$) с разным ИМТ оценивались показатели ОЕЛ, ЖЕЛ, емкости вдоха, резервного объема вдоха ($\text{РО}_{\text{вд.}}$), $\text{РО}_{\text{выд.}}$ и ФОЕ. Выявлена отрицательная корреляция ИМТ с ЖЕЛ и положительная корреляция с емкостью вдоха. Показатели $\text{РО}_{\text{выд.}}$ и ФОЕ также экспоненциально уменьшались с увеличением ИМТ, причем наиболее значимые корреляционные взаимосвязи ИМТ и данных показателей получены у женщин [17].

Американскими учеными из Говардского университета (*A.Mehari et al.*, 2015) представлены результаты исследования по оценке ФВД у взрослых афроамериканцев ($n = 339$) без сопутствующих заболеваний легких. Продemonстрировано экспоненциальное снижение показателей ФОЕ и $\text{РО}_{\text{выд.}}$ с увеличением ИМТ и при этом умеренное влияние на ОЕЛ и остаточный объем легких [18]. Авторы считают полезным учитывать эти результаты при оценке легочных тестов у афроамериканцев с ожирением, кроме этого, возможно негативное влияние снижения показателей ФВД на течение сопутствующих заболеваний легких [18].

Интересным представляется когортное австралийское исследование ($n = 318$), проведенное в рамках международного исследования по оценке респираторного здоровья европейского сообщества у лиц среднего возраста в течение 20 лет [19]. Результаты опубликованы в 2016 г. Учитывалось множество факторов, таких как респираторные симптомы, курение, наличие БА, возраст, пол, ИМТ и снижение легочной функции. У женщин за 20-летний период наблюдения отмечался более существенный прирост ИМТ по сравнению с мужчинами, что исследователи связывали с менопаузальным периодом у многих участниц, при котором часто наблюдается прибавка МТ у женщин. Прирост показателя ИМТ у мужчин и женщин ассоциировался со снижением ФЖЕЛ, у женщин также прослеживалась связь снижения показателя ОФВ_1 с увеличением ИМТ [19].

По данным большинства проанализированных за последние 15 лет научных работ продемонстрировано снижение динамических показателей ФЖЕЛ, ОФВ_1 , а также индекса Тиффно в ходе спирометрии. Тем не менее обнаружено несколько противоречивых публикаций, по данным которых представлены отличные от других результаты. В ходе работы ученых из Саудовской Аравии (2012) по данным спирографии производилась оценка ФВД путем определения ОФВ_1 , ФЖЕЛ, $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$, пиковой скорости выдоха (ПСВ) у мужчин ($n = 178$) и женщин ($n = 116$;

средний возраст — 32 года) без курения в анамнезе [20]. Участники исследования были распределены на 2 группы согласно ИМТ: 1-ю составили пациенты с ИМТ $\leq 30 \text{ кг} / \text{м}^2$, 2-ю — $> 30 \text{ кг} / \text{м}^2$ (с ожирением). Статистически значимых различий ни по одному из показателей, кроме ПСВ, не выявлено, однако отмечено снижение уровня ПСВ у лиц с ожирением [20].

Заслуживают внимания также результаты перекрестного исследования *J.G.Do et al.* (Корея, 2019) [21]. В ходе медицинских осмотров жителей Сеула 18–94 лет ($n = 282\,135$), проведенных с января 2012 по декабрь 2014 гг. в *Total Healthcare Centre* больницы *Kangbuk Samsung*, осуществлялась оценка ФВД. Из исследования были исключены лица с ХОБЛ, онкологическими процессами, сердечно-сосудистой патологией. Обследуемые были распределены в группы сравнения по ИМТ: 1-ю составили лица с недостаточной МТ (ИМТ $< 18,5 \text{ кг} / \text{м}^2$), 2-ю — с нормальным ИМТ ($18,5\text{--}25 \text{ кг} / \text{м}^2$), 3-ю — с ожирением (ИМТ $\geq 25 \text{ кг} / \text{м}^2$). Установлено, что статистически значимое снижение показателей ФВД (ОФВ_1 , ФЖЕЛ, ПСВ) присуще лицам с ИМТ ниже нормальных значений, а для обследованных с ожирением было характерно лишь снижение индекса Тиффно ($\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$) [21].

Недостатками обеих работ можно считать отсутствие учета влияния у обследованных лиц распределения ЖТ на показатели ФВД и отсутствие сравнительного анализа ФВД у пациентов с ожирением различной степени тяжести. Все это могло привести к погрешностям в оценке результатов.

Таким образом, по данным практически всех представленных работ можно проследить отчетливую тенденцию снижения показателей ФВД у пациентов с избыточной МТ (см. табл. 1).

Механизмы влияния ожирения на дыхательную систему

В литературе описаны многочисленные механизмы влияния ожирения на ДС, которые условно можно свести к механическому воздействию жировых отложений на ДС и метаболическим эффектам, реализуемым посредством ЖТ (табл. 2).

При оценке влияния ожирения на механику ДС важно подчеркнуть, что речь идет, прежде всего, о центральном или андроидном типе ожирения с преимущественно висцеральным отложением жира в области грудной полости и живота. При этом фигура пациентов напоминает яблоко. Именно такой характер жировых отложений ассоциирован в большей степени с метаболическими расстройствами [4]. Периферическое отложение ЖТ в области бедер и подкожно-жировой клетчатке при гиноидном типе делает фигуру пациентов похожими на грушу. Влияние данного типа ожирения на механику дыхания не имеет большого значения. В связи с этим по данным некоторых работ продемонстрировано более существенное снижение показателей ФВД у мужчин, у которых центральный тип ожирения является доминирующим, по сравнению с таковыми у женщин [13].

Таблица 2

Механизмы влияния ожирения на функцию дыхания

Table 2

Mechanisms of obesity influence on the respiratory function

Механические факторы	Клеточные и биохимические факторы
Снижение податливости легких	Тканевые макрофаги и тучные клетки жировой ткани
Снижение статических легочных объемов	Адипонектин и лептин
Снижение динамических показателей ФВД	TNF- α , IL-1, IL-6, СРБ, МХП-1
Снижение силы дыхательной мускулатуры	Инсулинорезистентность и дислипидемия
Сужение и закрытие дыхательных путей	Висфатин
Вентиляционные нарушения	Резистин

Примечание: ФВД – функция внешнего дыхания; TNF (*Tumor necrosis factor*) – фактор некроза опухоли; IL – интерлейкин; СРБ – С-реактивный белок; МХП-1 – монокитарный хемотаксический протеин-1.

При развитии андроидного ожирения жировые отложения в средостении, грудной и брюшной полостях увеличивают высоту стояния диафрагмы, ограничивая ее движение при дыхании наряду со снижением нормальной амплитуды других дыхательных мышц. При этом увеличивается плевральное давление и снижаются ФОЕ, $PO_{\text{выд}}$ и податливость легких [9, 22].

Снижение податливости легких также может быть результатом увеличения объема легочного кровотока вследствие избыточного отложения ЖТ в области грудной полости, спадения периферических дыхательных путей (ДП) с образованием небольших ателектазов и увеличения альвеолярного поверхностного натяжения по причине снижения ФОЕ [23, 24].

Большинство исследователей сходятся во мнении о снижении как динамических показателей, так и статических легочных объемов у людей с ожирением, что и продемонстрировано по данным анализа научных работ за последние 15 лет. При этом наиболее часто упоминается о снижении ФЖЕЛ, ОФВ₁, ФОЕ, $PO_{\text{выд}}$ при ожирении, однако убедительных данных по показателям остаточного объема и ОЕЛ недостаточно (см. табл. 1).

Нарушению работы дыхательных мышц способствует несколько факторов. С одной стороны, к этому предрасполагает дополнительная нагрузка на диафрагму. В связи с этим приводятся несколько интересных наблюдений. Исследователями из Оксфордского центра респираторной медицины большое внимание уделено влиянию жировых отложений в брюшной полости на механику диафрагмы [25]. Очевидно, что в положении лежа масса жировых отложений ограничивает нисходящие движения диафрагмы. Это, в свою очередь, приводит к сужению небольших ДП с увеличением сопротивления воздушного потока и положительного конечного экспираторного давления. В результате происходит усиление вентиляции и, как следствие, — истощение дыхательных мышц [26]. Указывается также на неэффективное сокращение

дыхательных мышц и их преждевременную усталость у людей с ожирением [27, 28]. Вероятно, для развития вентиляционных нарушений отложение жира в брюшной полости имеет даже большее значение, чем подкожный жир в области живота и грудной клетки, т. к. способствует повышению внутрибрюшного давления и вызывает перерастяжение диафрагмы, при этом снижается эффективность сокращения ее мышечных волокон [29].

Как уже упоминалось, механические эффекты ожирения приводят к сужению и закрытию небольших ДП, а также к увеличению сопротивления ДС. При сужении и закрытии ДП наблюдаются эффект «воздушной ловушки» и неоднородность вентиляции [30]. Несмотря на то, что у субъектов с ожирением PaO_2 остается в пределах нормальных величин, установлено, что при морбидном ожирении изменяется альвеолярно-артериальный градиент кислорода ($P(Aa)O_2$). При ожирении нижние части легких вентилируются относительно плохо, при этом также страдает и перфузия этих участков, возможно, из-за закрытия небольших ДП, тогда как в верхних областях легких отмечается усиленная вентиляция [24].

При помощи показателя диффузионной способности легких по оксиду углерода (DL_{CO}) оценивается перфузия легочной ткани, т. к. в более васкуляризованных участках наблюдается более высокая концентрация эритроцитов, а соответственно, и более высокая диффузия этого газа. Этот фактор явился определяющим для результатов нескольких исследований, по данным которых продемонстрировано, что при наличии жировых отложений в грудной полости, а следовательно, и увеличении кровоснабжения этой зоны у субъектов с ожирением наблюдается увеличение DL_{CO} [31]. Тем не менее существуют результаты исследований, по данным которых, напротив, продемонстрировано снижение показателя DL_{CO} у лиц с ожирением [32], однако по данным более ранних работ этот показатель оставался в пределах нормы [33].

Жировая ткань сама по себе является значимым эндокринным органом, состоящим из адипоцитов, фибробластов, эндотелиальных и иммунных клеток. Изучению роли ЖТ и механизмов ее влияния на ДС посвящены многочисленные работы.

S. Weisberg et al. установлено, что макрофаги составляют > 50 % клеток ЖТ [34]. Согласно данным *H. Peraltil et al.*, эти макрофаги имеют преимущественно провоспалительный фенотип [35]. Увеличение массы ЖТ также связано с ростом числа тучных клеток. Тучные клетки являются ключевыми медиаторами аллергии, а ЖТ является важным источником клеток-предшественников тучных клеток [36]. Действительно, по сравнению с лицами с недостатком и нормальной МТ, у людей и мышей с избыточной МТ количество тучных клеток увеличивается [37], что свидетельствует о том, что вызванная ожирением пролиферация тучных клеток может быть еще одним потенциальным механизмом развития заболеваний ДП при ожирении. Повышенная инфильтрация подкожной и висцеральной ЖТ макрофагами отмечена у лиц с ожирением, страдающих БА [38] и ХОБЛ [39],

что позволяет предположить, что такие изменения в ЖТ могут играть важную роль в нарушении функции легких, наблюдаемом у этих пациентов, возможно, через выработку адипокинов.

Наиболее изученными цитокинами (адипокина-ми), вырабатываемыми в ЖТ, являются адипонектин и лептин. Известно, что у пациентов с ожирением и БА снижается выработка адипонектина (противовоспалительного цитокина) и возрастает уровень лептина — провоспалительного адипокина [38]. Уровень лептина, первоначально идентифицированного как «гормон сытости», возрастает при ожирении, в связи с этим изучение его влияния на ДС у людей с ожирением вызывает большой интерес. Известно, что лептин принимает опосредованное участие в нормальной физиологии дыхания, способствуя развитию легких у новорожденных и выработке сурфактантного белка [40]. Лептин также оказывает опосредованное влияние на дыхательный аппарат на уровне заднего мозга, возможно, через ядро солитарного тракта, а также снимает обструкцию ДП при синдроме обструктивного апноэ сна, реализуя свой эффект через передний мозг, вероятно, дорсомедиальный гипоталамус [41] и холинергический тонус ДП [42]. С повышением уровня лептина при ожирении связано также увеличение уровня сывороточного С-реактивного белка (СРБ), что подтверждает его провоспалительный эффект [43]. Таким образом, лептин, возможно, играет немаловажную роль в развитии воспалительных обструктивных заболеваний при ожирении, точные механизмы которого еще предстоит изучить. Провоспалительный цитокин адипонектин также представляет интерес в свете влияния его на ДС при ожирении. Установлено, что его уровень у пациентов с ожирением и БА и ХОБЛ снижается [38, 44]. В эксперименте у мышей с дефицитом адипонектина развиваются эозинофилия и воспаление ДП в сочетании с повышенным ремоделированием сосудов и легочной гипертензией [45]. Известно также, что адипонектин снижает уровень фактора некроза опухоли- α (*Tumor necrosis factor* — TNF- α), СРБ и увеличивает высвобождение оксида азота (NO) из эндотелиальных клеток. Дефицит этого гормона ведет к снижению уровня NO и уменьшению адгезии лейкоцитов, что приводит к хроническому воспалению сосудистой стенки [46]. Таким образом, дефицит адипонектина может рассматриваться как еще один из значимых механизмов влияния на развитие патологических процессов в ДС при ожирении.

TNF- α играет ведущую роль при системном воспалительном ответе, апоптозе жировых клеток, липидном обмене, печеночном липогенезе и оксидативном стрессе. Повышенные уровни TNF- α способствуют ответной реакции посредством высвобождения интерлейкина (IL)-6 — другой провоспалительной молекулы, и снижения уровней противовоспалительных цитокинов, таких как адипонектин. Уровень TNF- α повышен у людей с ожирением и снижается с потерей МТ [47]. IL-1 β является пирогенным цитокином, который высвобождается, главным образом, моноцитами в ответ на повреждение ткани или инфекцию. Недавно высказано предположение, что IL-1 β также

связан с провоспалительным ответом при ожирении за счет увеличения продукции других цитокинов, включая IL-6 [48]. IL-6, синтезируемый преимущественно висцеральной ЖТ [49], влияет на переход острого воспаления в хроническое, стимулируя синтез провоспалительных цитокинов и подавляя противовоспалительные мишени [49]. Также этот цитокин может подавлять активность липопротеинлипазы и модулировать центральный контроль аппетита на уровне гипоталамуса [50]. Кроме этого, установлено, что TNF- α и IL-6 являются сильными ингибиторами синтеза адипонектина и других адипокинов, включая висфатин [51].

Уровень недавно обнаруженного адипокина висфатина положительно коррелирует с накоплением ЖТ. Кроме того, уровень этого гормона уменьшается с потерей МТ [52]. Висфатин обладает прооксидантной и провоспалительной активностью и повышен у лиц с ожирением по сравнению с таковым у лиц с нормальной МТ [53]. Он стимулирует выработку провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6 и TNF- α) и способствует развитию оксидативного стресса [53].

Резистин — соединение, присутствующее в небольшом количестве в адипоцитах и в высоких концентрациях — в циркулирующих моноцитах, — первоначально описывался как адипокин, который участвует в регуляции аппетита, энергетического баланса и резистентности к инсулину. Однако в дальнейшем установлено, что резистин связан с увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний у людей с ожирением [54]. Используемые механизмы напрямую связаны с оксидативным стрессом и активируют эндотелиальные клетки, молекулы адгезии и провоспалительные цитокины в стенках сосудов [54].

В патогенезе патологии ДС при ожирении остается неясной роль моноцитарного хемотаксического протеина-1 (МХП-1). В литературе встречается информация о том, что МХП-1 является ранним воспалительным маркером высокого риска развития атеросклероза [55]. У взрослых людей с ожирением этот механизм объясняется воздействием МХП-1 на миграцию в ЖТ макрофагов, которые после активации синтезируют IL-6 и TNF- α , при этом может увеличиться риск атеросклеротического повреждения [56]. Несмотря на установленную взаимосвязь 3 медиаторов воспаления, их роль в развитии патологии ДС остается неизученной.

Инсулинорезистентность и дислипидемия могут способствовать повреждению эпителия и пролиферации гладкомышечных клеток дыхательной мускулатуры [57, 58], что приводит к формированию гиперреактивности бронхов. При сахарном диабете также отмечается ухудшение легочной функции и развитие легочной гипертензии, что продемонстрировано по данным экспериментальных работ как у лабораторных животных, так и у людей [59, 60]. Работы, посвященные оценке рестриктивных нарушений ФВД при ожирении и метаболическом синдроме, немногочисленны, поэтому остается перспективным изучение влияния нормализации инсулинорезистентности и липидного спектра на функцию легких у таких пациентов.

Заключение

В рамках представленного обзора литературы охвачен достаточно продолжительный период накопления информации о влиянии избыточной МТ на показатели ФВД. Изучение этой информации дает полное основание полагать, что влияние это действительно существует, хотя не все механизмы еще до конца изучены. Ожирение путем механических и биохимических факторов, ухудшая легочную функцию, обуславливает значительные последствия в виде развития и прогрессирования заболеваний ДС. В настоящее время примеры такой коморбидности, как БА и ожирение, ХОБЛ и ожирение вызывают отдельный интерес исследователей, т. к. взаимовлияние обеих патологий создает особую клиническую ситуацию и может сказываться на эффективности проводимого лечения. В свою очередь, при коррекции ожирения (как медикаментозной, так и хирургической) у лиц с избыточной МТ могут наблюдаться такие благоприятные последствия, как улучшение состояния ФВД и стабилизация контроля над сопутствующими заболеваниями легких.

Литература / References

1. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточный вес. Доступно на: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Дата обращения: 04.11.2020]. / World Health Organization. Fact sheet: Obesity and overweight. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Accessed: November 04, 2020].
2. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний: национальные клинические рекомендации. СПб; 2017. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf [Дата обращения: 04.11.2020]. / [Diagnostics, treatment, prevention of obesity and associated diseases: national clinical guidelines]. Saint-Petersburg; 2017. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf [Accessed: November 04, 2020] (in Russian).
3. Burwell C.S., Robin E.D., Whaley R.D., Bickelmann A.G. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation – a Pickwickian syndrome. 1956. *Obes. Res.* 1994; 2 (4): 390–397. DOI: 10.1002/j.1550-8528.1994.tb00084.x.
4. Dixon A.E., Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev. Respir. Med.* 2018; 12 (9): 755–767. DOI: 10.1080/17476348.2018.1506331.
5. Chiumello D., Colombo A., Algieri I. et al. Effect of body mass index in acute respiratory distress syndrome. *Br. J. Anaesth.* 2016; 116 (1): 113–121. DOI: 10.1093/bja/aev378.
6. Zewari S., Vos P., van den Elshout F. et al. Obesity in COPD: revealed and unrevealed issues. *COPD.* 2017; 14 (6): 663–673. DOI: 10.1080/15412555.2017.1383978.
7. Canoy D., Luben R., Welch A. et al. Abdominal obesity and respiratory function in men and women in the EPIC-Norfolk study, united kingdom. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 159 (12): 1140–1149. DOI: 10.1093/aje/kwh155.
8. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Whincup P.H. Body fat distribution, body composition, and respiratory function in elderly men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82 (5): 996–1003. DOI: 10.1093/ajcn/82.5.996.
9. Jones R.L., Nzekwu M.M. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest.* 2006; 130 (3): 827–833. DOI: 10.1378/chest.130.3.827.
10. Ceylan E., Cömlekçi A., Akkoğlu A. et al. The effects of body fat distribution on pulmonary function tests in overweight and obese. *South. Med. J.* 2009; 102 (1): 30–35. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e31818c9585.
11. Chen Y., Rennie D., Cormier Y.F., Dosman J.A. Waist circumference is associated with pulmonary function in normal-weight, overweight, and obese subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85 (1): 35–39. DOI: 10.1093/ajcn/85.1.35.
12. Thyagarajan B., Jacobs D.R. Jr., Apostol G.G. et al. Longitudinal association of body mass index with lung function: the CARDIA study. *Respir. Res.* 2008; 9 (1): 31. DOI: 10.1186/1465-9921-9-31.
13. Steele R.M., Finucane F.M., Griffin S.J. et al. Obesity is associated with altered lung function independently of physical activity and fitness. *Obesity (Silver Spring).* 2009; 17 (3): 578–584. DOI: 10.1038/oby.2008.584.
14. Gabrielsen A.M., Lund M.B., Kongerud J. et al. The relationship between anthropometric measures, blood gases, and lung function in morbidly obese white subjects. *Obes. Surg.* 2011; 21 (4): 485–491. DOI: 10.1007/s11695-010-0306-9.
15. Littleton S.W., Tulaimat A. The effects of obesity on lung volumes and oxygenation. *Respir. Med.* 2017; 124: 15–20. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.01.004.
16. Давидович В.В. Функция внешнего дыхания у пациентов с морбидным ожирением. *Военная медицина.* 2013; (3): 34–38. Доступно на: <https://www.bsmu.by/militarymedicine/category45/> / Davidovich V.V. Funkcija vneshnego dyhaniya u pacientov s morbidnym ozhireniem. *Voennaya meditsina.* 2013; (3): 34–38. Available at: <https://www.bsmu.by/militarymedicine/category45/> (in Russian).
17. Zhou L.N., Wang Q., Gu C.J. et al. Sex differences in the effects of obesity on lung volume. *Am. J. Med. Sci.* 2017; 353 (3): 224–229. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.12.003.
18. Mehari A., Afreen S., Ngwa J. et al. Obesity and pulmonary function in African Americans. *PLoS One.* 2015; 10 (10): e0140610. DOI: 10.1371/journal.pone.0140610.
19. Abramson M.J., Kaushik S., Benke G.P. et al. Symptoms and lung function decline in a middle-aged cohort of males and females in Australia. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 1097–1103. DOI: 10.2147/COPD.S103817.
20. Al Ghobain M. The effect of obesity on spirometry tests among healthy non-smoking adults. *BMC Pulm. Med.* 2012; 12: 10. DOI: 10.1186/1471-2466-12-10.
21. Do J.G., Park C.H., Lee Y.T., Yoon K.J. Association between underweight and pulmonary function in 282,135 healthy adults: A cross-sectional study in Korean population. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 14308. DOI: 10.1038/s41598-019-50488-3.
22. Unterborn J. Pulmonary function testing in obesity, pregnancy, and extremes of body habitus. *Clin. Chest Med.* 2001; 22 (4): 759–767. DOI: 10.1016/s0272-5231(05)70064-2.
23. Brazzale D.J., Pretto J.J., Schachter L.M. Optimizing respiratory function assessments to elucidate the impact of obesity on respiratory health. *Respirology.* 2015; 20 (5): 715–721. DOI: 10.1111/resp.12563.
24. Salome C.M., King G.G., Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2010; 108 (1): 206–211. DOI: 10.1152/jappphysiol.00694.2009.
25. Manuel A.R., Hart N., Stradling J.R. Correlates of obesity-related chronic ventilatory failure. *BMJ Open Respir. Res.* 2016; 3 (1): e000110. DOI: 10.1136/bmjresp-2015-000110.
26. Steier J., Jolley C.J., Seymour J. et al. Neural respiratory drive in obesity. *Thorax.* 2009; 64 (8): 719–725. DOI: 10.1136/thx.2008.109728.
27. de Lucas Ramos P., Rodríguez González-Moro J.M., Rubio Socorro Y. [Obesity and lung function]. *Arch. Bronconeumol.* 2004; 40 (Suppl. 5): 27–31. DOI: 10.1157/13077885 (in Spanish).
28. Chlif M., Keochkerian D., Choquet D. et al. Effects of obesity on breathing pattern, ventilatory neural drive and mechanics. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2009; 168 (3): 198–202. DOI: 10.1016/j.resp.2009.06.012.
29. Sharp J.T., Druz W.S., Kondragunta V.R. Diaphragmatic responses to body position changes in obese patients with obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133 (1): 32–37. DOI: 10.1164/arrd.1986.133.1.32.
30. Pellegrino R., Gobbi A., Antonelli A. et al. Ventilation heterogeneity in obesity. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2014; 116 (9): 1175–1181. DOI: 10.1152/jappphysiol.01339.2013.
31. Saydain G., Beck K.C., Decker P.A. et al. Clinical significance of elevated diffusion capacity. *Chest.* 2004; 125 (2): 446–452. DOI: 10.1378/chest.125.2.446.
32. Enache I., Oswald-Mammossier M., Scarfone S. et al. Impact of altered alveolar volume on the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide in obesity. *Respiration.* 2011; 81 (3): 217–222. DOI: 10.1159/000314585.

33. Sharp J.T., Henry J.P., Sweany S.K. et al. The total work of breathing in normal and obese men. *J. Clin. Invest.* 1964; 43 (4): 728–739. DOI: 10.1172/JCI104957.
34. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (12): 1796–1808. DOI: 10.1172/JCI19246.
35. Periyalil H.A., Wood L.G., Wright T.A. et al. Obese asthmatics are characterized by altered adipose tissue macrophage activation. *Clin. Exp. Allergy.* 2018; 48 (6): 641–649. DOI: 10.1111/cea.13109.
36. Poglio S., De Toni-Costes F., Arnaud E. et al. Adipose tissue as a dedicated reservoir of functional mast cell progenitors. *Stem Cells.* 2010; 28 (11): 2065–2072. DOI: 10.1002/stem.523.
37. Liu J., Divoux A., Sun J. et al. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nat. Med.* 2009; 15 (8): 940–945. DOI: 10.1038/nm.1994.
38. Sideleva O., Suratt B.T., Black K.E. et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (7): 598–605. DOI: 10.1164/rccm.201203-0573OC.
39. Poulain M., Doucet M., Drapeau V. et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron. Respir. Dis.* 2008; 5 (1): 35–41. DOI: 10.1177/1479972307087205.
40. Chen H., Zhang J.P., Huang H. et al. Leptin promotes fetal lung maturity and upregulates SP-A expression in pulmonary alveoli type-II epithelial cells involving TTF-1 activation. *PLoS One.* 2013; 8 (7): e69297. DOI: 10.1371/journal.pone.0069297.
41. Yao Q., Pho H., Kirkness J. et al. Localizing effects of leptin on upper airway and respiratory control during sleep. *Sleep.* 2016; 39 (5): 1097–1106. DOI: 10.5665/sleep.5762.
42. Arteaga-Solis E., Zee T., Emala C.W. et al. Inhibition of leptin regulation of parasympathetic signaling as a cause of extreme body weight-associated asthma. *Cell Metab.* 2013; 17 (1): 35–48. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.12.004.
43. Hukshorn C.J., Lindeman J.H., Toet K.H. et al. Leptin and the proinflammatory state associated with human obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89 (4): 1773–1778. DOI: 10.1210/jc.2003-030803.
44. Krommadas G., Kostikas K., Papatheodorou G. et al. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers. *Respir. Med.* 2010; 104 (1): 40–46. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.08.012.
45. Medoff B.D., Okamoto Y., Leyton P. et al. Adiponectin deficiency increases allergic airway inflammation and pulmonary vascular remodeling. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2009; 41 (4): 397–406. DOI: 10.1165/rcmb.2008-0415OC.
46. Ouedraogo R., Gong Y., Berzins B. et al. Adiponectin deficiency increases leukocyte-endothelium interactions via upregulation of endothelial cell adhesion molecules in vivo. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (6): 1718–1726. DOI: 10.1172/JCI29623.
47. Lundblad L.K., Thompson-Figueroa J., Leclair T. et al. Tumor necrosis factor- α overexpression in lung disease: a single cause behind a complex phenotype. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (12): 1363–1370. DOI: 10.1164/rccm.200410-1349OC.
48. Williams A.S., Mathews J.A., Kasahara D.I. et al. Innate and ozone-induced airway hyperresponsiveness in obese mice: role of TNF- α . *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2015; 308 (11): L1168–1177. DOI: 10.1152/ajplung.00393.2014.
49. Pedersen J.M., Budtz-Jørgensen E., Mortensen E.L. et al. Late mid-life C-reactive protein and interleukin-6 in middle aged danish men in relation to body size history within and across generations. *Obesity (Silver Spring).* 2016; 24 (2): 461–468. DOI: 10.1002/oby.21311.
50. Naugler W.E., Karin M. The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trends Mol. Med.* 2008; 14 (3): 109–119. DOI: 10.1016/j.molmed.2007.12.007.
51. Stenlöf K., Wernstedt I., Fjällman T. et al. Interleukin-6 levels in the central nervous system are negatively correlated with fat mass in overweight/obese subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (9): 4379–4383. DOI: 10.1210/jc.2002-021733.
52. Chen Y., Pitzer A.L., Li X. et al. Instigation of endothelial Nlrp3 inflammasome by adipokine visfatin promotes inter-endothelial junction disruption: role of HMGB1. *J. Cell. Mol. Med.* 2015; 19 (12): 2715–2727. DOI: 10.1111/jcmm.12657.
53. Moschen A.R., Kaser A., Enrich B. et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J. Immunol.* 2007; 178 (3): 1748–1758. DOI: 10.4049/jimmunol.178.3.1748.
54. Kawanami D., Maemura K., Takeda N. et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 314 (2): 415–419. DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.12.104.
55. Wu J.T., Wu L.L. Linking inflammation and atherogenesis: Soluble markers identified for the detection of risk factors and for early risk assessment. *Clin. Chim. Acta.* 2006; 366 (1–2): 74–80. DOI: 10.1016/j.cca.2005.10.016.
56. Gomes F., Telo D.F., Souza H.P. et al. [Obesity and coronary artery disease: role of vascular inflammation]. *Arq. Bras. Cardiol.* 2010; 94 (2): 255–261, 273–279, 260–266. DOI: 10.1590/S0066-782X2010000200021 (in English, Portuguese, Spanish).
57. Agrawal A., Mabalirajan U., Ahmad T., Ghosh B. Emerging interface between metabolic syndrome and asthma. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2011; 44 (3): 270–275. DOI: 10.1165/rcmb.2010-0141TR.
58. Dekkers B.G., Schaafsma D., Tran T. et al. Insulin-induced laminin expression promotes a hypercontractile airway smooth muscle phenotype. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2009; 41 (4): 494–504. DOI: 10.1165/rcmb.2008-0251OC.
59. Zaigham S., Nilsson P.M., Wollmer P. et al. The temporal relationship between poor lung function and the risk of diabetes. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 75. DOI: 10.1186/s12890-016-0227-z.
60. Meng Q., Lai Y.C., Kelly N.J. et al. Development of a mouse model of metabolic syndrome, pulmonary hypertension, and heart failure with preserved ejection fraction. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2017; 56 (4): 497–505. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0177OC.

Поступила: 17.04.21

Принята к печати: 09.09.21

Received: April 17, 2021

Accepted for publication: September 09, 2021

Информация об авторах / Author Information

Сергеева Виктория Алексеевна — к. м. н., доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и геронтологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8452) 51-15-34; e-mail: viktoriasergeeva@mail.ru

Victoria A. Sergeeva, Candidate of Medicine, assistant professor of the department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Federal State Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (8452) 51-15-34; e-mail: viktoriasergeeva@mail.ru

Гранулематозно-лимфоцитарная интерстициальная болезнь легких как осложнение общей вариабельной иммунной недостаточности

А.В.Аверьянов¹, А.С.Перкина^{1,2} ✉

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

² Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) — редкое иммунодефицитное состояние, классическим проявлением которого является рецидивирующая инфекция. Помимо инфекционных осложнений, при ОВИН нередко встречаются и другие поражения, такие как злокачественные новообразования, аутоиммунные состояния, возникающие в результате аномального клеточного иммунитета. Часто в патологический процесс вовлекаются легкие. Представлено клиническое наблюдение за пациентом с ОВИН, осложненной гранулематозно-лимфоцитарной интерстициальной болезнью легких.

Ключевые слова: гранулематозно-лимфоцитарная интерстициальная болезнь легких, первичный иммунодефицит.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Публикация не имела финансовой поддержки.

Добровольное информированное согласие. От пациента получено письменное согласие на использование медицинских данных без указания персональных.

Для цитирования: Аверьянов А.В., Перкина А.С. Гранулематозно-лимфоцитарная интерстициальная болезнь легких как осложнение общей вариабельной иммунной недостаточности. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 816–821. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-816-821

Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease as a complication of common variable immunodeficiency

Alexandr V. Averyanov¹, Anastasia S. Perkina^{1,2} ✉

¹ Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

² Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Common variable immunodeficiency (CVID) is a rare immunodeficiency, the classic manifestation being recurrent infections. Other lesions are often found in CVID patients, such as malignant neoplasms, autoimmune conditions caused by abnormal cellular immunity, in addition to infectious complications. Usually, the pathological process involves the lungs. This article presents a clinical case of a patient with CVID complicated by granulomatous lymphocytic interstitial lung disease.

Key words: Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease, primary immunodeficiency.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The publication had no financial support.

Voluntary informed consent. The patient gave written informed consent to use his medical data stripped of any personal data.

For citation: Averyanov A.V., Perkina A.S. Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease as a complication of common variable immunodeficiency. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 816–821 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-816-821

Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) — это первичный иммунодефицит, характеризующийся низким уровнем сывороточных иммуноглобулинов (Ig) и неспособностью вырабатывать специфические антитела, что приводит к рецидивирующим бактериальным инфекциям [1]. Несмотря на то, что ОВИН относится к редким состояниям, эпидемиологические данные в разных популяциях существенно различаются. Например, по данным Европейского общества иммунодефицитов, в Нидерландах и Вели-

кобритании распространенность ОВИН составляет около 11 случаев на 100 тыс., тогда как в России этот показатель на 2 порядка ниже — всего 0,1 случая на 100 тыс. [2]. Хотя традиционно ОВИН рассматривается как состояние, манифестирующее в детском возрасте, по данным одного из недавних исследований показано, что > 50 % случаев ОВИН клинически проявились уже у взрослых пациентов [3].

Помимо инфекционных осложнений, при ОВИН нередко встречаются и другие поражения, такие как

злокачественные новообразования, аутоиммунные состояния (наиболее распространена аутоиммунная цитопения, сообщается также о ревматоидном артрите, волчанке и первичном билиарном циррозе) и лимфопролиферативные заболевания [4]. Также в легких нередко развиваются неинфекционные патологические процессы, наиболее часто — бронхиальная астма, констриктивный и фолликулярный бронхолит и бронхоэктазы, а среди интерстициальных болезней чаще всего упоминается об организующейся пневмонии, саркоидозе или саркоидных реакциях и лимфоцитарной пневмонии [5, 6]. Особое место среди легочных осложнений ОВИН занимает т. н. гранулематозно-лимфоцитарная интерстициальная болезнь легких (ГЛИБЛ), диагностика которой вызывает особые затруднения у морфологов, радиологов и клиницистов.

Впервые термин ГЛИБЛ применен в 2004 г., когда *C.A. Bates et al.* при помощи видеоторакоскопической биопсии легких у 5 из 18 пациентов с ОВИН и диффузными радиологическими изменениями в легких гистологически и одновременно в разных комбинациях выявлены лимфоцитарная интерстициальная пневмония, фолликулярный бронхолит, лимфоидная гиперплазия и ненекротизирующие саркоидные гранулемы [7]. Клинически у всех этих больных в той или иной степени наблюдались одышка и спленомегалия и отмечался худший прогноз. В дальнейшем термин ГЛИБЛ стал использоваться у пациентов с сочетанием нескольких радиологических или морфологических паттернов поражения ткани легких у больных ОВИН.

Первым и пока единственным консенсусом по ГЛИБЛ является документ рабочей группы *British Lung Foundation / United Kingdom Primary Immunodeficiency Network*, по данным которого ГЛИБЛ определяется как «самостоятельное интерстициальное заболевание легких, имеющее характерные клинические и патологические черты, развивающееся у пациентов с ОВИН, ассоциированное с лимфоцитарной инфильтрацией и / или гранулематозным поражением легких, при условии исключения других известных состояний» [8].

ГЛИБЛ встречается у 8–22 % пациентов с ОВИН и ассоциируется с более высокой летальностью [9]. Средняя выживаемость у таких больных снижена более чем на 50 % [4]. *A. Mannina et al.* к предикторам развития ГЛИБЛ у пациентов с ОВИН отнесены гиперспленизм и полиартрит [10], в исследовании *S. Hartono et al.* таковыми являлись спленомегалия, присутствие в анамнезе аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры и гемолитической анемии, а также низкий уровень IgA [11].

Клиническая картина ГЛИБЛ неспецифична. Основными симптомами являются умеренно выраженные кашель и одышка. При присоединении вторичной бронхиальной инфекции могут появиться лихорадка, гнойная мокрота. У 76 % больных выявляется спленомегалия, у 25 % — полиартрит (для сравнения: в группе ОВИН без ГЛИБЛ такие находки отмечаются в 11 и 7 % случаев соответственно). В анализах крови примерно у 50 % больных выявляется цитопения [10].

В целом ГЛИБЛ расценивается как легочное проявление системного воспалительно-гранулематозного процесса при ОВИН с вовлечением лимфатических узлов, селезенки, печени, костного мозга и других органов [12].

Данные инструментального обследования

Показатели спирометрии могут длительно оставаться в пределах нормальных значений. В целом даже при значительных изменениях по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК) снижение легочных объемов и диффузионной способности легких выражены довольно умеренно [10].

По данным КТВР выявляются следующие типичные особенности ГЛИБЛ:

- мелкие (< 5 мм) и более крупные очажки, плотность которых соответствует как симптому «матового стекла», так и солидному характеру перибронховаскулярного распределения;
- утолщение междольковых перегородок;
- фокусы «матового стекла» и консолидации.

Нередкой находкой являются периферические бронхоэктазы (~ 40 %) и утолщение стенок бронхов (> 50 % случаев), возможно появление «воздушных ловушек» и симптома мозаичной перфузии. Указанные изменения максимально представлены в нижних и средних отделах легких, изолированное поражение верхних долей практически не встречается и, скорее всего, свидетельствует в пользу оппортунистических инфекций, нежели ГЛИБЛ [10]. Периферическая и медиастинальная лимфаденопатия выявляется у 40 % больных ГЛИБЛ [13].

Поскольку организующаяся пневмония — довольно частая патологическая находка при ГЛИБЛ, по данным КТВР ОГК могут наблюдаться характерные изменения — зоны консолидации и «матового стекла» разной формы и размеров с перибронховаскулярным распределением, обратный симптом гало. Также характерным для пациентов с ОВИН в целом и ГЛИБЛ в частности является увеличение селезенки, обычно попадающей в срез при выполнении КТВР ОГК [14]. При проведении позитронно-эмиссионной томографии с 2-[(18) F]-фтор-2-дезоксид-глюкозой в случае ГЛИБЛ выявляется ее повышенный захват как в ткани легких, так и в лимфатических узлах с редукцией степени накопления радиофармпрепарата на фоне лечения цитостатическими препаратами и ритуксимабом [15].

Морфологические данные

Типичными гистопатологическими признаками ГЛИБЛ являются перибронхиолярная лимфоидная пролиферация, лимфоцитарная интерстициальная инфильтрация с преобладанием CD4⁺-клеток, гранулематозное воспаление с плохо сформированными гранулемами без некроза. Как правило, данные изменения одновременно присутствуют у одного пациента в разных участках легкого, что нередко, особенно при

ограниченном объеме биопсийного материала, приводит к ошибочной диагностике саркоидоза (саркоидной реакции), лимфоцитарной интерстициальной пневмонии или нодулярной лимфоидной гиперплазии. Более редкими находками могут быть фокусы организующейся пневмонии и разной степени выраженности интерстициального фиброза [4, 8, 16].

Дифференциальный диагноз следует проводить с инфекционными поражениями легких, лимфопролиферативными процессами (лимфома, лимфоидная гиперплазия) и другими интерстициальными заболеваниями (лимфоцитарная интерстициальная пневмония, организующаяся пневмония, фолликулярный бронхолит), реже — с неспецифической интерстициальной пневмонией, саркоидозом, экзогенным аллергическим альвеолитом, метастатическим поражением легких, муцинозной аденокарциномой [1, 17]. У 20–30 % пациентов с ОВИН развиваются аутоиммунные заболевания [5]. Помимо упомянутых аутоиммунной цитопении и полиартрита, могут быть индуцированы болезнь Шегрена и васкулиты со вторичным поражением легких, при которых также требуется дифференциальный диагноз с ОВИН.

Для исключения инфекционной природы патологических изменений в легких у всех пациентов с ОВИН следует выполнять бронхоальвеолярный лаваж с исследованием лаважной жидкости на оппортунистические возбудители (микобактерии, грибки, респираторные вирусы, *Pneumocystis jirovecii*).

Для диагноза ГЛИБЛ рекомендуется проведение биопсии легких методом видеоторакоскопической биопсии легких с биопсией как минимум из 2 долей легких [8]. Однако эксперты полагают, что в ближайшем будущем методом выбора для гистологической верификации диагноза станет трансбронхиальная криобиопсия [12].

Наибольшие сложности диагноз представляет в случае, если ГЛИБЛ является первым клиническим проявлением ОВИН [17].

При выявлении смешанного паттерна интерстициального и очагового поражения по данным КТВР ОГК или в биопсийном материале, особенно у молодых пациентов, требуется определение уровня сывороточных Ig для исключения дебюта ОВИН с ГЛИБЛ.

Лечение

Рандомизированные клинические исследования терапии ГЛИБЛ не проводились. У асимптомных пациентов с ГЛИБЛ и сохраненной легочной функцией

требуется пересмотр дозы и режимов заместительной терапии Ig [12]. У больных с клиническими проявлениями и / или нарушением функции внешнего дыхания в качестве терапии первой линии используются системные глюкокортикостероиды в средней суточной дозе 40 мг преднизолона. Возможны стартовые комбинации преднизолона с азатиоприном или микофенолата мофетилем [8]. В качестве препаратов второй линии рассматриваются азатиоприн и микофенолата мофетил, возможно, в комбинации с ритуксимабом. По данным *N.M. Chase et al.*, у пациентов, резистентных к терапии глюкокортикостероидами, в результате терапии комбинацией ритуксимаба и азатиоприна, а при непереносимости последнего — ритуксимаба и 6-меркаптопурина в течение 18 мес. наблюдались значительный регресс проявлений заболевания по данным КТВР ОГК и улучшение функциональных показателей [18]. В литературе также встречаются описания случаев успешного применения циклоспорина, ингибиторов фактора некроза опухоли- α , сиролимуса, такролимуса а также абатацепта [19]. Консенсус по длительности лечения, критериев снижения доз препаратов, показаний к прекращению терапии ГЛИБЛ в настоящее время не разработан.

Таким образом, диагностика ГЛИБЛ и выбор тактики ведения таких пациентов представляют большие трудности; при этом, по-видимому, в большинстве случаев требуется междисциплинарное обсуждение совокупности клинических, радиологических и морфологических данных. В качестве иллюстрации приводится клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент 29 лет с ОВИН, получавший лечение в клинике Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, при поступлении предъявлял жалобы на редкий непродуктивный кашель, хрипы в грудной клетке, одышку при физической нагрузке 0–1 (mMRC), слабость. В анамнезе — ветряная оспа, двусторонний синусит в возрасте 10 лет, двусторонняя пневмония трижды за период 2015–2016 гг. (разрешение по данным радиологического исследования после антибактериальной терапии), *Herpes zoster* в июне 2016 г. С 2015 г. регистрировалась тромбоцитопения до $50 \times 10^9 / \text{л}$. В этом же году пациенту установлен диагноз ОВИН, проводилось лечение внутривенными Ig. С начала 2016 г. отмечаются увеличение шейных, аксиллярных, забрюшинных, тазовых, внутригрудных лимфатических узлов, спленомегалия и гепатомегалия (см. таблицу).

Таблица
Результаты лабораторных исследований от февраля 2016 г.

Table
The laboratory results from February 2016

Показатель	Значение
Тромбоциты	$65 \times 10 \times 10^9 / \text{л}$ (норма – $150\text{--}320 \times 10^9 / \text{л}$)
Тромбоциты по Фонио	$145 \times 10 \times 10^9 / \text{л}$ (норма – $180\text{--}320 \times 10^9 / \text{л}$)
Лимфоциты, %	60 (норма – 19–37)

Начало. Продолжение табл. см. на стр. xxx

Окончание табл. Начало см. на стр. xxx

α ₁ -Фракции, %	3,5 (норма – 1,5–2,7)
γ-Фракции, %	Выраженное снижение
Уровень Ig, МЕ / мл:	
• IgG	9 (норма – 95–325)
• IgA	5 (норма – 55–250)
• IgM	569 (норма – 60–405)
Секреция белка Бенс-Джонса кВ, мг / л:	
• в сыворотке крови	60,6 (метод <i>Freelite</i>)*
• в моче	Следовое количество
Содержание β ₂ -микроглобулина	Не выявлено
Метод иммунофенотипирования*	Данных за лимфопролиферативное заболевание не получено
Стандартное цитогенетическое исследование	46 XY – нормальный мужской кариотип
Светооптическое исследование кожи	Данных за лимфопролиферативное заболевание не получено
Антитромбоцитарные антитела	Не выявлены
ПЦР-определение мутации V617F в гене Jak	Не выявлено
Вирусологическое исследование	
IgG к цитомегаловирусу, ед. / мл	0,53 (норма – 0–0,5)
Антитела:	
• к вирусу Эпштейна–Барр	Не обнаружены
• HCV, HBsAg	– “ –
• к токсоплазмам	– “ –
• ДНК к паравирусу	– “ –
ВИЧ	Отрицательно
Стернальная пункция	
Гипоплазия кроветворной ткани, изменения в мегакариоцитарном ростке, характерные для иммуноопосредованной тромбоцитопении; данных в пользу поражения при лимфоме / лейкозе не получено	

Примечание: Ig – иммуноглобулин; ПЦР – полимеразная цепная реакция; HCV – вирус гепатита С; HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; * – при повторных обследованиях – отрицательно.

Note: *, for repeated examinations – negative.

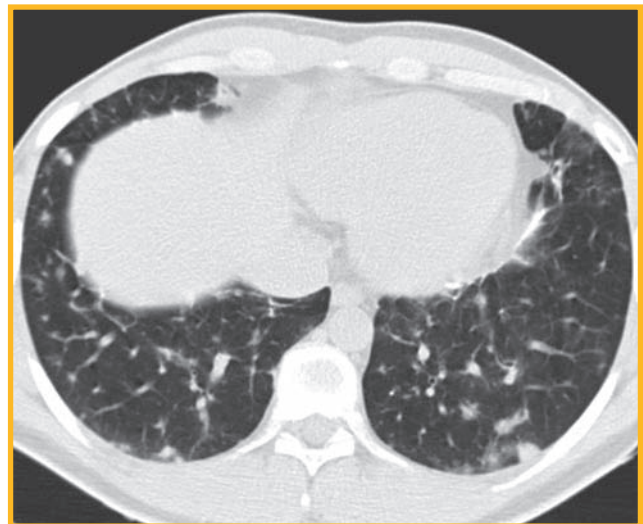
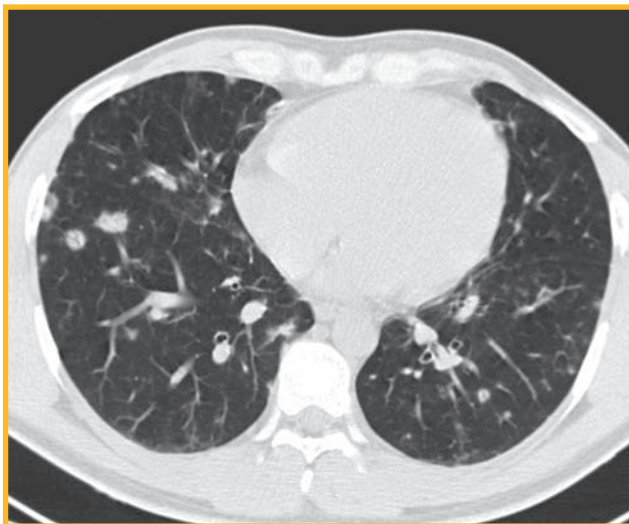


Рис. 1. Компьютерная томограмма высокого разрешения органов грудной клетки у пациента с общей вариабельной иммунной недостаточностью. В нижних отделах обоих легких визуализируются множественные очаги округлой формы разных размеров с перилимфатическим распределением, у части из которых отмечаются четкие контуры и высокая плотность, у остальных – размытые границы и более низкая плотность. Субплеврально определяются несколько участков «матового стекла», отдельные утолщенные междольковые перегородки

Figure 1. High-resolution computed tomography of the chest of the patient with common variable immunodeficiency. The lower regions of both lungs contain multiple round-shaped foci of different sizes with perilymphatic distribution, some of which have clear contours and high density. The rest have blurred boundaries and lower density. Several areas of “frosted glass” and separate thickened interlobular septa are visualized subpleurally

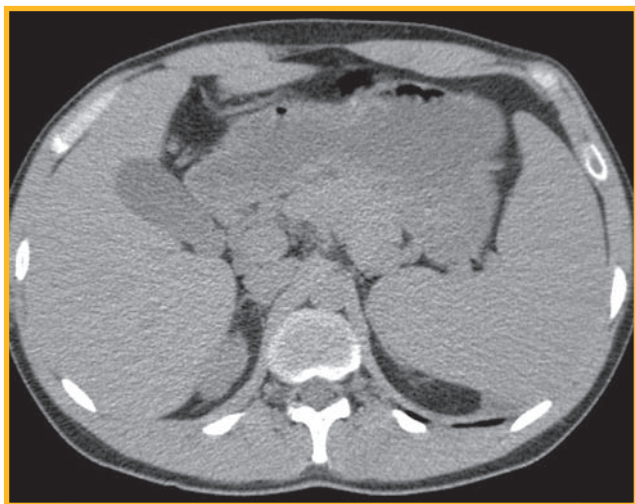


Рис. 2. Компьютерная томограмма брюшной полости пациента с общей варибельной иммунной недостаточностью. Визуализируются селезенка больших размеров, увеличенная печень, забрюшинная лимфаденопатия

Figure 2. Computed tomography of the abdominal cavity of the patient with common variable immunodeficiency. Large spleen, enlarged liver, and retroperitoneal lymphadenopathy are visualized

С июля 2016 г. в легких определяется диссеминированный процесс — множественные очаги разной плотности и размеров, фокусы «матового стекла» с максимальной выраженностью в нижних отделах легких (рис. 1). В брюшной полости визуализируются селезенка гигантских размеров, гепатомегалия, увеличенные забрюшинные лимфатические узлы (рис. 2). Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови, трепанобиопсия костного мозга позволили исключить лимфому и гемобластоз. Проведен курс лечения противотуберкулезными препаратами без существенного клинического и радиологического эффекта. С целью верификации диагноза проведена видеоторакоскопическая биопсия из нижней доли левого легкого. Морфологическое и иммуногистохимическое исследование проводилось в 4 федеральных научно-исследовательских учреждениях, при этом получены следующие заключения:

- морфологическая картина характеризует нодулярную лимфоидную гиперплазию.
- лимфоцитарная инфильтрация стенок альвеол, местами с формированием лимфоидных скоплений по типу фолликулов;
- интерстициальный фиброз, формирующаяся гранулема, неопределенного происхождения;
- лимфоидная интерстициальная пневмония.

Заключение

Таким образом, несмотря на достаточный объем материала, хотя и взятого в пределах 1 доли, 4 морфологами даны разные заключения относительно характера заболевания легких. Данный случай обсуждался на междисциплинарной комиссии. В связи со смешанным радиоморфологическим паттерном поражения легких (по данным КТВР ОГК — очагово-интерстициальный паттерн, при гистологическом исследовании — лимфоидная гиперплазия и инфильтрация, неказеозная гранулема), а также системной лимфо-пролиферативной реакцией, гепатоспленомегалией

и аутоиммунной тромбоцитопенией, коллегиально принято решение о диагнозе ГЛИБЛ.

Литература / References

1. Cunningham-Rundles C., Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin. Immunol.* 1999; 92 (1): 34–48. DOI: 10.1006/clim.1999.4725.
2. Odnoletkova I., Kindle G., Quinti I. et al. The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data. *Orphanet J. Rare Dis.* 2018; 13 (1): 201. DOI: 10.1186/s13023-018-0941-0.
3. Baloh C., Reddy A., Henson M. et al. 30-year review of pediatric and adult-onset CVID: clinical correlates and prognostic indicators. *J. Clin. Immunol.* 2019; 39 (7): 678–687. DOI: 10.1007/s10875-019-00674-9.
4. Amika A.K., Funkhouser W., Handly B. et al. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease in 22q11.2 deletion syndrome: a case report and literature review. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2018; 18 (3): 14. DOI:10.1007/s11882-018-0769-7.
5. Gupta S., Pattanaik D., Krishnaswamy G. Common variable immune deficiency and associated complications. *Chest.* 2019; 156 (3): 579–593. DOI: 10.1016/j.chest.2019.05.009.
6. Yazdani R., Abolhassani H., Asgardoost M.H. et al. Infectious and noninfectious pulmonary complications in patients with primary immunodeficiency disorders. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2017; 27 (4): 213–224. DOI: 10.18176/jiaci.0166.
7. Bates C.A., Ellison M.C., Lynch D.A. et al. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114 (2): 415–421. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.05.057.
8. Hurst J.R., Verma N., Lowe D. et al. British lung foundation/United Kingdom primary immunodeficiency network consensus statement on the definition, diagnosis, and management of granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency disorders. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5 (4): 938–945. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.01.021.
9. Xiao X., Miao Q., Chang C. et al. Common variable immunodeficiency and autoimmunity — an inconvenient truth. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13 (8): 858–864. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.04.006.
10. Mannina A., Chung J.H., Swigris J.J. et al. Clinical predictors of a diagnosis of common variable immunodeficiency-related granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (7): 1042–1049. DOI: 10.1513/annalsats.201511-728oc.
11. Hartono S., Motosue M.S., Khan S. et al. Predictors of granulomatous lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017. 118 (5): 614–620. DOI: 10.1016/j.anai.2017.01.004.
12. Cinetto F., Scarpa R., Pulvirenti F. et al. Appropriate lung management in patients with primary antibody deficiencies. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019; 13 (9): 823–838. DOI: 10.1080/17476348.2019.1641085.
13. Torigian D., LaRosa D., Levinson A. et al. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease associated with common variable immunodeficiency: CT finding. *J. Thorac. Imaging.* 2008; 23 (3): 162–169. DOI: 10.1097/rti.0b013e318166d32f.
14. Cereser L., Giromettib R., d'Angelo P. et al. Humoral primary immunodeficiency diseases: clinical overview and chest high-resolution computed tomography (HRCT) features in the adult population. *Clin. Radiol.* 2017; 72 (7): 534–542. DOI: 10.1016/j.crad.2017.03.018.
15. Jolles S., Carne E., Brouns M. et al. FDG PET-CT imaging of therapeutic response in granulomatous lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin. Exp. Immunol.* 2017; 187 (1): 138–145. DOI: 10.1111/cei.12856.
16. Rao N., Mackinnon A.C., Routes J.M. et al. Granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease (GLILD): a spectrum of pulmonary histopathological lesions in common variable immunodeficiency (CVID) — histological and immunohistochemical analysis of 16 cases. *Hum. Pathol.* 2015; 46 (9): 1306–1314. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.05.011.
17. Tashtoush B., Memarpour R., Ramirez J. et al. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease as the first manifestation of common variable immunodeficiency. *Clin. Respir. J.* 2018; 12 (1): 337–343. DOI: 10.1111/crj.12511.

18. Chase N.M., Verbsky J.W., Hintermeyer M.K. et al. Use of combination chemotherapy for treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *J. Clin. Immunol.* 2013; 33 (1): 30–39. DOI: 10.1007/s10875-012-9755-3.
19. Deyà-Martínez A., Esteve-Solé A., Vélez-Tirado N. et al. Sirolimus as an alternative treatment in patients with granulomatous-lympho-

cytic lung disease and humoral immunodeficiency with impaired regulatory T-cells. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2018; 29 (4): 425–432. DOI: 10.1111/pai.12890.

Поступила: 24.12.19

Принята к печати: 16.07.20

Received: December 24, 2019

Accepted for publication: July 16, 2020

Информация об авторах / Author Information

Аверьянов Александр Вячеславович — д. м. н., главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-05-11; e-mail: averyanovav@mail.ru

Alexandr V. Averyanov, Doctor of Medicine, chief researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-05-11; e-mail: averyanovav@mail.ru

Перкина Анастасия Сергеевна — научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины Федерального государственного бюджет-

ного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, врач-пульмонолог консультативно-диагностического центра Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; тел.: (963) 721-00-98; e-mail: anastasyaperkina@gmail.com

Anastasia S. Perkina, Researcher, Laboratory of Personalized Medicine, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Pulmonologist, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (963) 721-00-98; anastasyaperkina@gmail.com

Участие авторов

Аверьянов А.В. — написание и редактирование текста (80 %)

Перкина А.С. — сбор материала и написание текста (20 %)

Оба автора внесли значительный вклад в исследование и подготовку статьи, прочитали и утвердили окончательную версию перед публикацией.

Authors Contribution

Averyanov A.V. — writing and editing of the text (80%)

Perkina A.S. — collecting material and of the writing text (20%)

Both authors made significant contributions to the research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

DRESS/DIHS-синдром, индуцированный приемом сульфасалазина

И.В.Демко^{1,2}, Е.А.Собко^{1,2}, О.П.Ищенко^{1,2}, А.Ю.Крапошина^{1,2} ✉, Л.В.Аристархова²,
Н.В.Гордеева^{1,2}, А.С.Дейхина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А

Резюме

Среди проявлений лекарственной гиперчувствительности особое место занимает DRESS/DIHS-синдром — реакция на лекарства с эозинофилией и системными симптомами (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* — DRESS), также называемая синдромом лекарственной гиперчувствительности (*drug-induced hypersensitivity syndrome* — DIHS), проявляющийся высыпаниями, увеличением лимфатических узлов, лихорадкой, гепатитом, лейкоцитозом с эозинофилией, а также вовлечением других органов и систем. Развитие данного синдрома чаще связано с применением противосудорожных средств, антидепрессантов, сульфаниламидов, нестероидных противовоспалительных препаратов и аллопуринола, однако список причинно-значимых средств постоянно расширяется. Точный патогенез DRESS/DIHS-синдрома в настоящее время неясен, однако при своевременной диагностике и адекватной терапии прогноз может улучшиться. Представлено клиническое наблюдение пациента с DRESS/DIHS-синдромом, который развился после приема сульфасалазина по поводу эрозивного проктосигмоидита. Для обеспечения адекватной профилактики, ранней диагностики и корректной тактики ведения такого заболевания, как DRESS/DIHS-синдром, необходимо повышать информированность практикующих врачей разных специальностей о возможности развития такой нежелательной реакции на фоне фармакотерапии.

Ключевые слова: DRESS/DIHS-синдром, аллергическая реакция, клинический случай.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Добровольное информированное согласие. От пациента получено письменное согласие на использование медицинских данных без указания персональных.

Для цитирования: Демко И.В., Собко Е.А., Ищенко О.П., Крапошина А.Ю., Аристархова Л.В., Гордеева Н.В., Дейхина А.С. DRESS/DIHS-синдром, индуцированный приемом сульфасалазина. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 822–826. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-822-826

DRESS/DIHS syndrome induced by sulfasalazine

Irina V. Demko^{1,2}, Elena A. Sobko^{1,2}, Olga P. Ischenko^{1,2}, Angelina Yu. Kraposhina^{1,2} ✉,
Larisa V. Aristarchova², Natalia V. Gordeeva^{1,2}, Anna S. Deyhina¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F.Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”: ul. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Among the manifestations of drug hypersensitivity, DRESS/DIHS syndrome is of particular importance. The clinical manifestations include rash, enlarged lymph nodes, fever, hepatitis, leukocytosis with eosinophilia, as well as the involvement of other organs and systems. The most common causative agents include anticonvulsants, antidepressants, sulfanilamides, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and allopurinol, but the list is constantly expanding. The exact pathogenesis of DRESS/DIHS syndrome is currently unclear. Timely diagnosis and adequate therapy can improve prognosis of this disease. In our clinical case, DRESS syndrome developed after the patient was administered sulfasalazine for erosive proctosigmoiditis. In order to ensure adequate prevention, early diagnosis, and proper management of DRESS syndrome, it is necessary to raise awareness of practitioners of different specialties about the possibility of developing this undesirable reaction to pharmacotherapy.

Key words: DRESS/DIHS syndrome, allergic reaction, clinical case.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no funding.

Voluntary informed consent. The patient gave written informed consent to use his medical data stripped of any personal data.

For citation: Demko I.V., Sobko E.A., Ischenko O.P., Kraposhina A.Yu., Aristarchova L.V., Gordeeva N.V., Deyhina A.S. DRESS/DIHS syndrome induced by sulfasalazine. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 822–826 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-822-826

Лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* — DRESS), также называемая

синдромом лекарственной гиперчувствительности (*drug-induced hypersensitivity syndrome* — DIHS) (DRESS/DIHS-синдром), относится к тяжелым ал-

аллергическим реакциям, которые характеризуются непредсказуемым течением, распространенными кожными высыпаниями, которые сопровождаются лихорадкой, лимфаденопатией, гематологическими нарушениями и поражением внутренних органов [1]. Для данного синдрома характерно медленное развитие симптомов, которые могут проявляться в различных комбинациях, что приводит к тому, что данный синдром недооценивается или вовсе не диагностируется [2]. Согласно опубликованным данным, препаратами, наиболее часто вызывающими DRESS/DIHS-синдром, являются противосудорожные средства, антидепрессанты, сульфаниламиды (в т. ч. сульфасалазин), нестероидные противовоспалительные, противомикробные препараты. Также подобную реакцию могут вызвать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -блокаторы и некоторые препараты других групп [3].

Точный патогенез DRESS/DIHS-синдрома неясен. Известно, что это мультифакторное заболевание, возможно, являющееся результатом определенных событий на фоне генетической предрасположенности. Согласно классификации Джелла и Кумбса, DRESS/DIHS-синдром относится к реакции гиперчувствительности замедленного IVb-, иногда IVc-типа, при которой происходит активация эозинофилов, а CD8⁺-цитотоксические Т-клетки являются важными эффекторными клетками [4].

Согласно литературным данным, женщины болеют немного чаще [5]. Частота встречаемости DRESS/DIHS-синдрома составляет около 10 случаев на 1 млн в год [6, 7]. Такой низкий показатель встречаемости может свидетельствовать о недостаточности диагностики, и возрастая по мере улучшения распознавания его критериев.

Для диагностики DRESS/DIHS-синдрома чаще всего применяются критерии европейского Регистра тяжелых кожных неблагоприятных реакций (*Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions* – RegiSCAR).

Основные особенности DRESS/DIHS-синдрома характеризуются RegiSCAR следующим образом:

- лихорадка $\geq 38,5^\circ\text{C}$;
- увеличение лимфатических узлов $> 1\text{ см}$ и ≥ 2 различных зон;
- эозинофилия $\geq 0,7 \times 10^9 / \text{л}$ или $\geq 10\%$, при количестве лейкоцитов $< 4,0 \times 10^9 / \text{л}$;
- атипичные лимфоциты;
- экзантемы с вовлечением $> 50\%$ площади тела;
- разрешение сыпи в течение ≥ 15 дней;
- вовлечение других внутренних органов и систем.

Оценка симптомов проводится в баллах (–1, 0, 1 или 2 балла). Если сумма баллов составляет 5, то диагноз DRESS/DIHS-синдром считается установленным.

Известно, что смертность при DRESS/DIHS-синдроме составляет $\leq 10\%$. Более высокие показатели смертности наблюдаются у пациентов пожилого возраста, больных с печеночной и почечной недостаточностью, а также при реактивации цитомегаловирусной инфекции [1], именно поэтому при своевременной диагностике и адекватной терапии прогноз может улучшиться.

В представленном клиническом наблюдении DRESS/DIHS-синдром развился у пациента после приема сульфасалазина, назначенного по поводу эрозивного проктосигмоидита.

Клиническое наблюдение

Пациент С. 35 лет 30.01.20 поступил в аллергологическое отделение Красноярского Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (КГБУЗ «ККБ») с жалобами на высыпания на коже, сопровождающиеся жжением, повышением температуры тела до $38,7^\circ\text{C}$, слабостью, недомоганием, однократным потемнением мочи, тяжестью, дискомфортом в области живота, тошнотой.

Из анамнеза известно, что в детстве у пациента наблюдались явления диатеза, затем до 15 лет – проявления атопического дерматита с локализацией в локтевых сгибах, подколенных ямках, за ушами, на веках. С того времени обострения дерматита носят редкий и ограниченный характер. Кроме того, отмечаются жалобы на проявления ринита, конъюнктивита в летний период в июне, для купирования которых пациент принимает антигистаминные препараты.

С августа 2019 г. стал отмечать появление крови и слизи в кале, консультирован гастроэнтерологом в Кемерово. Принимал антибактериальные препараты, ингибиторы протонной помпы (ИПП). По результатам колоноскопии выявлен эрозивный проктосигмоидит. В конце 2019 г. пациент повторно осмотрен гастроэнтерологом, установлен диагноз хронический колит, рецидивирующее течение; эрозивный проктосигмоидит; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эзофагит 1-й степени; хронический холецистит, рецидивирующее течение; стеатогепатоз с минимальной биохимической активностью. Рекомендован прием ИПП, урсодезоксихолевой кислоты, пробиотиков, сульфасалазина ЕН 1 000 мг 4 раза в день.

18.01.20 у пациента отмечены повышение температуры тела до $39,0^\circ\text{C}$, озноб, слабость. Принимал ибуклин, парацетамол, анальгин – без эффекта.

21.01.20 осмотрен терапевтом. Сохранялась температура до фебрильных цифр ($\leq 38,7^\circ\text{C}$), болезненность в области миндалин. Назначен ципрофлоксацин 0,5 г по 1 таблетке 2 раза в сутки, больной продолжил прием парацетамола и анальгина.

22.01.20 впервые появились высыпания на коже груди, плеч. Повторно осмотрен терапевтом, введен супрастин, отменен ципрофлоксацин, назначен амосин, температура сохранялась до $38,5^\circ\text{C}$, продолжен прием парацетамола, анальгина в прежней дозе.

С 24.01.20 усилились проявления кожного синдрома, сохранялась фебрильная температура. Бригадой скорой медицинской помощи пациент госпитализирован в стационар (Боготол Красноярского края).

При обследовании:

- флюорография органов грудной клетки – без патологии;
 - ультразвуковое исследование (УЗИ) почек – диффузные изменения в почках;
 - УЗИ органов брюшной полости – структурные изменения в печени, поджелудочной железе, признаки жирового гепатоза, гепатомегалия.
- Биохимический анализ крови:
- повышение трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ) – $304,6\text{–}128,5\text{ ед. / л}$; аспартатаминотрансфераза (АСТ) – $149,8\text{–}19,0\text{ ед. / л}$), общего билирубина ($62,2\text{–}12,7\text{ мкмоль / л}$);

- антиген вируса гепатита В, вирус гепатита С — отрицательно.
- Развернутый анализ крови:
- гемоглобин — 128 г / л;
- лейкоциты — $3,1-7,3 \times 10^9$ / л;
- эритроциты — 1;
- палочкоядерные — 22–13 %;
- сегментоядерные — 40–39 %;
- лимфоциты — 21–37 %;
- моноциты — 15–11 %;
- скорость оседания эритроцитов — 27–24 мм / ч.
- Общий анализ мочи — протеинурия, лейкоциты — 10–12 в поле зрения.

При госпитализации назначены дексаметазон, супрастин, гептрал, но-шпа, тиосульфат натрия, глюкоза — без выраженного эффекта, сохранялись проявления кожного, лихорадочного синдромов.

Пациент консультирован по телефону гастроэнтерологом, аллергологом КГБУЗ «ККБ» (Красноярск), по согласованию переведен в КГБУЗ «ККБ» для уточнения диагноза и лечения.

В приемно-диагностическом отделении КГБУЗ «ККБ» осмотрен терапевтом. По данным рентгенографии органов грудной клетки и брюшной полости патологии не выявлено. По данным УЗИ органов брюшной полости — гепатоспленомегалия, диффузные изменения в печени и поджелудочной железе, парапузырные изменения (инфильтрат?), киста левой почки, свободная жидкость в брюшной полости. Консультирован хирургом, данных за острую хирургическую патологию не получено. Для дальнейшего обследования и лечения пациент госпитализирован в отделение аллергологии КГБУЗ «ККБ».

При поступлении в аллергологическое отделение КГБУЗ «ККБ» состояние пациента расценено как тяжелое, что обусловлено выраженным синдромом интоксикации (повышение температуры до фебрильных значений, кожные проявления по типу эритродермии) (см. рисунок).

Анализ крови:

- лейкоцитоз $\leq 22,37 \times 10^9$ / л;
- токсическая зернистость нейтрофилов;
- С-реактивный белок $\leq 52,5$ мг / л;
- АЛТ $\leq 787,3$ ед. / л;
- АСТ $\leq 374,3$ ед. / л;
- γ -глутамилтранспептидаза ≤ 911 ед. / л;
- щелочная фосфатаза ≤ 305 ед. / л;
- общий билирубин — $\leq 33,7$ мкмоль / л, за счет прямой фракции — $\leq 17,4$ мкмоль / л.

По данным УЗИ органов брюшной полости — гепатоспленомегалия.

Таким образом, при описании клинической картины выделены следующие основные синдромы: интоксикационный, лихорадочный, кожный, гепатоспленомегалия, появление мононуклеаров в периферической крови. Отсутствие эозинофилии можно объяснить тем, что анализ крови проводился после начала терапии стероидными гормонами.

Проведен консилиум по поводу указанных синдромов, а также факта использования сульфасалазина по поводу эрозивного проктосигмоидита в анамнезе. Установлен следующий диагноз: синдром лекарственной гиперчувствительности (DRESS/DIHS-синдром) — диссеминированная пятнисто-папулезная экзантема, лимфоаденопатия, гепатит, лихорадка, вероятная гиперчувствительность к сульфасалазину. Установить диагноз позволили следующие проявления: макулопапулезная сыпь, связь с приемом сульфасалазина, лихорадка $> 38,5$ °C, изменение в анали-



Рисунок. Характерная макулопапулезная сыпь у пациента с DRESS/DIHS-синдромом при поступлении в стационар: А — верхние конечности; В — нижние конечности

Figure. Characteristic maculopapular rash in a patient with DRESS syndrome at admission to hospital: A, on the upper extremities; B, on the lower extremities

зе крови (в т. ч. лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом и атипичные мононуклеары), поражение почек, печени, а также лимфоаденопатия, что согласуется с известными диагностическими критериями.

Сопутствующий диагноз — аллергический интермиттирующий ринит вне обострения. Аллергический интермиттирующий конъюнктивит вне обострения. Атопический дерматит, III возрастной период, ограниченная форма, вне обострения. Камень правой почки, без нарушения уродинамики.

Назначена лекарственная терапия — преднизолон в суточной дозе 40 мг, гепатопротекторы (гептор 800 мг), ИПП (омепразол 20 мг), урсодезоксихолевая кислота в суточной дозе 500 мг.

Таблица
Наиболее значимые лабораторные показатели пациента в динамике

Table
The most significant laboratory test values over time

Этап	Лейкоциты, $\times 10^9 / \text{л}$	Лимфоциты, %	Моноциты, %	IgE, ME / мл
Поступление в стационар	22,37	45,5	14,2	261,0
Выписки из стационара	8,78	3,1	10,5	–
Через 1 мес. после выписки из стационара	7,25	19,6	5,1	190,0

Примечание: Ig – иммуноглобулин.

На фоне терапии отмечены клиническая и лабораторная положительная динамика, снижение температуры тела до нормальных значений, регресс проявлений кожного синдрома. В развернутом анализе крови отмечен нормальный уровень лейкоцитов (см. таблицу), отсутствие атипичных мононуклеаров, что может быть объяснено правильно установленным диагнозом и начатым лечением.

Лечение преднизолоном в дозе 40 мг проводилось в течение 10 дней с последующим снижением по 1 таблетке в неделю до отмены.

Спустя 2 мес. после выписки у пациента отмечено значительное улучшение самочувствия, отсутствие жалоб и кожных проявлений, печеночно-клеточной недостаточности. Лабораторные показатели — в норме.

Обсуждение

Синдром гиперчувствительности к лекарственному препарату (DRESS/DIHS-синдром) — редкая патология, при своевременной диагностике которой возникают определенные трудности. Особенность данного заболевания в том, что клинические проявления могут появиться, как в представленном клиническом наблюдении, через 2–3 нед. после начала приема препарата, при этом в рутинной клинической практике теряется связь приема лекарственного средства с первыми клиническими проявлениями, особенно при полипрагмазии. Большие трудности при своевременной диагностике DRESS/DIHS-синдрома возникают в аналогичном приведенному в клиническом наблюдении случае, когда первым симптомом выступает лихорадка. Повышение температуры тела в зимний период расценено терапевтом как проявление острой респираторной вирусной инфекции. При сохранении высокой температуры тела в течение нескольких дней потребовалось назначение антибактериальной терапии.

Совершенно логичным является интерпретация появления сыпи в качестве аллергической реакции на антибактериальный препарат, который был заменен на другой, назначение антигистаминных препаратов. Однако только при дальнейшем прогрессировании заболевания врачами принято решение еще раз более тщательно пересмотреть собранный анамнез и сделать заключение в пользу DRESS/DIHS-синдрома. Нетипичным для данного заболевания является отсутствие эозинофилии, однако этот момент можно объяснить тем, что анализы крови проводились после начала терапии стероидными гормонами.

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение свидетельствует о сложностях диагностики и лечения такого заболевания, как DRESS/DIHS-синдром, при этом для своевременного установления диагноза и назначения адекватной терапии от врачей требуются углубленные знания по этой теме.

Литература

1. Mori F., Caffarelli C., Caimmi S. et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in children. *Acta Biomed.* 2019; 90 (3): 66–79. DOI: 10.23750/abm.v90i3-S.8167.
2. Husain Z., Reddy B.Y., Schwartz R.A. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013; 68 (5): 693.e1–693.e14. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.01.033.
3. Ganeva M., Gancheva T., Lazarova R. et al. Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: report of four cases and brief review. *Int. J. Dermatol.* 2008; 47 (8): 853–860. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2008.03637.x.
4. Mizukawa Y., Hirahara K., Kano Y., Shiohara T. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms severity score: a useful tool for assessing disease severity and predicting fatal cytomegalovirus disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80 (3): 670–678.e2. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.08.052.
5. Waseem D., Latief M., Sofi N. et al. Dress syndrome: a review and update. *Skin Dis. Skin Care.* 2016; 1: 1. Available at: <https://skin-diseases-and-skin-care.imedpub.com/dress-syndrome-a-review-and-update.php?aid=8747>
6. Shiohara T., Iijima M., Ikezawa Z., Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br. J. Dermatol.* 2007; 156 (5): 1083–1084. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.07807.x.
7. Собко Е.А., Демко И.В., Соловьева И.А. и др. Клиническая эффективность аллергенспецифической иммунотерапии. *Сибирское медицинское обозрение.* 2015; 1 (91): 84–90. Доступно на: https://smr.krasgmu.ru/journal/1059_16.pdf

Поступила: 26.05.20
Принята к печати: 30.07.20

References

1. Mori F., Caffarelli C., Caimmi S. et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in children. *Acta Biomed.* 2019; 90 (3): 66–79. DOI: 10.23750/abm.v90i3-S.8167.
2. Husain Z., Reddy B.Y., Schwartz R.A. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013; 68 (5): 693.e1–693.e14. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.01.033.
3. Ganeva M., Gancheva T., Lazarova R. et al. Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: report of four cases and brief review. *Int. J. Dermatol.* 2008; 47 (8): 853–860. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2008.03637.x.
4. Mizukawa Y., Hirahara K., Kano Y., Shiohara T. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms severity score: a useful tool for assessing disease severity

- and predicting fatal cytomegalovirus disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80 (3): 670–678.e2. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.08.052.
5. Waseem D., Latief M., Sofi N. et al. Dress syndrome: a review and update. *Skin Dis. Skin Care.* 2016; 1: 1. Available at: <https://skin-diseases-and-skin-care.imedpub.com/dress-syndrome-a-review-and-update.php?aid=8747>
 6. Shiohara T., Iijima M., Ikezawa Z., Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br. J. Dermatol.* 2007; 156 (5): 1083–1084. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.07807.x.
 7. Sobko E.A., Demko I.V., Solov'eva I.A. et al. [Clinical effectiveness of allergenspecific immunotherapy]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2015; 1 (91): 84–90. Available at: https://smr.krasgmu.ru/journal/1059_16.pdf (in Russian).

Received: May 26, 2020

Accepted for publication: July 30, 2020

Информация об авторах / Author Information

Демко Ирина Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2186-187>)

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Internal Medicine and Immunology with a course of postgraduate education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Head of Pulmonary Allergy Center, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2186-187>)

Собко Елена Альбертовна — д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (923) 327-11-92; e-mail: sobko29@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3153-899X>)

Elena A. Sobko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Medicine and Immunology with a course of postgraduate education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Head of the Department of Allergy, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (923) 327-11-92; e-mail: sobko29@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3153-899X>)

Ищенко Ольга Петровна — к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-аллерголог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (908) 207-32-17; e-mail: fridag@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1784-9356>)

Olga P. Ischenko, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Internal Medicine and Immunology with a course of postgraduate education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Allergist, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (908) 207-32-17; e-mail: fridag@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1784-9356>)

Крапошина Ангелина Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования Феде-

рального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-пульмонолог лечебно-диагностического отделения Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (902) 990-37-67; angelina-maria@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>)

Angelina Yu. Kraposhina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine and Immunology with a course of postgraduate education Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Pulmonologist, Medical and Diagnostic Department, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (902) 990-37-67; angelina-maria@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>)

Аристархова Лариса Владимировна — врач-аллерголог отделения аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 046-97-89, e-mail: aristarhova21@mail.ru

Larisa V. Aristarchova, Allergist, Department of Allergy, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (913) 046-97-89; e-mail: aristarhova21@mail.ru

Гордеева Наталья Владимировна — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-пульмонолог лечебно-диагностического отделения Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 199-06-53; e-mail: natagorday@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>)

Natalia V. Gordeeva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine and Immunology with a course of postgraduate education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Pulmonologist, Medical and Diagnostic Department, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (913) 199-06-53; e-mail: natagorday@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>)

Дейхина Анна Сергеевна — ординатор кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (983) 162-28-46; e-mail: deikhina0208@yandex.ru

Anna S. Deyhina, Clinical Resident, Department of Internal Medicine and Immunology with a course of postgraduate education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (983) 162-28-46; e-mail: deikhina0208@yandex.ru

Участие авторов

Демко И.В. — финальное редактирование текста (10 %)

Собко Е.А. — редактирование текста (20 %)

Ищенко О.П. — написание статьи (20 %)

Крапошина А.Ю. — редактирование текста (20 %)

Аристархова Л.В. — сбор и обработка материала (10 %)

Гордеева Н.В. — сбор и обработка материала (10 %)

Дейхина А.С. — поиск и анализ литературы (10 %)

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Demko I.V. — final editing of the article (10%)

Sobko E.A. — editing the article (20%)

Ischenko O.P. — writing the article (20%)

Kraposhina A.Yu. — editing the article (20%)

Aristarkhova L.V. — collection and processing of the material (10%)

Gordeeva N.V. — collection and processing of the material (10%)

Deyhina A.S. — the literature search and analysis (10%)

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Памяти Евгения Ивановича Чазова

Memories of Evgeniy I. Chazov



12 ноября 2021 г. медицинское сообщество понесло невосполнимую утрату — на 93-м году жизни скончался выдающийся врач и ученый Евгений Иванович Чазов.

Евгений Иванович Чазов родился 10 июня 1929 г. в Горьком (Нижний Новгород). Его родители познакомились на фронте во время Гражданской войны. Отец был кадровым военным, а мать — главврач районной больницы — своим примером вдохновила сына на выбор жизненного пути. Благодаря матери жизненным принципом Евгения Ивановича стало утверждение, что в первую очередь он — врач, который должен облегчить состояние пациента, будь то один больной или миллионы жителей огромной страны.

В 1953 г. по окончании Киевского медицинского института Е.И.Чазов был принят в ординатуру 1-го Московского медицинского института имени И.М.Сеченова на кафедру госпитальной терапии под руководством выдающегося советского кардиолога А.Л.Мясникова.

После защиты в 1956 г. кандидатской диссертации в течение 2 лет работал врачом-терапевтом в 1-й больнице IV Главного управления при Министер-

стве здравоохранения (Минздрав) СССР. В 1959 г. Е.И.Чазов начал работать в Институте терапии в должности старшего научного сотрудника. После защиты докторской диссертации в 1963 г. Евгений Иванович был назначен на должность заместителя директора Института терапии по науке. В 1965 г. ему было присвоено звание профессора, тогда же назначен директором Института терапии Академии медицинских наук (АМН) СССР (в настоящее время — Российская академия наук) (с 1967 г. преобразован в НИИ кардиологии имени А.Л.Мясникова АМН СССР). В том же 1967 г. Е.И.Чазов был избран членом-корреспондентом, в 1971 г. — действительным членом АМН СССР, в 1979 г. — академиком Академии наук СССР.

В 1967–1986 гг. возглавлял IV Главное управление при Минздраве СССР. В 1976 г. Е.И.Чазов занял должность директора Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР (в 1997 г. преобразован в Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрава России)). В 1968–1986 гг. Е.И.Чазов занимал пост заместителя министра, в 1987–1990 гг. — министра здравоохранения СССР. В 1990 г. вновь назначен директором Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР (в настоящее время — Кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России). С 2008 г. Е.И.Чазов являлся членом экспертного совета и главным кардиологом Минздрава России.

Известность и мировое признание Е.И.Чазов снискал благодаря фундаментальным клиническим исследованиям в области сердечно-сосудистых заболеваний. Главными направлениями его научной деятельности явились изучение механизмов развития и лечения атеросклероза, вопросы тромбообразования и тромболитической терапии, патогенеза и лечения острого инфаркта миокарда.

Евгений Иванович Чазов является основоположником нового направления в истории отечественной медицины — тромболитической терапии. Так, 5 октября 1961 г. Е.И.Чазов, предварительно испытав безопасность препарата на себе, вместе с коллегами впервые успешно применил созданный в рекордные сроки отечественный препарат фибринолизин для лечения артериальной эмболии сосудов правой голени у больного с инфарктом миокарда недельной давности, осложненным фибрилляцией предсердий.

В настоящее время метод тромболиза широко используется для лечения пациентов с инфарктом миокарда. Система функционирует и сегодня не только в России и территории СНГ, но и в зарубежных странах. В 1982 г. за создание высокоэффективных тромболи-

тических препаратов Е.И.Чазов удостоен Ленинской премии.

Е.И.Чазов трижды был удостоен Государственной премии СССР: в 1969 г. — за разработку и внедрение в практику системы лечения больных инфарктом миокарда, включавшую догоспитальную помощь, создание блоков интенсивного наблюдения и новых схем терапии; в 1976 г. — за создание системы профилактики и реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, позволившей предупреждать развитие болезни и восстанавливать трудоспособность больных; в 1991 г. — за создание элементов специальной техники. В 2004 г. Е.И.Чазову вместе с группой ученых присуждена Государственная премия Российской Федерации в области науки и техники за создание и внедрение в практику нового оригинального антиаритмического препарата Нибентан.

Е.И.Чазов — создатель отечественной школы кардиологов. Среди его учеников — академики, профессора и доктора наук, которые работают не только в Кардиологическом центре и регионах России, но и практически во всех бывших республиках СССР, Европе и США. Под руководством Е.И.Чазова защищены более 30 докторских и 50 кандидатских диссертаций. Он является автором более 560 научных трудов, 21 книги и монографии, шесть из которых переведены на иностранные языки и изданы в США, ФРГ, Польше и других странах. Е.И.Чазову принадлежит инициатива создания факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Оставаясь врачом, ученым, организатором здравоохранения и выдающимся государственным и общественным деятелем, Евгений Иванович всегда был «человеком мира». Он удостоен званий почетного профессора, доктора и действительного и почетного члена многочисленных зарубежных академий наук и университетов, различных научных обществ, члена Экспертного совета Всемирной организации здравоохранения. В 1997 г. Е.И.Чазов награжден премией Фонда Леона Бернара с вручением медали «За выдающиеся заслуги в области общественной медицины». В 1970–80-е годы прошлого столетия Евгений Иванович совместно с Бернардом Лауном (США) явился инициатором создания и многие годы был сопред-

седателем международного движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны». В 1985 г. этому движению присуждена Нобелевская премия мира.

Многолетняя плодотворная организационная, научная и клиническая деятельность Е.И.Чазова отмечена многими высокими государственными наградами и премиями СССР и Российской Федерации: он является полным кавалером ордена «За заслуги перед Отечеством» (2009, 2004, 2014 и 2019 гг.), награжден 4 орденами Ленина (1969, 1976, 1978, 1981 гг.), Большой золотой медалью Российской академии наук имени М.В.Ломоносова (2003), Золотой медалью имени И.П.Павлова (2011), медалями имени С.П.Боткина и А.Л.Мясникова, международной премией Андрея Первозванного с вручением ордена «За Веру и Верность», медалью Петра Столыпина I степени (2019), Золотой медалью имени Альберта Швейцера (учреждена Европейской академией естественных наук), орденами и медалями Бельгии, Франции, Сербии и Черногории, Кубы, Монголии, Польши, Южной Кореи, стран СНГ и др.

Евгений Иванович Чазов — один из отечественных ученых мирового масштаба. Его вклад в современную кардиологию бесценен, а мнение и авторитет как клинициста и ученого имели колоссальное значение и вес в мировом кардиологическом сообществе, у коллег и пациентов.

В своей яркой жизни, оставаясь на самых высоких постах, Евгению Ивановичу всегда удавалось оставаться в первую очередь врачом, клиницистом, благодаря таланту которого были спасены тысячи жизней.

«Самое страшное заболевание человека — острая душевная недостаточность». Сам Евгений Иванович этой болезнью не страдал никогда. Он был великим и вместе с тем доступным. Он был большим ученым и прекрасным врачом. Он был «кремлевским доктором», но высоким положением не кичился — помогал всем, кому мог. «Я никогда не думал, кого я лечу. Все для меня были больные», — говорил Евгений Иванович. И это была чистейшая правда. Он всегда всего себя отдавал больным.

Светлая память человеку большой души и огромного сердца, беззаветному гуманисту Евгению Ивановичу Чазову! Его имя навсегда останется в истории мировой медицины.

Памяти Михаила Михайловича Кириллова

Memories of Mikhail M. Kirillov



10 ноября на 89-м году ушел из жизни Михаил Михайлович Кириллов — д. м. н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, академик Российской академии медико-технических наук, Академии военных наук Российской Федерации, полковник медицинской службы в отставке.

М.М.Кириллов родился 26 января 1933 г. в Ленинграде в семье военнослужащего. В 1956 г. окончил Военно-медицинскую академию имени С.М.Кирова, затем — клиническую ординатуру на кафедре терапии. Службу военврача начал в Рязанском парашютно-десантном полку воздушно-десантных войск.

Судьба и профессиональная деятельность профессора М.М.Кириллова связаны с ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ имени В.И.Разумовского» Минздрава России), в котором он преподавал с 1966 г., затем занял должность начальника кафедры военно-полевой и госпитальной терапии военно-медицинского факультета. С 1992 г. заведовал кафедрой терапии интернатуры, являлся проректором ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ имени В.И.Разумовского» Минздрава России, председателем диссертационного совета по специальности

«Пульмонология». В советское время М.М.Кириллов выполнял свой военный и врачебный долг в Кабульском и Ереванском военных госпиталях. С 2000 г. занимал должность профессора кафедры терапии усовершенствования врачей Саратовского военно-медицинского института.

Научная деятельность профессора М.М.Кириллова была связана с пульмонологией, военно-полевой терапией, медициной катастроф. М.М.Кириллов по праву считается одним из основателей Саратовской научной пульмонологической школы, Саратовского областного пульмонологического центра, областного научного общества пульмонологов, которыми он руководил до 2001 г.

По научным руководством М.М.Кириллова подготовлены 6 докторских и 33 кандидатских диссертации. Михаил Михайлович является автором научных монографий «Нефрологические аспекты диагностики и интенсивной терапии в пульмонологии» (1993), «Терапевтическая помощь пострадавшим при землетрясении» (1995), «Заболевания органов дыхания, гемореологические аспекты» и др.

Профессор М.М.Кириллов был не только талантливым врачом, организатором здравоохранения и педагогом, но и писателем. Помимо более 500 научных работ, им опубликованы многочисленные художественно-публицистические произведения — «Кабульский дневник военного врача» (Саратов, 1996), «Армянская трагедия» (Саратов, 1996), «Мальчики войны» (2009), «Незабываемое» (Саратов, 1997), «Моя академия» (Москва, 2010), «Мои больные» (Саратов, 2012), «Многоликая жизнь» (Саратов, 2014), «Красная площадь и ее окрестности» (Саратов, 2015), «Города и веси» (Саратов, 2016), «Учителя, ученики и их Время» (Саратов, 2017) и др.

Михаил Кириллов награжден орденом «За службу Родине в Вооруженных силах СССР» III степени и 19 медалями, почетной грамотой Всероссийского общества пульмонологов.

Благодаря своим человеческим качествам — бескорыстию, отзывчивости, преданности долгу, высокому профессионализму — профессор М.М.Кириллов останется в памяти учеников и соратников как замечательный клиницист и добрый учитель, настоящий патриот нашей Родины.

Коллектив кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ имени В.И.Разумовского» Минздрава России, редакционная коллегия и редсовет журнала «Пульмонология» выражают глубокие соболезнования родным и близким Михаила Михайловича Кириллова.



БРАМИТОБ
тобрамицин

Вдохновение для легких!



Материал предназначен для сотрудников здравоохранения.

Chiesi
People and ideas for innovation in healthcare

ООО «Къези Фармасьютикалс»:
127015, г. Москва, ул. Вятская, д. 27, стр. 13
Тел.: +7 495 967-12-12; факс: +7 495 967-12-11
info.ru@chiesi.com; www.chiesi.ru
BPA-01-02-21-RUS

Дупиксент® — биологический препарат, ингибирующий функции одновременно двух ключевых цитокинов: ИЛ-4 и ИЛ-13, играющих роль в патогенезе астмы^{1,2}

T2-АСТМА³

Дупиксент®
(дупиламаб)

ПУТЬ К ДОЛГОСРОЧНОМУ КОНТРОЛЮ АСТМЫ⁴

В качестве дополнительной поддерживающей терапии для пациентов старше 12 лет со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой¹

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ
ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ

до **81%**

у пациентов с исходным уровнем
ЭОЗ > 300 кл/мкл, получавших
дупиламаб в дозе 300 мг к2н
в сочетании с базисной
терапией²

ПОЛНАЯ ОТМЕНА
ПГКС

до **48%**

пациентов, получавших
дупиламаб в дозе 300 мг к2н
в сочетании с базисной
терапией³

УЛУЧШЕНИЕ ОФВ₁

до **480** мл

к 52 неделе по сравнению
с исходным уровнем у пациентов,
с ЭОЗ > 300 кл/мкл, получавших
дупиламаб в дозе 300 мг к2н
в сочетании с базисной
терапией⁴

ЭОЗ — эозинофилы; кл/мкл — клеток в микролитре; к2н — каждые 2 недели; ПГКС — пероральные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду

* Базисная терапия включала в себя применение средних или высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с бета-2 агонистами и ПГКС у пациентов с гормонозависимой астмой

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® РУ № ЛП-005440 от 04.04.19 с изменениями от 16.04.2021 г. 2. Wenzel S, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled phase 2b dose-ranging trial. Lancet. 2016; 388: 31–44. 3. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. GINA Pocket Guide for Health Care Professionals v.2.0. Global Initiative for Asthma, April 2019, 38 p. 4. Castro M, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2018; 378: 2486–2496. 5. Rabe KF, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med. 2018; 378: 2475–2485.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупиламаб). Регистрационный номер: ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупиламаб — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субединице рецептора интерлейкина-4. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 12 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. Препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами, в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. В качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим полипозным риносинуситом. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупиламабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 12 лет у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения и бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью применения. С осторожностью: при беременности (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). Способ применения и дозы: препарат Дупиксент® вводится подкожно. Атопический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов состоит из начальной дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг) и введения далее 300 мг каждые две недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно. Рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у пациентов с атопическим дерматитом в возрасте 12–17 лет: для пациентов с массой тела менее 60 кг начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 недели; для пациентов с массой тела 60 кг и более — начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 недели или начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели. Для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент® лечение начинают с дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели. Хронический полипозный риносинусит: начальная рекомендуемая доза для взрослых пациентов — 300 мг, далее 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с атопическим дерматитом, были конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, блефарит, зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были эритема, отек и зуд в месте инъекции. Профиль нежелательных реакций у подростков с бронхиальной астмой и/или с атопическим дерматитом 12 лет и старше был схож с таковым у взрослых пациентов. Частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, были конъюнктивит, реакции в месте инъекции и отек в месте инъекции.

Для работников здравоохранения.

Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция)

125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
MAT-RU-2001023-2-1-06/2021

SANOFI GENZYME

Дупиксент®
(дупиламаб)

**ФАЗЕНРА — препарат, снижающий
эозинофильное воспаление у пациентов
с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой
уже в 1-й день терапии, позволяющий полностью
отказаться от приема сГКС и не иметь
обострений ко 2-му году терапии¹⁻⁴**

 **Фазенра**
(бенрализумаб) 30 мг, раствор для
подкожного введения

С ПРИЦЕЛОМ НА НОЛЬ

- **НОЛЬ** обострений у **74%** пациентов
(на 2-й год терапии)^{3*}
- **НОЛЬ** системных ГКС у **52%** пациентов^{4#}
- **НОЛЬ** эозинофилов в периферической крови
(медиана) с 1-го дня терапии^{2~}

ФАЗЕНРА (бенрализумаб 30 мг). КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА. Регистрационный номер: ЛП-005492 от 25.04.2019. (переоформлено 26.02.2021) Торговое наименование: Фазенра. Международное непатентованное наименование: бенрализумаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Состав: один шприц содержит: действующее вещество: бенрализумаб 30 мг; вспомогательные вещества: L-гистидин 1,4 мг, L-гистидина гидрохлорида моногидрат 2,3 мг, α,α-трегалозы дигидрат 95 мг, полисорбат 20 (растительного происхождения) 0,06 мг, вода для инъекций приблизительно 910 мг. Показания к применению: тяжелая бронхиальная астма с эозинофильным фенотипом у взрослых пациентов в качестве дополнительной поддерживающей терапии. Противопоказания: повышенная чувствительность к бенрализумабу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Детский возраст до 18 лет. С осторожностью: беременность и период грудного вскармливания, пациенты с повышенным риском развития гельминтных инвазий. Способ применения и дозы: для подкожного введения. Рекомендуемая доза препарата Фазенра составляет 30 мг. Препарат необходимо вводить один раз в 4 недели (первые 3 инъекции) и затем один раз в 8 недель. Если инъекция препарата пропущена в запланированное время, следует ее выполнить как можно быстрее; двойная доза в связи с пропуском препарата не может быть назначена. Применение у особых групп пациентов: безопасность и эффективность бенрализумаба у пациентов младше 18 лет не были установлены. Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется. Пациентам с нарушением функции почек и печени коррекция дозы не требуется. Побочное действие: В клинических исследованиях с участием пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и эозинофильным фенотипом наиболее часто отмечаемыми побочными реакциями были головная боль и фарингит. В плацебо-контролируемых исследованиях реакции в месте введения (такие как боль, эритема, кожный зуд, папула) имели место у 2,2% пациентов, получавших бенрализумаб в рекомендованной дозе, и у 1,9% пациентов в группе плацебо. Побочные реакции сгруппированы по частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/100$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неуточненной частоты (частота не может быть определена на основании имеющихся данных). Полный перечень побочных действий читайте в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра, регистрационный номер ЛП-005492 от 25.04.2019 (переоформлено 26.02.2021). Особые указания: препарат Фазенра не предназначен для лечения обострения бронхиальной астмы. После начала применения препарата Фазенра не следует резко отменять пероральные глюкокортикостероиды. Реакции гиперчувствительности: После введения препарата Фазенра отмечались реакции гиперчувствительности (такие как анафилаксия, ангионевротический отек, крапивница, папулезная крапивница, кожная сыпь). Эти реакции обычно могут развиваться в течение нескольких часов после введения препарата Фазенра, однако, в некоторых случаях реакции развиваются позже (спустя несколько дней). При симптомах реакции гиперчувствительности пациенту следует прекратить применение препарата Фазенра. Паразитарные инвазии (гельминтозы): Пациенты с гельминтозами были исключены из клинических исследований. Вероятность изменения реакции организма на гельминтоз при введении препарата Фазенра не установлена. Перед началом применения препарата Фазенра необходимо провести лечение ранее выявленного гельминтоза. Если паразитарная инвазия развилась на фоне применения препарата Фазенра, и пациент не отвечает на применение противогельминтных средств, необходимо прекратить лечение препаратом Фазенра до разрешения паразитарной инвазии. Иммунгенность: антитела к исследуемому препарату были обнаружены у 107 из 809 (13%) пациентов, получавших препарат Фазенра по рекомендованной схеме в течение 48 и 56 недель. У большинства пациентов с наличием антител были выявлены нейтрализующие антитела. Данные о наличии связи между образованием антител к препарату и эффективностью и безопасностью препарата не получено. Условия хранения: При температуре от 2 до 8°C. Хранить в местах, недоступных для детей. Срок годности: 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. Полную информацию читайте в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра, регистрационный номер: ЛП-005492 от 25.04.2019 (переоформлено 26.02.2021).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

ДДБА — длительно действующие β2-агонисты; ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ГКС — глюкокортикостероиды.

* Исследование BORA: были включены пациенты с уровнем эозинофилов крови ≥ 300 клеток/мкл (N=1046). # Исследование ZONDA: пациенты получали терапию высокими дозами ИГКС/ДДБА и терапию сГКС в течение ≥ 6 месяцев до включения в исследование, исходно уровень эозинофилов крови ≥ 150 клеток/мкл (N=220). Только пациентам с оптимизированной исходной дозой системных ГКС $\leq 12,5$ мг удалось достичь снижения дозы системных ГКС на 100% в ходе исследования. ~ Когорта 1 (однократное внутривенное введение): бенрализумаб 1 мг/кг в виде внутривенной инфузии или плацебо в день 0 (n=13). Когорта 2 (многократное введение в виде подкожных инъекций): бенрализумаб 100 мг подкожно, 200 мг подкожно или плацебо в режиме дозирования каждые 4 недели в день 0, 28 и 56 (n=14).

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра (бенрализумаб 30 мг), с учетом изменений № 1. Регистрационное удостоверение ЛП-005492 от 25.04.2019 (переоформлено 26.02.2021). 2. Lavoie M, et al. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132: 1086-1096. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.020. 3. Busse WW, et al. Long-term safety of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. Lancet Respir Med. 2019;7:46-59. 4. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral corticosteroid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. N Engl J Med 2017;376:2448-58.

ТЕПЕРЬ И В БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ



ДЫШАТЬ ПОЛНОЙ ГРУДЬЮ

Показан для применения
1 р/сутки в качестве поддерживающей
терапии у взрослых с бронхиальной астмой.¹



ТРЕЛЕДЖИ ЭЛЛИПТА

вилантерол/умеклидиния бромид/флутиказона фураат

Предназначено для сотрудников здравоохранения.
Гипотетический пациент, представлен исключительно в качестве примера.

1р/сутки — один раз в сутки; ДДАХ — длительно действующий антагонист мускариновых рецепторов; ДДБА — длительно действующий β_2 -агонист; ИГКС — ингаляционный глюкокортикостероид
1. Pavord I et al. Abstract 785. J Allergy Clin Immunol 2020; 145:AB241.

Товарные знаки принадлежат группе компаний GSK или используются по лицензии группой компаний GSK. © Группа компаний GSK или ее лицензиар.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТРЕЛЕДЖИ ЭЛЛИПТА №ЛП 005809 от 30.10.2020 г. Торговое наименование препарата. Треледжи Эллипта. Международное непатентованное название (МНН). вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат. Лекарственная форма. Порошок для ингаляций дозированных. Показания к применению. Бронхиальная астма Поддерживающая терапия бронхиальной астмы. ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких)/ Поддерживающая терапия у взрослых с ХОБЛ средней и тяжелой степени, не отвечающей в достаточной степени на терапию комбинированными ингаляционными глюкокортикостероидами и длительно действующими бета₂-агонистами или комбинированными длительно действующими бета₂-агонистами и длительно действующими антагонистами мускариновых рецепторов. Противопоказания. Препарат противопоказан пациентам, имеющим в анамнезе тяжелые аллергические реакции на белок молока; пациентам, имеющим в анамнезе повышенную чувствительность к вилантеролу, умеклидинию, флутиказону фураату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата • детям до 18 лет. С осторожностью. пациентам с тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний, с закрытоугольной глаукомой или задержкой мочи, с судорожным синдромом или тиреотоксикозом и пациентам с нетипичной реакцией на агонисты бета₂-адренорецепторов, пациентам с туберкулезом легких, а также с хроническими или нелечеными инфекциями, пациентам с нарушением функции печени умеренной или тяжелой степени. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Данные по применению препарата Треледжи Эллипта у беременных женщин ограничены. В доклинических исследованиях выявлена репродуктивная токсичность при экспозиции, которая не является клинически значимой. Применение препарата Треледжи Эллипта у беременных женщин допустимо только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Неизвестно, выделяются ли вилантерол, умеклидиния бромид, флутиказона фураат или их метаболиты с грудным молоком у человека. Риск для новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не может быть исключен. Необходимо принять решение либо об отмене препарата Треледжи Эллипта, либо о прекращении грудного вскармливания, принимая во внимание пользу терапии для матери и пользу грудного вскармливания для ребенка. Способ применения и дозы. предназначен только для ингаляционного применения. Рекомендованная и максимальная доза - одна ингаляция препарата Треледжи Эллипта один раз в сутки в одно и то же время суток ежедневно. После ингаляции пациенту следует прополоскать рот водой, не проглатывая ее. Побочное действие. Часто: пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, бронхит, фарингит, ринит, синусит, грипп, назофарингит, кандидоз полости рта и горла, инфекция мочевыводящих путей, головная боль, кашель, боль в ротоглотке, запор, артралгия, боль в спине. Частота случаев пневмонии при применении препарата Треледжи Эллипта сопоставима с частотой, наблюдавшейся при применении комбинации вилантерол и флутиказона фураата в дозировке 22 мкг + 92 мкг/доза в клинических исследованиях при ХОБЛ. Нечасто: вирусная инфекция дыхательных путей, наджелудочковая тахикардия, тахикардия, фибрилляция предсердий, дисфония, сухость слизистой оболочки полости рта, переломы. Передозировка. Передозировка препаратом Треледжи Эллипта может вызвать развитие признаков, симптомов или нежелательных эффектов, обусловленных фармакологическим действием отдельных компонентов препарата. Специфическое лечение передозировки препаратом Треледжи Эллипта отсутствует. В случае передозировки, при необходимости, следует проводить поддерживающее лечение с надлежащим наблюдением. Взаимодействие с другими препаратами. При назначении препарата в терапевтических дозах клинически значимые лекарственные взаимодействия вилантерол, умеклидиния или флутиказона фураата считаются маловероятными вследствие низких концентраций данных веществ в плазме крови при ингаляционном введении. Бета-адреноблокаторы могут ослаблять или препятствовать действию агонистов бета₂-адренорецепторов, таких как вилантерол. При необходимости применения бета-адреноблокаторов следует рассмотреть возможность применения кардиоселективных бета-адреноблокаторов; однако следует соблюдать осторожность при одновременном применении как неселективных, так и селективных бета-адреноблокаторов. Одновременное применение препарата Треледжи Эллипта и других антимускариновых препаратов длительного действия или агонистов бета₂-адренорецепторов длительного действия не изучалось и не рекомендуется, поскольку может усилить нежелательные реакции. Форма выпуска, условия отпуска из аптеки. Порошок для ингаляций дозированных, 22 мкг + 55 мкг + 92 мкг/доза. По рецепту.

Если Вы хотите сообщить о нежелательном явлении на фоне применения продуктов GSK, пожалуйста, обратитесь по адресу: 125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37а, к. 4, БЦ «Аркус III» - АО «ГласкоСмитКляйн Трейдинг»; или телефону: +7 495 777-89-00, факс +7 495 777-89-04; или по электронной почте: EAEU.PV4customers@gsk.com, или в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения по адресу: 109074, г. Москва, Славянская площадь, 4, стр.1, или телефону: +7 495 6985-38, +7 495 578-02-30, или по электронной почте: pharm@roszdravnadzor.ru НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ. PM-RU-FVU-JRNA-200002 | январь 2021

А*

Б*

РУ: ПН 012977/01



ПРЯМОЙ РЕЙС В ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Информация только для медицинских и фармацевтических работников

* Использование букв А и Б с символом самолета предполагает фармакокинетику лекарственного препарата согласно инструкции по медицинскому применению

ООО «Замбон Фарма» Россия, 119002, Москва, Глазовский пер., дом 7, Тел. +7 (495) 933 38 30/32 www.zambonpharma.com

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ