

ISSN 0869-0189

П УЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA

RUSSIAN PULMONOLOGY

Том 32, № 4, 2022



Первичная цилиарная дискинезия: обзор клинических рекомендаций
Постковидный бронхообструктивный синдром во врачебной практике





Солдатов Дмитрий Германович – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России, генеральный директор ООО «Научно-практический журнал «Пульмонология»»

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Новый выпуск нашего журнала содержит актуальные материалы по широкому спектру бронхолегочной патологии.

Данные, представленные в передовой статье *О.М.Драпкиной, А.В.Концевой, Д.К.Муканеевой и соавт.* «Прогноз социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2022 году», построены с учетом влияния социально-экономического ущерба от ХОБЛ при COVID-19 и без такового. Серьезное увеличение социально-экономического ущерба на фоне новой коронавирусной болезни может быть уменьшено за счет проведения широкомасштабных профилактических мероприятий, направленных на коррекцию факторов риска и раннюю диагностику ХОБЛ, замедление прогрессирования заболевания и предупреждение его обострений, снижение риска респираторных инфекций.

Несомненно, большой интерес читателей вызовет статья *Е.И.Кондратьевой, С.Н.Авдеева, Ю.Л.Мизерницкого и соавт.* «Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года», представленная мультидисциплинарным Советом экспертов. До настоящего времени в медицинской литературе отсутствуют данные доказательной медицины по диагностике и лечению такой достаточно редкой патологии, как первичная цилиарная дискинезия, при этом существующие терапевтические подходы основаны на результатах небольших открытых исследований в педиатрии. Представленная работа позволяет пульмонологам и терапевтам подробнее ознакомиться и систематизировать свои знания о данной патологии.

Целью исследования *И.В.Лещенко и Н.А.Эсауловой* «Постковидный бронхообструктивный синдром в практике врача-терапевта и пульмонолога (широкомасштабное исследование)» явилось определение оптимальных подходов к лечению на основании комплексной оценки клинических, лабораторных и функциональных показателей с учетом факторов риска развития бронхообструктивного синдрома (БОС). При лечении вирус-индуцированного БОС отмечено преимущество терапии фиксированной комбинацией беклометазон / формотерол в форме экстрамелкодисперсного дозированного аэрозольного ингалятора в режиме поддерживающей и облегчающей терапии по сравнению с таковой при назначении небулизированной суспензии будесонид + раствор сальбутамола.

Убедительные преимущества леводропропизина при уменьшении выраженности сухого кашля у больных, перенесших COVID-19, продемонстрированы в статье *А.А.Зайцева, Е.В.Болотовой, А.В.Дудниковой и соавт.* «Результаты открытого наблюдательного многоцентрового исследования эффективности и переносимости леводропропизина в сравнении со стандартной противокашлевой терапией (реальная практика) при лечении больных COVID-19».

По данным исследования *А.В.Черняка, Н.А.Карчевской, О.И.Савушкиной и соавт.* «Функциональные изменения системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких» выявлены статистически значимые корреляционные связи между максимальным объемом поражения легочной ткани в острый период COVID-19, возрастом больных и показателями функции внешнего дыхания. В течение 6 мес. после перенесенного COVID-19 показатели легочной вентиляции нормализуются, а снижение диффузионной способности легких сохраняется у большинства пациентов, что требует дальнейшего динамического мониторинга.

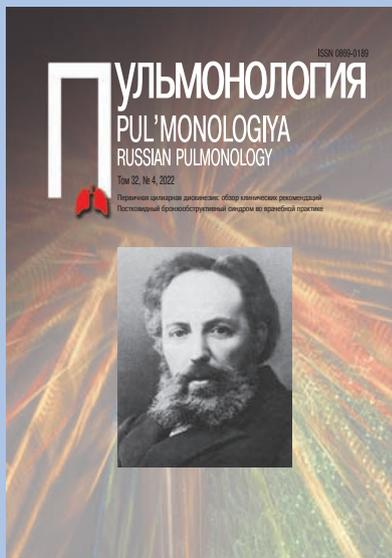
Развитию персонализированного подхода к диагностике и лечению эмфиземы легких посвящена лекция *Т.О.Амировой* «Генетические механизмы эссенциальной эмфиземы легких». Отмечено, что полногеномное секвенирование с определением пораженных метаболических путей дает возможность видеть полную картину молекулярного портрета эмфиземы, определять эндотип и выбирать таргетную терапию для каждого клинического случая.

Обзор *Е.А.Заряновой, Г.Л.Осиповой и В.В.Осиповой* «Респираторные вирусные инфекции, SARS-CoV-2 и хроническая обструктивная болезнь легких» также посвящен взаимосвязи ХОБЛ и вирусных инфекций. Продемонстрировано, что респираторные вирусы и SARS-CoV-2, вызывающие дисрегуляцию иммунного ответа и усиливающие воспаление дыхательных путей, могут служить источником частых и тяжелых обострений у больных ХОБЛ.

Надеемся, что представленные статьи будут информативны, интересны и полезны широкому кругу наших читателей!

Ответственный секретарь

Д.Г.Солдатов



Нил Федорович Филатов (1847–1902).
Фотопортрет
Описание см. на стр. 516



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 10.08.2022

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, 2022

Содержание

Передовая статья

- Драпкина О.М., Концевая А.В., Муканеева Д.К., Смирнова М.И., Анциферова А.А., Лукьянов М.М., Мырзаматова А.О., Моховиков Г.И., Худяков М.Б., Авдеев С.Н.*
Прогноз социально-экономического бремени хронической обструктивной
болезни легких в Российской Федерации в 2022 году 507

Клинические рекомендации

- Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л., Поляков А.В., Чернуха М.Ю., Кондратенко О.В., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., Симонова О.И., Гембицкая Т.Е., Е.Е.Брагина, Рачина С.А., Малахов А.Б., Поляков Д.П., Одинаева Н.Д., Куцев С.И.*
Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций
2022 года 517

Оригинальные исследования

- Лещенко И.В., Эсаулова Н.А.*
Постковидный бронхообструктивный синдром в практике врача терапевта
и пульмонолога: широкомасштабное исследование 539
- Зайцев А.А., Болотова Е.В., Дудникова А.В., Шульженко Л.В., Визель А.А., Костина Н.Э., Недашковская Н.Г.*
Результаты открытого наблюдательного многоцентрового исследования
эффективности и переносимости леводропропизина в сравнении
со стандартной противокашлевой терапией (реальная практика)
при лечении больных COVID-19 548
- Черняк А.В., Карчевская Н.А., Савушкина О.И., Муштафина М.Х., Синецын Е.А., Калманова Е.Н., Самсонова М.В., Зарянова Е.А., Зыков К.А.*
Функциональные изменения системы дыхания у пациентов,
перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких 558
- Байсултанова Р.Э., Рачина С.А., Котидис И.М., Купрюшина О.А., Альхаласех С.-А.-Х.*
Практика лечения внебольничной пневмонии у взрослых пациентов
с сахарным диабетом 2-го типа в многопрофильном стационаре 568
- Шубина А.Т., Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Бородулин Б.Е., Вдоушкина Е.С., Герасимов А.Н., Еременко Е.П.*
Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®)
в диагностике туберкулеза легких в пульмонологической практике 576
- Утпат К., Шарма С., Верма Р., Десаи У., Джоши Дж.М., Бхармал Р.Н.*
Оценка заболеваний органов грудной клетки с помощью биопсии
под контролем компьютерной томографии 585
- Игнатова Г.Л., Родионова О.В., Макарова Е.А.*
Значение бодиплетизмографии для определения изменений функции
внешнего дыхания у больных с сочетанием астмы и ожирения 591
- Глотов С.И., Бхар М.Ф., Урясьев О.М., Пономарева И.Б., Жукова Л.А.*
Сложности дифференциальной диагностики дисфункции вокальных хорд
и бронхиальной астмы 599

Лекции

- Амирова Т.О.*
Генетические механизмы эссенциальной эмфиземы легких 608

Обзоры

- Зарянова Е.А., Осипова Г.Л., Осипова В.В.*
Респираторные вирусные инфекции, SARS-CoV2 и хроническая
обструктивная болезнь легких 616

Заметки из практики

- Самсонова М.В., Михайличенко К.Ю., Черняев А.Л., Черняк А.В., Карчевская Н.А.*
Интерстициальный фиброз, связанный с курением: наблюдение из практики 626
- Маменко И.С., Васильев И.В., Табанакова И.А., Викулова И.В., Асекова Н.Р., Ушков А.Д., Новицкая Т.А., Яблонский П.К.*
Метод зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике
идиопатических интерстициальных пневмоний 631

Contents

Editorial

- Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Mukaneeva D.K., Smirnova M.I., Antsiferova A.A., Lukyanov M.M., Myrzammatova A.O., Mokhovikov G.I., Khudyakov M.B., Avdeev S.N.*
Forecast of the socioeconomic burden of COPD in the Russian Federation in 2022 507

Clinical guidelines

- Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitskiy Y.L., Polyakov A.V., Chernukha M.Yu., Kondratenko O.V., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Selimzyanova L.R., Simonova O.I., Gembitskaya T.E., Bragina E.E., Rachina S.A., Malakhov A.B., Polyakov D.P., Odinaeva N.D., Kutsev S.I.*
Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022 517

Original studies

- Leshchenko I.V., Esaulova N.A.*
Postcovid bronchoobstructive syndrome in practice of general practitioner and pulmonologist: largescale study 539
- Zaicev A.A., Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Snulzhenko L.V., Vigel A.A., Kostina N.E., Nedashkovskaya N.G.*
Results of an open observational multicenter study of the effectiveness and tolerability of levodropropizine in comparison with standard antitussive therapy (real practice) in the treatment of patients with COVID-19 548
- Chernyak A.V., Karchevskaya N.A., Savushkina O.I., Mustafina M.Kh., Sinitsyn E.A., Kalmanova E.N., Samsonova M.V., Zaryanova E.A., Zykov K.A.*
Functional changes in the respiratory system after COVID-19-associated lung injury 558
- Baysultanova R.E., Rachina S.A., Kotidis I.M., Kupriushina O.A., Alhalaseh S.A.Kh.*
Management of community-acquired pneumonia in adults with type 2 diabetes mellitus in a multidisciplinary hospital 568
- Shubina A.T., Borodulina E.A., Kudlay D.A., Borodulin B.E., Vdoushkina E.S., Gerasimov A.N., Eremenko E.P.*
Test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in pulmonological practice 576
- Utpat K., Sharma S., Verma R., Desai U., Joshi J.M., Bharmal R.N.*
Evaluation of Thoracic diseases with Computed tomography guided biopsy 585
- Ignatova G.L., Rodionova O.V., Makarova E.A.*
Application of whole body plethysmography for assessment of pulmonary function in patients with asthma and obesity 591
- Glotov S.I., Bhar F.M., Ponomareva I.B., Uryasev O.M., Zhukova L.A.*
Difficulties in differential diagnosis of vocal cord dysfunction and asthma 599

Lectures

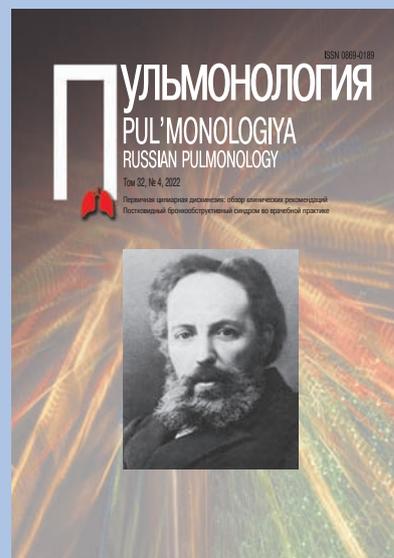
- Amirova T.O.*
Genetic mechanisms of primary lung emphysema 608

Reviews

- Zaryanova E.A., Osipova G.L., Osipova V.V.*
Respiratory viral infections, SARS-CoV-2 and chronic obstructive pulmonary disease 616

Clinical cases

- Samsonova M.V., Mikhailichenko K.Yu., Cherniaev A.L., Chernyak A.V., Karchevskaya N.A.*
Smoke-related interstitial fibrosis: a case report 626
- Mamenko I.S., Vasilev I.V., Tabanakova I.A., Vikulova I.V., Asekova N.R., Ushkov A.D., Novickaya T.A., Yablonskii P.K.*
The method of probe-based confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of idiopathic interstitial pneumonias 631



Nil Fedorovich Filatov (1847 – 1902).
Photo portrait
Description, p. 516



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. Odinnadstaya 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 10.08.2022

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, 2022

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, академик 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, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, президент Российского общества фтизиатров, президент Ассоциации фтизиатров, главный внештатный фтизиатр Минздрава России (Москва, Россия)

Васильева Ольга Сергеевна, д. м. н., профессор, профессор кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, профессор образовательного центра ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, главный научный сотрудник ФГБНУ «НИИ медицины труда им. акад. Н.Ф.Измерова (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)

Гущин Игорь Сергеевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, член Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, эксперт научно-технической сферы ФГБНУ «НИИ – Республиканский исследовательский научно-консультативный центр экспертизы» Минобрнауки России (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)

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, Academician 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 PUL'MONOLOGIYA 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)

Arshang 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, Director, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia, President of the Russian Society of Phthisiologists, President of the Association of Phthisiologists, Chief Freelance Phthisiologist, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Ol'ga S. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Professor, Educational Center, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution "Izmerov Research Institute of Occupational Health" (Moscow, Russia)

Aleksandr A. Vizeľ, 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 the Department of Allergology and Clinical Immunology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Vice President of the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, Member of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Expert in the Scientific and Technical Field of the Scientific Research Institute – Federal Research Centre for Projects Evaluation and Consulting Services, Ministry of Education and Science of Russia (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-Yasenskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Center of Pulmonology and Allergology; Krasnoyarsk Territorial Clinical Hospital (Krasnoyarsk, Russia)

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

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, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России, Почетный доктор университета (Санкт-Петербург, Россия)

Козлов Роман Сергеевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, 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 исследований 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)

Миравитлс 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 (PVRI) (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)

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)

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 the Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Education, Director of the Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, FSBEI HE I.P.Pavlov SPbSMU MOH Russia, Honorary Doctor of the University (St. Petersburg, Russia)

Roman S. Kozlov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, 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 RegionI 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)

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)

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

Черняев Андрей Львович, д. м. н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, 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)

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)

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)

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 the Department of Fundamental Pulmonology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Honored Doctor 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)

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)

Vasily 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)

Прогноз социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2022 году

О.М.Драпкина¹, А.В.Концевая¹, Д.К.Муканеева¹ ✉, М.И.Смирнова¹, А.А.Анциферова¹, М.М.Лукьянов¹, А.О.Мырзаматова¹, Г.И.Моховиков², М.Б.Худяков¹, С.Н.Авдеев³

- ¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3
- ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Карелия «Республиканская больница им. В.А.Баранова» Министерства здравоохранения Республики Карелия: 185019, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Пирогова, 3
- 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

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется высоким уровнем заболеваемости и смертности и ассоциирована со значительным социальным и экономическим ущербом (ЭУ) для системы здравоохранения и общества. **Целью** работы явился прогноз социально-экономического бремени ХОБЛ в Российской Федерации (РФ) в 2022 г., включая затраты на лекарственную терапию. **Материалы и методы.** Приведен прогноз социально-экономического бремени ХОБЛ в РФ в 2022 г. с учетом и без учета влияния COVID-19. Анализ стоимости болезни включал расчет прямых и косвенных затрат, обусловленных ХОБЛ. Источниками данных служили показатели Федеральной службы государственной статистики, Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, данные регионального регистра о медикаментозной терапии больных ХОБЛ. На основании тарифов на оплату медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию рассчитаны затраты на оказание амбулаторной, стационарной и скорой медицинской помощи. Объем выплат пособий по инвалидности рассчитывался по числу инвалидов каждой группы и величине пособия по инвалидности. Непрямые затраты включали потери для экономики от произведенной продукции из-за утраты трудоспособности и преждевременной смерти в экономически активном возрасте. **Результаты.** С учетом влияния COVID-19 прогнозируемый совокупный ЭУ от ХОБЛ на 2022 г. составит 428,5 млрд руб., без учета – 378,9 млрд руб. В структуре основного ЭУ преобладают потери в вследствие снижения производительности труда, обусловленные преждевременной смертью (86 %). Затраты на медикаментозную терапию пациентов с ХОБЛ на амбулаторном этапе составят > 17 млрд руб. **Заключение.** Потенциальный ЭУ от ХОБЛ в 2022 г. зависит от заболеваемости COVID-19 и может достигнуть 0,34 % валового внутреннего продукта. Первоочередное внимание должно быть уделено мерам, направленным на профилактику возникновения ХОБЛ за счет коррекции факторов риска в популяции, раннюю диагностику, замедление прогрессирования заболевания и предупреждение обострений. Особую роль играет профилактика респираторных инфекций у больных ХОБЛ, включая COVID-19.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, анализ стоимости болезни, затраты системы здравоохранения, экономический ущерб, COVID-19.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована при финансовой поддержке компании «АстраЗенека».

Заявление об отказе от ответственности. Компания «АстраЗенека» не участвовала в получении данных и написании статьи. Мнение авторов может не совпадать с мнением компании.

Для цитирования: Драпкина О.М., Концевая А.В., Муканеева Д.К., Смирнова М.И., Анциферова А.А., Лукьянов М.М., Мырзаматова А.О., Моховиков Г.И., Худяков М.Б., Авдеев С.Н. Прогноз социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2022 году. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 507–516. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-507-516

Forecast of the socioeconomic burden of COPD in the Russian Federation in 2022

Oxana M. Drapkina¹, Anna V. Kontsevaya¹, Dinara K. Mukaneeva¹ ✉, Marina I. Smirnova¹, Alexandra A. Antsiferova¹, Mikhail M. Lukyanov¹, Azaliia O. Myrzammatova¹, Gennady I. Mokhovikov², Mikhail B. Khudyakov¹, Sergey N. Avdeev³

- ¹ Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Petroverigsky per., 10, building 3, Moscow, 101990, Russia
- ² State Budgetary Health Institution of the Republic of Karelia “Republican Hospital named after V.A. Baranov”, Ministry of Healthcare, Republic of Karelia: ul. Pirogova 3, Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185019, Russia
- ³ 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

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by a high level of morbidity and mortality and is associated with significant social and economic losses for the health care system and society. **Aim.** To predict the socio-economic burden of COPD in the Russian Federation in 2022, including the cost of drug treatment. **Methods.** The socio-economic burden of COPD in the Russian Federation in 2022 was predicted with and without taking into account the impact of COVID-19. The analysis of the cost of illness included the calculation of direct and indirect costs due to COPD. Data of Federal State Statistics Service, the State Guarantee Program of Free Medical Care for Citizens of Russian Federation, and data from the regional register of drug treatment of patients with COPD were used. Costs of medical care (ambulatory, hospital, and emergency care) were calculated based on compulsory health insurance tariffs. The disability benefits payments were calculated based on number of disabled persons and the amount of the disability benefit in each group. Indirect costs (or economic losses) included losses from products which were not produced due to disability and premature mortality of working-aged adults. **Results.** The predicted total economic losses due to COPD in 2022 will be 428.5 billion rubles when taking into account the impact of COVID-19, and 378.9 billion rubles when not accounting for COVID-19. Losses in the economy due to decreased labor productivity because of premature deaths (86%) are major part of the main burden. The cost of drug therapy for patients with COPD in outpatient settings will amount to over 17 billion rubles. **Conclusion.** Potential economic burden of COPD in 2022 depends on the incidence of COVID-19 and could be 0.34% of the GDP. Priority should be given to measures aimed at preventing the occurrence of COPD by correcting risk factors in the population, early diagnosis, slowing the progression of the disease and preventing exacerbations. Prevention of respiratory infections including COVID-19 in patients with COPD plays a special role.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cost of illness, health care system expenses, economic burden, COVID-19.

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

Funding. This article was published with the financial support of AstraZeneca.

Disclaimer. AstraZeneca was not involved in obtaining the data and writing the article. The opinion of the authors may not coincide with the opinion of the company.

For citation: Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Mukaneeva D.K., Smirnova M.I., Antsiferova A.A., Lukyanov M.M., Myrzamatova A.O., Mokhovikov G.I., Khudyakov M.B., Avdeev S.N. Forecast of the socioeconomic burden of COPD in the Russian Federation in 2022. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 507–516 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-507-516

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется высоким уровнем заболеваемости и смертности и ассоциирована со значительным социальным и экономическим ущербом (ЭУ) для системы здравоохранения и общества. ХОБЛ занимает лидирующие позиции среди причин смерти (3-е место) и причин инвалидности (5-е место) в мире [1]. Ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,8 млн человек, что составляет 4,8 % всех причин смерти [1]. По результатам глобального исследования «Бремя обструктивных болезней легких» (*Burden of Obstructive Lung Disease – BOLD*), распространенность ХОБЛ с обструкцией ≥ 2 -й степени среди лиц старше 40 лет составила 10,1 % (среди мужчин – 11,8 %, среди женщин – 8,5 %) [2].

Влияние факторов риска (ФР) и старение населения мира способствуют дальнейшему росту бремени ХОБЛ [3]. Этиология ХОБЛ ассоциирована преимущественно с внешними, потенциально предотвратимыми ФР, такими как курение (в т. ч. пассивное), профессионально-производственные факторы, загрязнение воздуха вне помещений [4].

Российская Федерация относится к числу стран с высокой распространенностью ХОБЛ. По данным исследования RESPECT (*RESearch on the PrEvalence and the diagnosis of COPD and its Tobacco-related aetiology*), проведенного на северо-западе нашей страны, распространенность ХОБЛ среди лиц в возрасте 35–70 лет ($n = 3\ 133$) составила 6,8 % (среди мужчин – 13,2 %, среди женщин – 3,8 %) [5].

Важными особенностями российской популяции больных с диагностированной ХОБЛ являются преобладание лиц со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, высокая частота вызовов скорой медицинской помощи (СМП) и госпитализаций, связанных с обострениями ХОБЛ [6, 7]. При частых обострениях ХОБЛ ухудшаются показатели функции дыхания и газообмена, заболевание быстрее прогрес-

сирует, значительно снижается качество жизни пациентов, что сопряжено с существенными затратами на лечение [4].

Пожизненная лекарственная терапия, амбулаторное и стационарное лечение, неотложное лечение обострений, выплаты пособий по нетрудоспособности и инвалидности, потери работодателей по причине презентеизма (снижение производительности труда вследствие заболевания при присутствии на рабочем месте), а также потери в связи с преждевременной смертью обуславливают экономические потери государства. Комплексная оценка ЭУ от ХОБЛ в масштабах страны является аргументом для обоснования необходимости инвестиций как в первичную профилактику, так и в раннюю диагностику и лечение заболевания. Отдельную проблему представляет потенциальный вклад новой коронавирусной инфекции COVID-19 (*COronaVirus Disease-2019*) в заболеваемость и смертность больных ХОБЛ [8].

Целью исследования явился прогноз социально-экономического бремени ХОБЛ в Российской Федерации (РФ) в 2022 г., включая затраты на лекарственную терапию.

Материалы и методы

В ходе данного исследования построен прогноз социально-экономического бремени ХОБЛ в РФ в 2022 г. с учетом и без учета влияния COVID-19. Анализ стоимости болезни включал расчет прямых и косвенных затрат, обусловленных ХОБЛ.

Построен прогноз следующих количественных показателей на 2022 г.:

- число амбулаторных обращений;
- число госпитализаций, в т. ч. в дневной стационар;
- число вызовов СМП;
- число смертей;
- потерянные годы потенциальной жизни (ППЖ);

- число лиц со впервые установленной инвалидностью;
- число дней временной нетрудоспособности (ВН). Построение прогноза количественных показателей на 2022 г. осуществлялось в программе *Microsoft Excel 2* способами:
 - с учетом данных по заболеваемости и смертности ХОБЛ за 2020 г. (с учетом влияния COVID-19);
 - с ограничением данных по заболеваемости и смертности ХОБЛ за 2019 г. (без учета влияния COVID-19).

Структура ЭУ представлена на рисунке.

Методика расчета ЭУ от ХОБЛ, использованная в данном исследовании, разработана ранее [9, 10].

Прямые медицинские затраты рассчитаны на основании данных государственной статистики по количеству амбулаторных обращений, вызовов СМП, госпитализаций по причине ХОБЛ с учетом стоимости 1 обращения и госпитализации по Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (ПГГ) на 2022 г. [11], а также данных регионального регистра о медикаментозной терапии пациентов с ХОБЛ. Прямые немедицинские затраты включали затраты на выплаты пособий по инвалидности и ВН.

Экономические потери включали потери ВВП в связи с утратой трудоспособности и преждевременной смертью лиц в экономически активном возрасте. Оценивался показатель ПГПЖ путем определения суммарного количества лет, не дожитых до 72 лет, для каждой 5-летней возрастной группы умерших по причине ХОБЛ. Потери будущих лет рассчитывались с использованием подхода «чистая приведенная стоимость» с дисконтированием по ставке дисконта 3 %.

Формулы для расчета каждого вида затрат представлены в табл. 1.

Источниками данных для анализа послужили:

- данные Федеральной службы государственной статистики (www.gks.ru);
- формы: «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» (форма 12), «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих МП в стационарных условиях» (госпитализации, вызовы СМП по кодам Международной классификации болезней 10-го пересмотра) (форма 14), «Сведения о деятельности дневных стационаров медицинских организаций» (форма 14-ДС), «Сведения о причинах временной нетрудоспособности» (форма 16-ВН) (www.gks.ru);
- ПГГ бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 г. и плановый период 2022–2023 гг. [9];
- экономические параметры (величина валового внутреннего продукта, средней заработной платы) (www.gks.ru);
- основой расчета затрат на лекарственную терапию пациентов с ХОБЛ явились данные регионального регистра пациентов с ХОБЛ (Петрозаводск, Карелия), включавшего на момент исследования 956 пациентов (декабрь 2021 г.). Регистр представлен пациентами, которые из средств регионального бюджета получают бесплатно препараты регулярной терапии ХОБЛ. Диагноз ХОБЛ у каждого пациента перед включением в регистр подтверждался данными спирометрии с бронходилатационным тестом (сальбутамол 400 мкг). Проанализированы



Рисунок. Компоненты экономического ущерба

Примечание: ВВП – валовый внутренний продукт; СМП – скорая медицинская помощь; ВН – временная нетрудоспособность.

Figure. Components of the economic losses

Таблица 1
Формулы для расчета прямых и непрямых затрат государства
Table 1
Formulas for calculating the direct and indirect government costs

Показатель	Формула	Расшифровка
Затраты на стационарную помощь	$ZC^{ХОБЛ} = \sum N^{ХОБЛ} \text{ СГ} \times \text{КЗ} \times \text{КСГ}$	$ZC^{ХОБЛ}$ – затраты на стационарную помощь больным ХОБЛ
		$\sum N^{ХОБЛ}$ – количество госпитализаций по причине ХОБЛ
		СГ – стоимость госпитализации по ПГГ (руб.)
		КЗ КСГ – коэффициент относительной затратоемкости клиничко-статистической группы (ХОБЛ = 0,89)
Затраты на амбулаторную помощь	$ZA^{ХОБЛ} = \sum N^{ХОБЛ} \text{ СА} \times \text{ПК}$	$ZA^{ХОБЛ}$ – затраты на амбулаторную помощь больным ХОБЛ
		$\sum N^{ХОБЛ}$ – число зарегистрированных обращений с диагнозом ХОБЛ в амбулаторно-поликлинические учреждения
		СА – стоимость амбулаторно-поликлинического обслуживания (данные по стоимости посещения амбулаторно-поликлинической организации в РФ), руб.
		ПК – поправочный коэффициент стоимости обращений = 0,81
Затраты на оказание СМП	$ZCМП^{ХОБЛ} = \sum N^{ХОБЛ} \times \text{ССМП}$	$ZCМП^{ХОБЛ}$ – затраты на оказание СМП больным ХОБЛ
		$\sum N^{ХОБЛ}$ – количество вызовов СМП
		ССМП – стоимость 1 вызова СМП (данные по стоимости вызова СМП в РФ), руб.
Выплаты пособий по ВН	$Z_{\text{ВН}}^{ХОБЛ} = Z_{\text{ДН}} \times \text{КД}_{\text{ВН}}$	$Z_{\text{ВН}}^{ХОБЛ}$ – затраты на выплаты пособий по ВН
		$Z_{\text{ДН}}$ – выплаты заработной платы за дни нетрудоспособности
		$\text{КД}_{\text{ВН}}$ – количество дней ВН по данным формы 16-ВН
Потери, связанные со смертностью от ХОБЛ в экономически активном возрасте	$P^{ХОБЛ} = \sum \text{ЧС} \times \text{ВВП}_3 \times 1,03$ в степени 3	$P^{ХОБЛ}$ – потери, связанные со смертностью от ХОБЛ
		ЧС – число смертей от ХОБЛ
		ВВП_3 – ВВП на 1 занятого
		1,03 – уровень роста ВВП в год
		Степень 3 – средние недожитые до 72 лет годы

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ПГГ – Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи; СМП – скорая медицинская помощь; ВВП – валовой внутренний продукт; ВН – временная нетрудоспособность; остальные сокращения см. в графе «Расшифровка».

данные о медикаментозной терапии ХОБЛ за 2021 г.;

- Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 25.04.22) (<https://minzdrav.gov.ru>).

Значения основных показателей, используемых в экономическом анализе, представлены в табл. 2.

Статистический анализ. Расчеты проводились в программе *MS Excel* (2016) (*Microsoft*, США).

Результаты

Регистр пациентов с ХОБЛ ($n = 956$: 603 (63 %) – мужчины; средний возраст – 64,8 года) представлен преимущественно больными с обструкцией 2-й и 3-й степени по классификации Глобальной инициативы диагностики лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*). Основным (85 %) фактором, связанным с развитием ХОБЛ, является курение; профессиональные факторы

(работа на горнорудных карьерах, лесопереработка, производство бумаги и др.) отмечены у 10 % пациентов. По данным анализа частоты обострений установлено, что у пациентов, принимающих регулярную терапию (80 %), отмечаются редкие обострения (0–1 в год), в основном легкие, при которых не требуется госпитализация. У остальных пациентов отмечались обострения ≥ 2 раз в год. На основании показателя назначений (%) отдельных препаратов и видов терапии ХОБЛ среднегодовая стоимость регулярной медикаментозной терапии 1 больного ХОБЛ составила 25 978,78 руб. (табл. 3).

Расчетная величина затрат ресурсов системы здравоохранения и потерь, ассоциированных с ХОБЛ в 2022 г., представлена в табл. 4.

С учетом влияния COVID-19 на прогноз число амбулаторных обращений составит 808 570, число госпитализаций – 130 199, в т. ч. в дневные стационары – 16 103, число вызовов СМП – 48 599. Число лиц с впервые установленной инвалидностью составит 3 500. Число дней ВН – 3 028 083. Потенциальное число смертей от ХОБЛ составит 15 652. Потери вслед-

Таблица 2
Экономические показатели, включенные в анализ
Table 2
Economic indicators included in the analysis

Показатель	Стоимость (руб.)
Стоимость 1 госпитализации за счет ОМС по ПГГ	38 537,80
Коэффициент относительной затратоемкости КСГ для ХОБЛ	0,89
Поправочный коэффициент стоимости 1 обращения	0,81
Стоимость 1 вызова СМП по ПГГ	2 835,70
Стоимость 1 случая лечения в условиях дневных стационаров	22 686,30
Стоимость 1 амбулаторного обращения по ПГГ с учетом кратности посещения в рамках 1 амбулаторного обращения и поправочного коэффициента по специальности «Пульмонология»	1 572,80
ВВПд (ВВП на душу населения в 2022 г. с учетом коэффициента инфляции)	874 451,00
ВВПз (ВВП на 1 занятого) (расчетный показатель)	1 811 605,00
Среднемесячная расчетная величина пособий по инвалидности по данным ПФР	16 330,60
Средняя дневная заработная плата в РФ (расчетный показатель)	2 703,00
Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников в целом по экономике РФ	58 113,00

Примечание: ОМС – обязательное медицинское страхование; ПГГ – Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи; КСГ – коэффициент относительной затратоемкости клинико-статистической группы; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СМП – скорая медицинская помощь; ВВП – валовой внутренний продукт; ПФР – Пенсионный фонд России.

Таблица 3
Среднегодовая стоимость регулярной медикаментозной терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких по данным регионального регистра (n = 956)
Table 3
The average annual cost of regular drug therapy for patients with COPD according to the regional register (n = 956)

Вид терапии	n	Назначения, %	Стоимость лечения 1 больного ХОБЛ, руб.
Монотерапия длительно действующими бронходилататорами (длительно действующие М-холинолитические препараты или длительно действующие β_2 -агонисты)	251	26,3	19 723,28
Двойная бронхолитическая терапия (длительно действующие М-холинолитические препараты + длительно действующие β_2 -агонисты)	387	40,5	32 491,92
Терапия длительно действующими β_2 -агонистами + ИГКС	219	22,9	15 371,38
Тройная терапия (длительно действующие М-холинолитические препараты + длительно действующие β_2 -агонисты + ИГКС)	99	10,3	39 925,11
Всего	956	100,0	25 978,78

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Таблица 4
Показатели, использованные в расчете экономического ущерба (прогноз на 2022 г.)
Table 4
Indicators used in the calculation of the economic losses (forecast for 2022)

Показатель	Влияние COVID-19 на прогноз	
	с учетом	без учета
Число амбулаторных обращений	808 570	792 864
Число госпитализаций (в т. ч. в дневной стационар)	130 199	229 663
Число вызовов СМП	48 599	81 818
Число смертей	15 652	14 130
ПГПЖ	156 256	136 563
Число лиц с впервые установленной инвалидностью	3 500	4 000
ВН, число дней	3 028 083	2 220 324

Примечание: СМП – скорая медицинская помощь; ПГПЖ – потерянные годы потенциальной жизни; ВН – временная нетрудоспособность.

Таблица 5
 Экономический ущерб от хронической обструктивной болезни легких, млн руб. (прогноз на 2022 г.)

Table 5
 Economic burden of COPD, million rubles (forecast for 2022)

Компонент ЭУ	Влияние COVID-19 на прогноз	
	с учетом	без учета
Прямые затраты		
Амбулаторная МП	1 030,1	1 010,1
Стационарная МП	4 242,1	7 537,5
Скорая МП	137,8	232,0
Затраты на лекарственную терапию	17 227,4	17 946,2
Прямые медицинские затраты, всего	22 637,4	26 725,8
Затраты на выплаты пособий по инвалидности	685,9	783,9
Затраты на выплаты пособий по ВН	8 184,7	6 001,4
Прямые затраты, всего	31 508,0	33 511,0
Непрямые потери ВВП в экономике		
• в связи с ВН	22 209,3	16 284,8
• в связи с инвалидностью	5 491,0	6 275,4
• в связи с преждевременной смертью	369 348,3	322 798,6
Непрямые затраты, всего	397 048,6	345 358,8
ЭУ		
Всего затрат и потерь	428 556,6	378 869,9
ВВП, %	0,34	0,30

Примечание: ЭУ – экономический ущерб; МП – медицинская помощь; ВН – временная нетрудоспособность; ВВП – валовый внутренний продукт.

ствие преждевременной смерти лиц в экономически активном возрасте – 156 256 ПППЖ.

Без учета влияния COVID-19 на прогноз числа амбулаторных обращений составит 792 864, число госпитализаций – 229 663, в т. ч. в дневные стационары – 24 469, число вызовов СМП – 81 818. Число лиц с впервые установленной инвалидностью составит 4 000. Число дней ВН – 2 220 324. Потенциальное число смертей от ХОБЛ составит 14 130. Потери вследствие преждевременной смерти лиц в экономически активном возрасте – 136 563 ПППЖ.

В табл. 5 представлен ЭУ от ХОБЛ, прогнозируемый на 2022 г. с учетом и без учета влияния COVID-19.

С учетом влияния COVID-19 прогнозируемый совокупный ЭУ от ХОБЛ на 2022 г. составит 428 556,6 млн руб., что эквивалентно 0,34 % ВВП. Прямые медицинские затраты составят 22 637,4 млн руб., включая затраты на амбулаторную медицинскую помощь – 1 030,1 млн руб., стационарную медицинскую помощь – 4 242,1 млн руб., в т. ч. затраты на дневной стационар – 328,8 млн руб., затраты на СМП – 137,8 млн руб., затраты на лекарственную терапию – 17 227,4 млн руб. Затраты на выплаты пособий по инвалидности составят 685,9 млн руб., по ВН – 8 184,7 млн руб. Непрямые затраты (потери в экономике) составят 397 048,6 млн руб., преимущественно вследствие преждевременной смерти лиц в экономически активном возрасте (369 348,3 млн руб.).

Без учета влияния COVID-19 на прогноз совокупный ЭУ от ХОБЛ на 2022 г. составит 378 869,9 млн руб., что эквивалентно 0,30 % ВВП. Прямые меди-

цинские затраты составят 26 725,8 млн руб., включая затраты на амбулаторную медицинскую помощь – 1 010,1 млн руб., стационарную медицинскую помощь – 7 537,5 млн руб., в т. ч. затраты на дневной стационар – 499,6 млн руб., затраты на СМП – 232,0 млн руб., затраты на лекарственную терапию – 17 946,2 млн руб. Затраты на выплаты пособий по инвалидности составят 783,9 млн руб., по ВН – 6 001,4 млн руб. Непрямые затраты (потери в экономике) составят 345 358,8 млн руб. преимущественно вследствие преждевременной смерти лиц в экономически активном возрасте (322 798,6 млн руб.).

Обсуждение

В рамках исследования проведена оценка потенциального ЭУ от ХОБЛ в РФ на 2022 г. с расчетом прямых затрат системы здравоохранения и непрямы потерь в экономике, обусловленных снижением производительности труда вследствие преждевременной смерти, инвалидности и ВН. Подобный подход применялся ранее при расчете ЭУ болезней органов дыхания и ХОБЛ [9, 10]. Отличием данного исследования является включение затрат на медикаментозную терапию на амбулаторном этапе по данным регионального регистра больных ХОБЛ, что позволило оценить затраты на регулярную лекарственную терапию.

С учетом влияния COVID-19 на прогноз совокупный ЭУ от ХОБЛ на 2022 г. составит 0,34 % ВВП. В структуре основного ЭУ преобладают потери в экономике, обусловленные преждевременной смертью

лиц экономически активного возраста. Затраты на медикаментозную терапию пациентов с ХОБЛ на амбулаторном этапе составят > 17 млрд руб. При построении прогноза на основании данных по заболеваемости и смертности от ХОБЛ за 2020 г. (с учетом влияния COVID-19) ряд расчетных показателей (число госпитализаций, вызовов СМП и связанные с ними затраты системы здравоохранения) ниже, чем без учета влияния COVID-19, в связи с проведенным перепрофилированием больниц для оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией, перераспределением средств и ресурсов системы здравоохранения, а также меньшей обращаемостью больных ХОБЛ за медицинской помощью в этот период.

Прямые расходы на лечение пациентов с ХОБЛ в странах европейского региона достигают 6 % затрат на все болезни [12]. Затраты на компенсацию ущерба здоровью от ХОБЛ в 30–40 раз превышают таковые на ее профилактику [13].

По данным недавнего систематического обзора [14] показано, что величина затрат, ассоциированных с ХОБЛ, имеет линейную зависимость с тяжестью течения и частотой обострений в анамнезе. В структуре прямых затрат преобладают затраты на госпитализации и медикаментозное лечение больных ХОБЛ. Основная доля косвенных затрат связана с ВН и преждевременной инвалидностью. Величина затрат отличается значительной вариабельностью между странами. Ежегодные прямые затраты на лечение 1 пациента различаются от 1 963 евро в Бельгии до 10 701 евро – в Норвегии, а не прямые затраты государства вследствие потерь производительности труда составляют от 998 евро в Греции до 5 735 евро – в Германии [15]. В странах Азии (Япония, Южная Корея, Китай, Сингапур, Тайвань) среднегодовые подушевые затраты, ассоциированные с лечением ХОБЛ, оцениваются в ≈ 9 172 долл. США, а не прямые затраты – от 453 долл. в Южной Корее до 23 049 долл. – в Японии [16]. Сопоставить ЭУ и социальный ущерб от ХОБЛ в РФ и других странах не представляется возможным из-за разности в финансировании, трудовых законодательствах стран, систем здравоохранения.

ЭУ от ХОБЛ в РФ весьма высок, как и в других странах мира, что связано не только с высокой распространенностью заболевания, но и относительно поздней диагностикой ХОБЛ. Как правило, ХОБЛ выявляется у пациентов с уже выраженными респираторными симптомами, обструкцией ≥ 2-й степени, частыми обострениями [17, 18]. Это сопряжено с существенными расходами не только на лечение обострений, но и на регулярную терапию, т. к. таким пациентам обычно требуется двойная бронхолитическая терапия, а также трехкомпонентная ингаляционная терапия. При этом в ряде случаев лечение ХОБЛ не соответствует действующим клиническим рекомендациям, что наряду с продолжающимся воздействием ФР может способствовать прогрессированию не только ХОБЛ с развитием осложнений, но и усугублению течения сопутствующих заболеваний, повышению риска летального исхода [7, 19, 20].

Более совершенная профилактика ФР ХОБЛ на популяционном и индивидуальном уровнях, а также раннее выявление пациентов с обструкцией 1-й степени, особенно у еще бессимптомных пациентов, с целью проведения своевременных вмешательств являются главными ресурсами для снижения бремени болезни. Дополнительным возможным подходом для снижения бремени ХОБЛ и улучшения прогноза таких больных в РФ является развитие системы льготного лекарственного обеспечения препаратами регулярной терапии, начиная с ХОБЛ легкого течения. По результатам исследований показано, что обеспечение продолжительной терапии, соответствующей рекомендациям, способно оказать значительный клинический и экономический эффект [21]. Особую роль играет профилактика респираторных инфекций у больных ХОБЛ, включая COVID-19.

Ограничениями исследования являлись следующие факторы:

- количество зарегистрированных случаев ХОБЛ в РФ меньше, чем по данным ряда эпидемиологических исследований и аутопсий [22], что может привести к недооценке бремени ХОБЛ;
- в исследование не включены экономические потери, связанные со снижением производительности труда вследствие заболевания при присутствии на рабочем месте (презентеизм);
- при анализе учтены только вызовы СМП, завершившиеся госпитализацией (форма 14);
- лекарственная терапия рассчитывалась на основании регистра 1 региона РФ.

Заключение

Совокупный прогнозируемый ЭУ от ХОБЛ с учетом вклада COVID-19 в 2022 г. составит 428 млрд руб., что эквивалентно 0,34% валового внутреннего продукта. Результаты прогнозирования свидетельствуют о том, что первоочередное внимание должно быть уделено мерам, направленным на профилактику возникновения ХОБЛ за счет коррекции ФР в популяции, раннюю диагностику, замедление прогрессирования заболевания и предупреждение обострений. Важное значение имеет профилактика респираторных инфекций у больных ХОБЛ, включая COVID-19.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
2. Vanfleteren L.E., Franssen F.M., Wesseling G., Wouters E.F. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Maastricht, the Netherlands. *Respir. Med.* 2012; 106 (6): 871–874. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.01.008.
3. Watz H., Pitta F., Rochester C.L. et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1521–1537. DOI: 10.1183/09031936.00046814.
4. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.

5. Andreeva E., Pokhaznikova M., Lebedev A. et al. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease by the Global Lung Initiative equations in North-Western Russia. *Respiration*. 2016; 91 (1): 43–55. DOI: 10.1159/000442887.
6. Landis S.H., Muellerova H., Mannino D.M. et al. Continuing to confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012 – 2013. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 597–611. DOI: 10.2147/COPD.S61854.
7. Архипов В.В., Архипова Д.Е., Стукалина Е.Ю., Лазарев А.А. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению. *Практическая пульмонология*. 2016; (3): 20–25. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/chastota-vstrechaemosti-otdelnykh-fenotipov-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-v-rossiyskoy-federatsii-ih-harakteristiki-i>
8. Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В. и др. COVID-19 и хроническая обструктивная болезнь легких: известное о неизвестном. *Туберкулез и болезни легких*. 2021; 99 (2): 6–15. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-2-6-15.
9. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Баланова Ю.А. и др. Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2016 году. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 159–166. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166.
10. Концевая А.В., Мырзаматова А.О., Муканеева Д.К. и др. Экономический ущерб от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Профилактическая медицина*. 2019; 22 (6): 1: 18–23. DOI: 10.17116/profmed20192206118.
11. Постановление Правительства РФ от 28.12.21 № 2505 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 и на плановый период 2023 и 2024 годов». Доступно на: <http://static.government.ru/media/files/de3NXmFdnBk5LLok0KHjVaKd7aw67UL.pdf>
12. European Respiratory Society. European Lung White Book. Huddersfield: *European Respiratory Society Journal*, Ltd; 2003. Доступно на: <https://www.ers-education.org/publications/european-lung-white-book>
13. Пронина Е.Ю. Вершина айсберга: эпидемиология ХОБЛ (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*. 2011; 4 (3): 18–23. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/vershina-aysberga-epidemiologiya-hobl-obzor-literatury>
14. Gutiérrez Villegas C., Paz-Zulueta M., Herrero-Montes M. et al. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. *Health Econ. Rev.* 2021; 11 (1): 31. DOI: 10.1186/s13561-021-00329-9.
15. Rehman A.U., Hassali M.A.A., Muhammad S.A. et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Europe: results from a systematic review of the literature. *Eur. J. Health Econ.* 2020; 21 (2): 181–194. DOI: 10.1007/s10198-019-01119-1.
16. Woo L., Smith H.E., Sullivan S.D. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the Asia-Pacific region: a systematic review. *Value Health Reg. Issues.* 2019; 18: 121–131. DOI: 10.1016/j.vhri.2019.02.002.
17. Bednarek M., Maciejewski J., Wozniak M. et al. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax*. 2008; 63 (5): 402–407. DOI: 10.1136/thx.2007.085456.
18. Arkhipov V., Arkhipova D., Miravittles M. et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3255–3262. DOI: 10.2147/COPD.S142997.
19. Martinez F.J., Rabe K.F., Ferguson G.T. et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (5): 553–564. DOI: 10.1164/rccm.202006-2618OC.
20. Lipson D.A., Crim C., Criner G.J. et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (12): 1508–1516. DOI: 10.1164/rccm.201911-2207OC.
21. Salem A., Zhong H., Ramos M. et al. Potential clinical and economic impact of optimised maintenance therapy on discharged patients with COPD after hospitalisation for an exacerbation in China. *BMJ Open*. 2021; 11 (4): e043664. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043664.
22. Багишева Н.В. Вопросы эпидемиологии и фармакоэкономики хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре на юге западной Сибири. *Вестник современной клинической медицины*. 2009; 2 (2): 12–15. Доступно на: http://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2009/Issue_2/VSKM_2009_N_2_p12-15.pdf

Поступила: 30.04.22
Принята к печати: 20.06.22

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
2. Vanfleteren L.E., Franssen F.M., Wesseling G., Wouters E.F. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Maastricht, the Netherlands. *Respir. Med.* 2012; 106 (6): 871–874. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.01.008.
3. Watz H., Pitta F., Rochester C.L. et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1521–1537. DOI: 10.1183/09031936.00046814.
4. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.
5. Andreeva E., Pokhaznikova M., Lebedev A. et al. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease by the Global Lung Initiative equations in North-Western Russia. *Respiration*. 2016; 91 (1): 43–55. DOI: 10.1159/000442887.
6. Landis S.H., Muellerova H., Mannino D.M. et al. Continuing to confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012 – 2013. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 597–611. DOI: 10.2147/COPD.S61854.
7. Arkhipov V.V., Arkhipova D.E., Stukalina E.Yu., Lazarev A.A. [COPD phenotypes in Russia: characteristics and treatment]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016; (3): 20–25. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/chastota-vstrechaemosti-otdelnykh-fenotipov-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-v-rossiyskoy-federatsii-ih-harakteristiki-i>
8. Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevskiy A.V. et al. [COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease: what is known about the unknown]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2021; 99 (2): 6–15. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-2-6-15 (in Russian).
9. Kontsevaya A.V., Mukaneeva D.K., Balanova Yu.A. et al. [Economic burden of respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation, 2016]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (2): 159–166. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166 (in Russian).
10. Kontsevaya A.V., Myrзаматова А.О., Муканеева Д.К. et al. [The economic burden of main non-communicable diseases in the Russian Federation in 2016]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019; 22 (6): 1: 18–23. DOI: 10.17116/profmed20192206118 (in Russian).
11. Decree of the Government of the Russian Federation of December 28, 2021 No.2505 [“On the Program of State Guarantees of Free Medical Assistance to Citizens for 2022 and for the Planning Period of 2023 and 2024”]. Available at: <http://static.government.ru/media/files/de3NXmFdnBk5LLok0KHjVaKd7aw67UL.pdf> (in Russian).
12. European Respiratory Society. European Lung White Book. Huddersfield: *European Respiratory Society Journal*, Ltd; 2003. Доступно на: <https://www.ers-education.org/publications/european-lung-white-book>
13. Pronina E.Yu. [Top of the iceberg – epidemiology of COPD (literature review)]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2011; 4 (3): 18–23. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/vershina-aysberga-epidemiologiya-hobl-obzor-literatury> (in Russian).
14. Gutiérrez Villegas C., Paz-Zulueta M., Herrero-Montes M. et al. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. *Health Econ. Rev.* 2021; 11 (1): 31. DOI: 10.1186/s13561-021-00329-9.
15. Rehman A.U., Hassali M.A.A., Muhammad S.A. et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Europe: results from a systematic review of the literature. *Eur. J. Health Econ.* 2020; 21 (2): 181–194. DOI: 10.1007/s10198-019-01119-1.
16. Woo L., Smith H.E., Sullivan S.D. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the Asia-Pacific region: a systematic

- review. *Value Health Reg. Issues.* 2019; 18: 121–131. DOI: 10.1016/j.vhri.2019.02.002.
17. Bednarek M., Maciejewski J., Wozniak M. et al. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax.* 2008; 63 (5): 402–407. DOI: 10.1136/thx.2007.085456.
 18. Arkhipov V., Arkhipova D., Miravittles M. et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3255–3262. DOI: 10.2147/COPD.S142997.
 19. Martinez F.J., Rabe K.F., Ferguson G.T. et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (5): 553–564. DOI: 10.1164/rccm.202006-2618OC.
 20. Lipson D.A., Crim C., Criner G.J. et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (12): 1508–1516. DOI: 10.1164/rccm.201911-2207OC.
 21. Salem A., Zhong H., Ramos M. et al. Potential clinical and economic impact of optimised maintenance therapy on discharged patients with COPD after hospitalisation for an exacerbation in China. *BMJ Open.* 2021; 11 (4): e043664. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043664.
 22. Bagisheva N.V. [Issues of epidemiology and pharmacoeconomics of chronic obstructive lung disease in large industrial centre in the south of western Siberia]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2009; 2 (2): 12–15. Available at: http://vskmjjournal.org/images/Files/Issues_Archive/2009/Issue_2/VSKM_2009_N_2_p12-15.pdf (in Russian).

Received: April 30, 2022

Accepted for publication: June 20, 2022

Информация об авторах / Author Information

Драпкина Оксана Михайловна – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 624-11-46; e-mail: ODrapkina@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-4453-8430>)

Оксана М. Драпкина, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (495) 624-11-46; e-mail: ODrapkina@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-4453-8430>)

Концевая Анна Васильевна – д. м. н., заместитель директора по научной и аналитической работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 223-49-58; e-mail: koncanna@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0003-2062-1536>)

Анна В. Kontsevaya, Doctor of Medicine, Deputy director on science and analytics, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (495) 223-49-58; e-mail: koncanna@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0003-2062-1536>)

Муканеева Динара Кямилловна – научный сотрудник отдела укрепления общественного здоровья Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 553-68-66; e-mail: mdksc@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0003-2682-7914>)

Динара К. Муканеева, Researcher, Public Health Promotion Department, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 553-68-66; e-mail: mdksc@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0003-2682-7914>)

Смирнова Марина Игоревна – к. м. н., руководитель лаборатории профилактики хронических болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 553-69-32; e-mail: MSmirnova@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-6208-3038>)

Марина И. Смирнова, Candidate of Medicine, Head of Laboratory for Prevention of Chronic Respiratory Diseases, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 553-69-32; e-mail: MSmirnova@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-6208-3038>)

Антиферова Александра Александровна – младший научный сотрудник отдела укрепления общественного здоровья Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 553-68-66; e-mail: antsiferovaalexandra@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0003-2337-2723>)

Alexandra A. Antsiferova, Junior Researcher, Public Health Promotion Department, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 553-68-66; e-mail: antsiferovaalexandra@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0003-2337-2723>)

Лукьянов Михаил Михайлович – к. м. н., руководитель отдела клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 553-67-35; e-mail: loukmed@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-5784-4525>)

Mikhail M. Lukyanov, Candidate of Medicine, Head of the Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 553-67-35; e-mail: loukmed@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-5784-4525>)

Мырзаматова Азалия Орозбековна – к. м. н., научный сотрудник отдела укрепления общественного здоровья Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 553-68-66; e-mail: azaliya89@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-8064-7215>)

Azaliya O. Myrzammatova, Candidate of Medicine, Researcher, Public Health Promotion Department, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 553-68-66; e-mail: azaliya89@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-8064-7215>)

Моховиков Геннадий Иванович – к. м. н., заведующий пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Карелия «Республиканская больница им. В.А.Баранова» Министерства здравоохранения Республики Карелия; тел.: (900) 463-86-10; e-mail: pulmonology@medicine.karelia.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0003-0041-293X>)

Gennady I. Mkhovikov, Candidate of Medicine, Head of pulmonology department, State Budgetary Health Institution of the Republic of Karelia “Republican Hospital named after V.A. Baranov”, Ministry of Healthcare, Republic of Karelia; tel.: (900) 463-86-10; e-mail: pulmonology@medicine.karelia.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0003-0041-293X>)

Худяков Михаил Борисович – ведущий инженер отдела укрепления общественного здоровья Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 553-68-66; e-mail: mkhudyakov@gnicpm.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7869-2030>)

Mikhail B. Khudyakov, Lead Engineer, Public Health Promotion Department, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 553-68-66; e-mail: mkhudyakov@gnicpm.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7869-2030>)

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 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, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Участие авторов

Драпкина О.М., Концевая А.В. – концепция и дизайн исследования
 Муканеева Д.К., Анциферова А.А., Мырзаматова А.О., Смирнова М.И.,
 Моховиков Г.И. – сбор, анализ и интерпретация полученных данных
 Худяков М.Б. – статистическая обработка
 Муканеева Д.К. – написание статьи и ответственность за целостность
 всех ее частей
 Смирнова М.И., Лукьянов М.М., Авдеев С.Н. – редактирование текста
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналити-
 ческой работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную вер-
 сию до публикации, ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Drapkina O.M., Kontsevaya A.V. – concept and design of the study
 Mukaneeva D.K., Antsiferova A.A., Myrzamatova A.O., Smirnova M.I., Mok-
 hovikov G.I. – collecting, analyzing, and interpreting the obtained data
 Khudyakov M.B. – statistical analysis
 Mukaneeva D.K. – writing the article and taking responsibility for the integrity
 of all parts of the article
 Smirnova M.I., Lukyanov M.M., Avdeev S.N. – editing the text
 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 took responsibility for the integrity of all parts of the article.



Нил Федорович Филатов (1847–1902) – выдающийся рус- ский врач, основатель русской педиатрической школы.

Имя Нила Федоровича Филатова сегодня носят детские клинические больницы Санкт-Петербурга (№ 5, открытая в 1835 г.), Москвы (№ 13, основанная в 1842 г.) и Пензы.

О человеке, чье имя присвоено крупнейшим больницам российских мегаполисов, известно не так много. Жизнь Нила Федоровича оборвалась довольно рано. Выдающийся детский врач и талантливый педагог – Н.Ф.Филатов – стоял у истоков отечественной педиатрии и оставил после себя крупную школу педиатров.

Родился Нил Федорович в 1847 г. в с. Михайловка Саранского уезда Пензенской губернии в многодетной дворянской семье. Отец – Федор Михайлович Филатов и мать – Анна Авраамовна (урожденная Шахова) – вырастили 7 сыновей, 5 из которых стали врачами.

В 1864 г. Н.Ф.Филатов поступил на медицинский факультет Московского университета. Здесь особое влияние на его формирование как врача оказали Г.А.Захарьин и Н.А.Тольский.

После окончания с отличием университета в 1869 г. Н.Ф.Филатов начал работать земским врачом в родном Саранском уезде. В 1871 г. после сдачи в Москве экзаменов на докторскую степень Н.Ф.Филатов уехал за границу для продолжения образования по программе, составленной Н.А.Тольским. В 1872–1874 гг. он изучал детские болезни в клиниках Вены, Праги, Парижа, Берлина, Гейдельберга.

Вернувшись в 1875 г. в Москву, Н.Ф.Филатов стал ординатором Софийской детской больницы. Особое внимание молодой врач уделял изучению заболеваний органов дыха-

ния у детей. В 1876 г. он защитил диссертацию «К вопросу об отношении бронхита к острой катаральной пневмонии», получил степень доктора медицины и с 1877 г. в качестве приват-доцента начал читать лекции на медицинском факультете Московского университета.

Нила Федоровича отличали необыкновенный ум, обширнейший медицинский кругозор, умение выделить и систематизировать главные симптомы и на этом основании правильно ставить диагноз. К нему на прием привозили больных детей со всей России, да и сам он часто выезжал на консультации в другие города.

За время работы им был накоплен колоссальный опыт и сделано множество научных открытий, связанных с диагностикой и лечением детских болезней.

Н.Ф.Филатовым были описаны в качестве самостоятельных заболеваний инфекционный мононуклеоз (его и сейчас называют болезнью Филатова), скарлатинозная краснуха, ветряная оспа.

На основе собственных клинических наблюдений Нил Федорович выделил новый диагностический признак кори – пятна Филатова (сейчас их называют пятна Бельского–Филатова–Коплика, по именам врачей, которые независимо друг от друга выявили этот симптом).

Н.Ф.Филатовым были разработаны и внедрены в практику новые методы, которые позволили спасти множество детских жизней – сывороточное лечение дифтерии (совместно с Г.Н.Габричевским), пункционное лечение водянки и менингита.

Нил Федорович был не только выдающимся врачом, но и талантливым педагогом, автором более 70 научных трудов по педиатрии, переведенных на немецкий, французский, итальянский, чешский, венгерский языки.

Книги Н.Ф.Филатова «Семиотика и диагностика детских болезней», «Лекции об острых инфекционных болезнях у детей», «Клинические лекции», «Краткий учебник детских болезней» до сих пор переиздаются и популярны у врачей всего мира.

В 1891 г. Н.Ф.Филатов возглавил клинику детских болезней и кафедру педиатрии Московского университета, которыми руководил до конца жизни. Именно тогда в России сформировалась полноценная педиатрическая школа, а педиатрия стала самостоятельной клинической дисциплиной.

Коллеги отмечали редкую сострадательность Нила Федоровича к пациентам и их семьям. Таким он и вошел в историю.

На Большой Пироговской улице, между клиниками педиатрии и акушерства, стоит трогательный памятник: малыш доверчиво прижимается к большому и доброму великану-врачу. Надпись на памятнике гласит: «Другу детей – Нилу Федоровичу Филатову».

Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года

Е.И.Кондратьева^{1,2} ✉, С.Н.Авдеев^{3,4}, Ю.Л.Мизерницкий⁵, А.В.Поляков¹, М.Ю.Чернуха⁶,
О.В.Кондратенко⁷, Л.С.Намазова-Баранова^{8,9}, Е.А.Вишнева^{8,9}, Л.Р.Селимзянова^{3,8,9}, О.И.Симонова^{3,10},
Т.Е.Гембицкая¹¹, Е.Е.Брагина^{1,12}, С.А.Рачина³, А.Б.Малахов³, Д.П.Поляков^{9,13}, Н.Д.Одинаева²,
С.И.Куцев¹

- ¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1
- ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62
- 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
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- ⁵ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтишева 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
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18
- ⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89
- ⁸ Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117593, Россия, Москва, Литовский бульвар, 1А
- ⁹ 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
- ¹⁰ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119296, Россия, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр.1
- ¹¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
- ¹² Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации: 119992, Россия, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 40
- ¹³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»: 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2

Резюме

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий, основу которого составляет дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины фаллопиевых труб, эпендимы желудочков и др.), приводящий к нарушению их двигательной функции. Распространенность заболевания значительно различается во всем мире, в Российской Федерации она достоверно неизвестна. **Целью** обзора явился анализ данных литературы о современных подходах к диагностике и лечению ПЦД. **Методология.** Использовались данные 90 статей и экспертное мнение специалистов, оказывающих помощь пациентам с ПЦД. **Результаты.** Классические проявления ПЦД зависят от возраста. Ведущими проявлениями болезни у пациентов с ПЦД являются рецидивирующие воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии) с формированием бронхоэктазов (БЭ), поражение ЛОР-органов (хронический ринит, риносинусит, полипоз носа, повторные отиты, прогрессивное снижение слуха). В настоящее время нет единого метода — «золотого стандарта» — диагностики ПЦД. Диагноз ПЦД устанавливается на основании характерной клинической картины в сочетании с результатами специальных исследований (определение оксида азота в выдыхаемом воздухе, ДНК-диагностика, высокоскоростная видеомикроскопия, трансмиссионная электронная микроскопия). Подходы к генетической диагностике недостаточно разработаны в мировой практике и отсутствуют в нашей стране. Подход к терапии пациента с ПЦД должен быть мультидисциплинарным в связи с полиорганным поражением. Согласно Европейскому консенсусу, целью терапии ПЦД является восстановление или поддержание нормальной функции легких. Рандомизированных исследований лечения ПЦД не проводилось, следовательно, все рекомендации по лечению основаны на доказательствах очень низкого уровня или экстраполированы из руководств по муковисцидозу. Даны рекомендации по муколитической, антибактериальной и противовоспалительной терапии ПЦД с учетом мирового и отечественного опыта.

Заключение. Разработка нового варианта клинических рекомендаций, содержащих современную актуальную информацию, позволит усовершенствовать диагностику и лечение ПЦД в Российской Федерации.

Ключевые слова: первичная цилиарная дискинезия, цилиопатия, молекулярная диагностика, реснички эпителия, электронная микроскопия, микробиология, муколитическая и антибактериальная терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л., Поляков А.В., Чернуха М.Ю., Кондратенко О.В., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., Симонова О.И., Гембицкая Т.Е., Е.Е.Брагина, Рачина С.А., Малахов А.Б., Поляков Д.П., Одинаева Н.Д., Куцев С.И. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022–32-4-517-538

Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022

Elena I. Kondratyeva^{1,2} ✉, Sergey N. Avdeev^{3,4}, Yuri L. Mizernitskiy⁵, Alexander V. Polyakov¹, Marina Yu. Chernukha⁶, Olga V. Kondratenko⁷, Leyla S. Namazova-Baranova^{8,9}, Elena A. Vishneva^{8,9}, Liliya R. Selimzyanova^{3,8,9}, Olga I. Simonova^{3,10}, Tatyana E. Gembitskaya¹¹, Elizaveta E. Bragina^{1,12}, Svetlana A. Rachina³, Alexander B. Malakhov³, Dmitry P. Polyakov^{9,13}, Nuriniso D. Odinaeva², Sergey I. Kutsev¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Academician N.P.Bochkov Medical Genetic Research Center”: ul. MoskvoRech'e 1, Moscow, 1115478, Russia

² State budgetary healthcare institution Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Ministry of Health of the Moscow Region: ul. Bolshaya Serpukhovskaya 62, Moscow, 115093, Russia

³ 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

⁴ Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 28 Orehovyy bul'var, Moscow, 115682, Russia

⁵ The Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yuri Veltishev of Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Taldomskaya 2, Moscow, 125412, Russia

⁶ The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Gamaleya 18, Moscow, 123098, Russia

⁷ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Chapaevskaya 89, Samara, 443099, Russia

⁸ Pediatrics and Child Health Research Institute of the “Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Education and Science of Russia: Litovskiy bulv. 1A, Moscow, 117593, Russia

⁹ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

¹⁰ Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health”, Ministry of Health of the Russian Federation: Lomonosovskiy prosp. 2, build. 1, 119296, Moscow, Russia

¹¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L'va Tolstogo 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

¹² The A.N.Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University: Leninskye gory, 1, build. 40, Moscow, 119992, Russia

¹³ Federal State Budgetary Institution “The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia”: Volokolamskoe sh. 30, build. 2, Moscow, 123182, Russia

Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare hereditary disease from the group of ciliopathies, which is based on a defect in the cilia ultrastructure of the respiratory epithelium and similar structures (sperm flagella, villi of the fallopian tubes, ventricular ependyma, etc.), leading to motor function impairment. The prevalence of the disease varies significantly around the world and is not known reliably in the Russian Federation. **The aim** of the review was to analyze literature data on modern approaches to the diagnosis and treatment of PCD. **Methodology.** The data of 90 articles and the opinions of experts providing care to patients with PCD were used. **Results.** The classic manifestations of PCD depend on age. The leading manifestations of the disease in patients with PCD are recurrent inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract (bronchitis, pneumonia), with the formation of bronchiectasis, damage to the ENT organs (chronic rhinitis, rhinosinusitis, nasal polyposis, repeated otitis media, progressive hearing loss). Currently, there is no single method which could serve as a “gold” standard for diagnosing PCD. The diagnosis of PCD is based on the characteristic clinical picture in combination with the results of special tests (nitric oxide in exhaled air, DNA diagnostics, high-speed video microscopy, transmission electron microscopy). The genetic diagnostics has not been developed sufficiently in the global practice yet and is unavailable in our country. The approach to the treatment of a patient with PCD should be multidisciplinary due to multiple organ lesions. According to the European consensus, the goal of PCD therapy is to restore or maintain normal lung function. There have been no randomized trials of treatment for PCD, and therefore all treatment recommendations are based on very low-level evidence or extrapolated from cystic fibrosis guidelines. Recommendations on mucolytic, antibacterial and anti-inflammatory therapy of PCD are given with consideration for the international and domes-

tic experience. **Conclusion.** The development of a new version of clinical guidelines containing up-to-date relevant information will improve the diagnosis and treatment of PCD in the Russian Federation.

Key words: primary ciliary dyskinesia, ciliopathy, molecular diagnostics, epithelial cilia, electron microscopy, microbiology, mucolytic and antibacterial therapy.

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

For citation: Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitskiy Y.L., Polyakov A.V., Chernukha M.Yu., Kondratenko O.V., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Selimzyanova L.R., Simonova O.I., Gembitskaya T.E., Bragina E.E., Rachina S.A., Malakhov A.B., Polyakov D.P., Odinaeva N.D., Kutsev S.I. Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 517–538 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022–32-4-517-538

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) (№ 242650 по ОМИМ (*Online Mendelian Inheritance in Man*) – постоянно обновляемый каталог человеческих генов, генетических нарушений и признаков, в котором особое внимание уделяется взаимосвязи генов и фенотипов) – редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий, в основе которого лежит дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины фаллопиевых труб, эпендимы желудочков и др.), приводящий к нарушению их двигательной функции. Характеризуется поражением всех отделов респираторного тракта с формированием хронического воспалительного процесса, нарушением фертильности (бесплодие, преимущественно мужское, эктопические беременности у женщин). Около 50 % пациентов с ПЦД имеют полное или неполное обратное расположение внутренних органов с различными вариантами гетеротаксии (ОМИМ № 244400) [1–5].

Заболевание клинически проявляется с первых дней жизни и имеет прогрессирующее течение, отражается на качестве жизни и ее продолжительности. Широкое варьирование частоты заболеваемости в мировой практике, поздняя диагностика и отсутствие данных о распространенности ПЦД в российской популяции не позволяет принимать важные лечебно-диагностические решения, что отражается на поздней постановке диагноза, отсутствии динамического наблюдения и единых подходов к терапии заболевания.

В связи с этим существует необходимость в разработке нового варианта отечественных клинических рекомендаций и стандарта терапии.

Эпидемиология

ПЦД – это редкое гетерогенное заболевание, его частота составляет от 1 : 10 000 до 1 : 30 000 детей, родившихся живыми; в популяциях, где распространены кровнородственные браки, частота заболевания может быть существенно выше [2, 4]. Известно, что ПЦД выявляется у 13 % пациентов с бронхоэктазами (БЭ) [6].

Широкий разброс частоты обусловлен как различиями в критериях диагностики, так и популяционными особенностями (географической локализацией различных видов мутаций, частотой кровнородственных браков и т. д.). Среди стран европейского региона самая высокая распространенность ПЦД отмечается на Кипре – 1 : 9 000, а самая низкая – в Эстонии и Болгарии – 1 : 60 000 детей [1, 7, 8].

В 40–50 % случаев ПЦД наблюдается обратное расположение внутренних органов (*situs viscerum inversus*)

или изолированная декстрокардия в сочетании с поражением бронхолегочной системы, которая получила название синдром Картагенера. Его распространенность составляет 1 : 30 000 – 1 : 60 000 [1–5, 8].

Средний возраст установления диагноза в Европе составляет 5,3 года, в Японии – 7,5 года, при этом у пациентов с синдромом Картагенера диагноз подтверждается в более раннем возрасте – 3,5 года [8–10]. По нашим данным, в России медиана возраста установления диагноза ПЦД у детей с обратным расположением органов приблизительно соответствует европейской и равна 4 годам, тогда как диагностика ПЦД у пациентов без *situs viscerum inversus* производится позже (медиана возраста – 7,6 года) [11]. При ПЦД сокращение продолжительности жизни связано с хроническим воспалительным поражением дыхательного тракта. Нет надежных демографических данных, указывающих на общую продолжительность жизни людей с ПЦД. По данным ретроспективного исследования с участием взрослых пациентов (средний возраст – 35 лет) с ПЦД, которые наблюдались в течение 7 лет, показано, что смертность от всех причин составляет почти 5 %, а от респираторных заболеваний – 3,3 % [12].

Основные механизмы нарушений при ПЦД связаны с нарушением структуры и функции ресничек эпителия, а у взрослых пациентов – еще и жгутиков сперматозоидов.

Нарушения строения и функции реснички

Клетки, имеющие реснички или аналогичные структуры, обнаруживаются во многих системах организма: реснички участвуют в мукоцилиарном клиренсе, движении гамет, перемещении спинномозговой жидкости, сенсорной рецепции, функционировании почечного эпителия, формировании лево-правой асимметрии органов у млекопитающих и др. [13–15].

Реснички разделяют на 2 большие группы в соответствии с их основной функцией – моторные и сенсорные. Реснички респираторного тракта, клеток эпендимы желудочков, сперматозоидов и клеток семявыносящего канала у мужчин и фаллопиевых труб у женщин, выполняющие двигательную функцию, имеют структуру 9 + 2; также к группе двигательных относятся реснички со структурой 9 + 0, утратившие центральную пару, но имеющие внутренние и наружные динеиновые ручки (реснички эмбрионального узла). При этом сенсорные реснички (аксонема 9 + 0), называемые также первичными ресничками, в респираторном тракте не обнаружены.

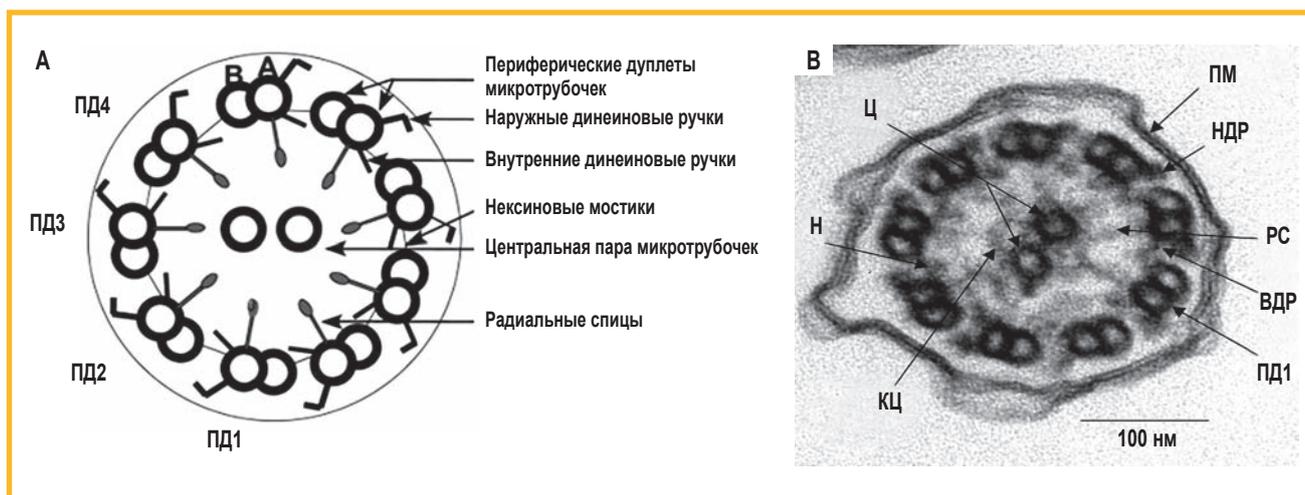


Рис. 1. Строение аксонемы: А – схематическое изображение аксонемы; В – поперечный срез через ресничку
Примечание: А – микротрубочка А; В – микротрубочка В; ПД1–ПД4 – периферические дуплеты № 1–4; аксонема нормальной морфологии; ПМ – плазматическая мембрана; НДР – наружные динеиновые ручки; ВДР – внутренние динеиновые ручки; РС – радиальные спицы; Ц – центральные микротрубочки; Н – нексинные мостики; КЦ – центральная капсула, окружающая центральные микротрубочки; ПД1 – периферический дуплет № 1, расположенный по центру между центральными микротрубочками [18].

Figure 1. The structure of the axoneme: A, schematic diagram of an axoneme; B, cross section through the cilium
Note: A, microtubule A; B, microtubule B; ПД1–ПД4, peripheral doublets No.1–4; axoneme of normal morphology; ПМ, plasma membrane; НДР – external dynein handles; ВДР – internal dynein handles; РС – radial spokes; Ц, central microtubules; Н, nexin bridges; КЦ, central capsule surrounding central microtubules; ПД1 is peripheral doublet No.1, located in the center between the central microtubules [18].

Ультраструктура нормальной реснички

Термин «реснички» используется, когда на поверхности клетки имеется большое количество этих оргanelл, а термин «жгутики» применяется в том случае, когда их 1 или 2. Длина реснички – 5–10 мкм, жгутика сперматозоидов человека – 40–45 мкм. Центральная часть ресничек и жгутиков заполнена аксонемой.

Аксонема состоит из 9 пар периферических микротрубочек (МТ), расположенных по окружности (дуплетов микротрубочек), и одной пары центральных микротрубочек, описывается формулой $(9 + 2)$. От каждого дуплета отходят т. н. «динеиновые ручки» (рис. 1А). Центральные МТ, обозначаемые С1 и С2, соединены мостиком, окружены центральной оболочкой. Биение ресничек осуществляется перпендикулярно плоскости, проведенной через центральную пару МТ. Периферические дуплеты МТ нумеруются следующим образом: первым дуплетом принято называть «дуплет, лежащий над мостиком между центральными МТ» (рис. 1В). Следующие дуплеты нумеруются по порядку по направлению динеиновых ручек периферических дуплетов микротрубочек.

Каждый периферический дуплет состоит из полной «А» и неполной «В» МТ (рис. 1А). МТ «А» и «В» состоят из 13 и 10 протофиламентов соответственно, причем 4 протофиламента являются общими для МТ «А» и «В». Протофиламенты состоят из тубулинов и тектинов. Динеиновые выросты, т. н. «динеиновые ручки» (внутренние и наружные) простираются от МТ «А» до неполной МТ «В» следующего дуплета. Внутренние и внешние динеиновые ручки, регулярно расположенные вдоль внешних дуплетов МТ, обладают АТФазной активностью и являются движущей силой, необходимой для движения ресничек. Соседние дуплеты, связанные нексинными мостиками,

совместно с динеином формируют регуляторный комплекс. Радиальные спицы связывают МТ «А» каждого дуплета с центральной МТ [16, 17].

Реснички покрыты плазматической мембраной, являющейся продолжением плазматической мембраны клетки. Динеин наружных динеиновых ручек состоит из тяжелых, промежуточных и легких полипептидных цепей. Тяжелые цепи необходимы для скольжения МТ, они присоединяются к МТ «А» дуплетов и меняют свою конфигурацию во время гидролиза АТФ. Внутренние динеиновые ручки состоят из 7 типов динеина, актина и центрина. Механизмы активации внутренних динеиновых ручек отличаются на молекулярном уровне от механизмов активации наружных ручек и включают центральную пару МТ и радиальных спиц. Направление и форма изгиба аксонемы определяются взаимодействием между радиальными спицами и центральными МТ аксонемы.

Нарушение структуры ресничек при первичной цилиарной дискинезии

При фенотипических признаках, позволяющих предполагать наличие ПЦД, с помощью трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) исследуются реснитчатые клетки назального соскоба, полученные с помощью бронхоскопического ершика [19].

Наиболее распространенными ультраструктурными дефектами, идентифицированными в респираторных ресничках пациентов с ПЦД, является отсутствие, частичное отсутствие или укорочение наружных и / или внутренних динеиновых ручек (рис. 2А–С) [20]. Другие дефекты включают полное или частичное отсутствие центральной пары микротрубочек, иногда сопровождающееся изменениями

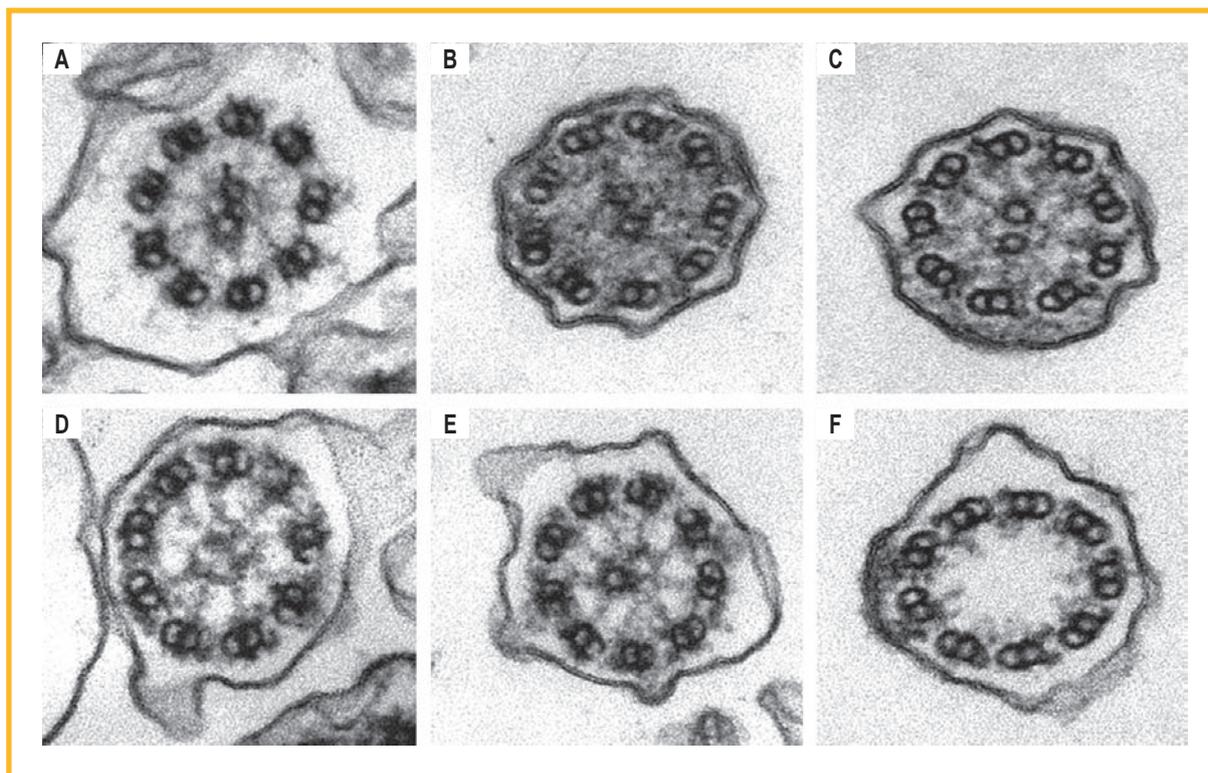


Рис. 2. Поперечные срезы через реснички с аномальной структурой динеиновых ручек аксонемы [22]: А – отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек; В – нарушение структуры радиальных спиц аксонемы и отсутствие внутренних динеиновых ручек; С – внутренние динеиновые ручки выявляются у 2, 6, 7 и 8 дуплетов микротрубочек (возможный вариант нормы); D – отсутствие центральной пары микротрубочек при сохранении центральной капсулы, неполные микротрубочки «А» части периферических дуплетов; E – одна непарная микротрубочка в центре, неполные микротрубочки А части периферических дуплетов; F – полное отсутствие центрального аппарата аксонемы (капсулы и центральных микротрубочек)

Figure 2. Transverse sections through cilia with an abnormal structure of dynein arms of the axoneme [22]: A, Absence of external and internal dynein arms; B, Structure defects of the axoneme radial spokes and absence of internal dynein arms; C, Internal dynein arms are found at 2, 7, and 8 microtubule duplexes (possible normal variant); D, Absence of the central pair of microtubules with intact central capsule. Incomplete microtubules A of peripheral duplexes; E, One unpaired microtubule in the center. Incomplete microtubules A of peripheral doublets; F, Complete absence of the central apparatus of the axoneme (absence of the capsule and central microtubules)

положения или формы внешних дуплетов микротрубочек (см. рис. 2D–F), различные нарушения микротрубочек, связанные с дефектами регуляторного комплекса нексин-динеин и радиальных спиц [21].

Целью обзора явился анализ данных литературы о современных подходах к диагностике и лечению ПЦД.

Методология

Использовались данные 90 статей и экспертное мнение специалистов, оказывающих помощь пациентам с ПЦД.

Результаты

ПЦД относится к группе цилиопатий – заболеваний, основу которых составляет генетически детерминированный дефект строения ресничек [1, 13, 23]. ПЦД не представлена в Международной классификации болезней 10-го пересмотра как отдельная нозологическая форма. Для кодирования ПЦД предлагается использовать код Q32.4 «Другие врожденные аномалии бронхов». Общепринятой классификации ПЦД не существует.

Средний возраст установления диагноза в странах Европы, согласно исследованию (2010), составлял 5,3 года, при этом пациентам с синдромом Картагенера диагноз подтверждается в более раннем возрасте (3,5 года) [24].

Клинические проявления

Изменение структуры и функции ресничек респираторного тракта приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта. Последующее наложение инфекции обуславливает формирование хронической воспалительной патологии органов дыхания. Таким образом, в клинической картине заболевания основную роль играют нарушения функции респираторной системы, характеризующиеся тотальностью поражения и ранним началом.

Клинические проявления ПЦД зависят от возраста [25]. Ведущим проявлением болезни у детей с ПЦД являются рецидивирующие воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии) с формированием БЭ, поражение ЛОР-органов (хронический ринит, риносинусит, полипоз носа, повторные отиты, прогрессирующее снижение слуха). В старшем возрасте присоединяются наруше-

ния репродуктивной функции (снижение подвижности сперматозоидов и репродуктивные проблемы у мужчин, внематочные беременности у женщин).

Основные клинические признаки ПЦД с учетом возраста пациента представлены в табл. 1.

Таблица 1
Клинические проявления первичной цилиарной дискинезии в разные возрастные периоды
Table 1
Clinical manifestations of primary ciliary dyskinesia in various age groups

Возраст	Клинические проявления
Период новорожденности	Пневмония, ателектазы легких
	Ринит
	Респираторный дистресс-синдром
	Пороки сердца; аномалии расположения органов
Детский возраст	Круглогодичный ринит
	Хронический / рецидивирующий отит, снижение слуха
	Полипоз носа
	Рецидивирующий синусит
	Рецидивирующий бронхит / пневмония
	БЭ
Подростки и взрослые	Симптомы, характерные для детского возраста
	БЭ
	Нарушения фертильности
	Внематочная беременность

Примечание: БЭ – бронхоэктазы.

Диагностика первичной цилиарной дискинезии

В настоящее время нет единого метода – «золотого стандарта» – диагностики ПЦД. Диагноз ПЦД ставится на основании характерной клинической картины в сочетании с результатами специальных исследований [4, 23, 26, 27].

При установлении диагноза учитываются:

- характерная клиническая картина и оценка по предиктивной шкале PICADAR [28].
- физикальные и визуальные методы диагностики. Оптимальный алгоритм диагностики остается предметом дискуссий [29].

При установлении диагноза учитываются характерные данные анамнеза и клиническая картина:

- результаты скрининга (исследование уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом назальном воздухе – у большинства пациентов с ПЦД он снижен);
- анализ частоты и паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа, трахеи или бронха с помощью световой микроскопии;
- результаты электронной микроскопии (обнаружение аномалий строения ресничек в биоптате слизистой оболочки носа или бронха, аномалий строения жгутиков и сперматозоидов);
- результаты светооптической микроскопии сперматозоидов (наличие тотальной или субтотальной астенозооспермии);

- результаты медико-генетического обследования (анализ родословной, данные молекулярно-генетического исследования генов, связанных с развитием ПЦД).

Высокотехнологичные диагностические тесты являются достаточно дорогостоящими и недоступны для широкого использования в неспециализированных стационарах, поэтому целесообразен отбор пациентов для их углубленного обследования, которое рекомендуется проводить с учетом приведенных далее критериев.

- Дополнительному обследованию подлежат [23]:
- пациенты, имеющие несколько из перечисленных признаков: постоянный продуктивный кашель, аномалии расположения внутренних органов; врожденные пороки сердца, персистирующий ринит, полипозный риносинусит, хронический средний отит со снижением слуха (или без такового); наличие респираторных нарушений (в т. ч. при которых потребовалась интенсивная терапия) в периоде новорожденности;
 - пациенты без аномалий расположения внутренних органов, но имеющие другие характерные клинические проявления ПЦД;
 - сибсы и другие родственники пациентов с ПЦД, особенно при наличии характерных клинических проявлений;
 - взрослые пациенты с нарушением фертильности (в частности, первичное мужское бесплодие, связанное с астенозооспермией);
 - женщины, перенесшие внематочную беременность;
 - пациенты с высевом из отделяемого / материала, полученного из верхних и нижних дыхательных путей грамотрицательной флоры, MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*);
 - пациенты с сочетанием характерных клинических признаков с положительным результатом оценки по шкале PICADAR (> 5) [28].

Лабораторные и инструментальные методы диагностики

Высокоскоростной видеомикроскопический анализ

В качестве материала исследования используются щеточные биоптаты слизистой оболочки носа, трахеи и / или бронхов. Щеточные биоптаты получают с малоизмененной слизистой оболочки в период ремиссии заболевания.

Рекомендовано проведение высокоскоростного видеомикроскопического анализа (BC BMA; *High-Speed Video Microscopy Analysis* – HSVА или HSVMA) у пациентов с клиническими признаками ПЦД с целью оценки функциональной активности ресничек в щеточных биоптатах слизистой оболочки носа, трахеи и / или бронхов (измерение частоты биения ресничек (*Ciliary Beat Frequency* – CBF) в сочетании с паттерном биения ресничек (*Ciliary Beat Pattern* – CBP) [23].

Метод отличается высокой чувствительностью, но низкой специфичностью; оценка функциональной активности не может производиться изолированно на основе определения частоты биения ресничек.

Самостоятельно метод не может быть использован ни для подтверждения, ни для исключения диагноза ПЦД; имеет диагностическое значение при использовании совместно с оценкой клинических симптомов и другими специальными методами.

Европейским респираторным обществом (*European Respiratory Society – ERS*) не рекомендуется оценивать СВФ без оценки характера биения ресничек при диагностике ПЦД. Для повышения диагностической точности ВС ВМА оценку СВФ следует повторить после культивирования клеток мерцательного эпителия.

Компьютеризированная световая микроскопия

Для оценки биоптатов цилиарного эпителия методом компьютеризированной световой микроскопии используются нативные препараты или видеоклипы движущихся объектов. Параметрирование объектов производится в соответствии с алгоритмами, разработанными производителем программы «Мастер Морфология». Оборудование для компьютеризированной морфометрии оснащено специальным поворотным устройством конденсора, который позволяет создавать эффект объемного изображения [30].

Трансмиссионная электронная микроскопия

Используется для оценки ультраструктурных дефектов аксонемы. Метод долгое время после первоначального описания дефектов динеиновых ручек у пациентов с ПЦД считался диагностическим «золотым стандартом» для данного заболевания.

При фенотипических признаках, позволяющих предполагать наличие ПЦД, с помощью ТЭМ исследуются реснитчатые клетки назального соскоба, полученные с помощью специального ершика [19].

Метод ТЭМ доступен только в некоторых крупных научно-исследовательских лабораториях / институтах. Для диагностики ПЦД ТЭМ имеет ряд ограничений – у 10–20 % пациентов с диагнозом ПЦД,

установленным с помощью других методов, в т. ч. молекулярно-генетического обследования, обнаруживается нормальная ультраструктура аксонемы ресничек либо недиагностируемая аномалия (около 10–20 % пациентов) [31, 32].

Метод обладает высокой специфичностью, но ограниченной чувствительностью. Наличие ультраструктурных дефектов достаточно для постановки диагноза и дополнительное обследование нецелесообразно. При отсутствии ультраструктурных дефектов, но при наличии четких клинических признаков следует продолжить обследование [23].

ВС ВМА в диагностике ПЦД имеет 100%-ную чувствительность и 93%-ную специфичность, в то время как ТЭМ, наоборот, – 100%-ную специфичность, но не всегда чувствительна (до 21 % пациентов с ПЦД имеют нормальную ультраструктуру ресничек) [33].

Рекомендовано проведение эндоскопии полости носа с забором биоптата или трахеобронхоскопии с биопсией трахеи или бронха (биопсия трахеи, бронхов при бронхоскопии) пациентам с клиническими признаками ПЦД с целью получения биоптата для проведения ВС ВМА и ТЭМ [30, 34, 35].

Генетические аспекты первичной цилиарной дискинезии

Большинство генетических форм ПЦД наследуются по аутосомно-рецессивному типу, за исключением *FOXJ1*-PCD (который является аутосомно-доминантным) [36], *PIH1D3*-PCD [37] и *OFD1*-PCD (которые являются X-сцепленными) [38, 39].

На портале OMIM (<http://www.omim.org/>) к настоящему времени указано 45 генетических локусов, участвующих в реализации ПЦД. Тем не менее 20–30 % людей с хорошо охарактеризованной ПЦД не имеют идентифицируемых патогенных вариантов ни в одном из известных генов [5].

Основные гены, связанные с ПЦД, и распространенность патогенных вариантов среди этнических групп отражены в табл. 2.

Таблица 2
Молекулярные основы первичной цилиарной дискинезии [5]

Table 2
Molecular genetics of primary ciliary dyskinesia [5]

Ген	Доля случаев, обусловленных данным геном ^{***} , %	Количество экзонов в гене	Отличительные клинические особенности	Изменения ресничек, ультраструктурный анализ	Номер OMIM (ссылка)
<i>ODAD2</i> (<i>ARMC4</i>)	< 3 [†]	19	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты	615451
<i>CCDC39</i>	4–9	20	Аномалии расположения внутренних органов; ухудшение функции легких; ↑ БЭ; плохая прибавка массы тела	IDA дефекты + MTD	613807
<i>CCDC40</i>	3–4	20	Аномалии расположения внутренних органов; ухудшение функции легких; ↑ БЭ; плохая прибавка массы тела	IDA дефекты + MTD	613808
<i>CCDC65</i> ^{##}	Редко	8	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	615504
<i>CCDC103</i>	< 4 [†]	3	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты	614679

Начало. Продолжение табл. 2 см. на стр. 524

Продолжение табл. 2. Начало см. на стр. 523

ODAD1	Редко	13	То же	То же	615067
ODAD3 CCDC151)	< 3*	13	- « -	- « -	616037
CCNO	Редко	3	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Олигоцилия ^{###}	615872
CFAP221	Редко	23	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	[40]
CFAP298	Редко	7	Аномалии расположения внутренних органов	ODA + IDA дефекты	615500
CFAP300 C11orf70)	Редко	7	То же	То же	618063 [41, 42]
DNAAF1	Редко	12	- « -	- « -	613193
DNAAF2	Редко	3	- « -	- « -	612518
DNAAF3	Редко	12	- « -	- « -	606763
DNAAF4	Редко	9	- « -	- « -	615482
DNAAF5	Редко	13	- « -	- « -	614874
DNAAF11 (LRRC6)	Редко	77	- « -	- « -	614935
DNAH1	Редко	79	- « -	Ультраструктура ресничек не определена	617577
DNAH5	15–29 %	92	- « -	ODA дефекты	608644
DNAH8	Редко	69	Аномалии расположения внутренних органов неизвестны	Ультраструктура ресничек не определена	[43]
DNAH9 [*]	Редко	82	Аномалии расположения внутренних органов	Незначительные дефекты ODA	618300 [44, 45]
DNAH11 ^{**}	6–9 %	20	То же	Нормальная ультраструктура ресничек	611884
DNAI1	2–10 %	13	- « -	ODA дефекты	244400
DNAI2	Редко	8	- « -	ODA дефекты	612444
DNAJB13	Редко	8	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	CP дефекты	617091 [46]
DNAL1	Редко	17	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты	614017
DRC1 ⁵	Редко	2	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	615294
FOXJ1	Редко	6	Аномалии расположения внутренних органов; АД тип наследования	То же	602291 [36]
GAS2L2	Редко	11	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	- « -	618449
GAS8	Редко	85	То же	- « -	616726 [47]
HYDIN ^{***}	Редко	11	- « -	- « -	608647
LRRC56 ⁶	Редко	12	Аномалии расположения внутренних органов	- « -	618254
MCIDAS	Редко	7	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Олигоцилия ^{###}	[48]
NME8	Редко	16	Аномалии расположения внутренних органов	ODA-дефекты (~66 % сечений)	610852
OFD1 ^{6&}	Редко	23	Аномалии расположения внутренних органов; дисморфические признаки; гипотония; ухудшение функции легких; ↑ БЭ; плохая прибавка массы тела; X-сцепленный тип наследования	Нормальная ультраструктура ресничек	[49]
PIH1D3	Редко	7	Аномалии расположения внутренних органов; X-сцепленный рецессивный тип наследования	ODA + IDA дефекты	300991 [37, 50]
RSPH1	Редко	9	Мягкое поражение легких; аномалии расположения внутренних органов не описаны	CP-дефекты	615481
RSPH3	Редко	8	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	То же	616481

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 523

<i>RSPH4A</i>	Редко	6	То же	– « –	612649
<i>RSPH9</i>	Редко	5	– « –	– « –	612650
<i>SPAG1</i>	< 4 [#]	18	Аномалии расположения внутренних органов	ODA + IDA дефекты	615505
<i>SPEF2</i> ^{***}	Редко	37	Аномалии расположения внутренних органов не описаны; может проявляться как изолированное мужское бесплодие	Нормальная ультраструктура ресничек	610172 [51–54]
<i>STK36</i>	Редко	26	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	CP-дефекты	607652 / [55]
<i>TTC25</i>	Редко	12	Аномалии расположения внутренних органов	ODA-дефекты	617092 / [56]
<i>ZMYND10</i>	< 2–4 [#]	12	То же	ODA + IDA-дефекты	615444

Примечание: OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) – постоянно обновляемый каталог человеческих генов, генетических нарушений и признаков, в котором особое внимание уделяется взаимосвязи генов и фенотипов; БЭ – бронхоэктазы; АД – аутосомно-доминантный; CP (*Central Pair*)-дефекты – дефекты центральной пары (однако большинство ресничек может казаться нормальным); дефекты IDA (*Inner Dynein Arm*) + MTD (*MicroTubular Disorganization*) – дефекты внутреннего плеча динеина + дезорганизация микротрубочек; дефекты ODA (*Outer Dynein Arm*) – дефекты внешнего плеча динеина; дефекты ODA + IDA – дефекты внешнего + внутреннего плеча динеина; ‘ – гены перечислены в алфавитном порядке; ‘ – редкие – патогенные варианты этого гена регистрируются у ≤ 2 % лиц с первичной цилиарной дискинезией; ‘‘ – некоторые оценки являются экстраполяцией, основанной на дефектах структуры ресничек; # – ген был исследован в большой когорте в одном исследовании; процент может быть завышенным, если когорта исследования была отобрана на основе результатов предшествующего молекулярно-генетического тестирования (т. е. пациенты с двуваллельными патогенными вариантами в ранее известных генах были исключены); ‘‘ – кодирует компонент регуляторного комплекса nexin-динеин; ‘‘‘ – нарушение биогенеза ресничек; ^ – кодирует белок, расположенный на дистальном конце ресничек; ‘‘ – кодирует белок внешнего динеина; ‘‘ – кодирует компонент центральных пар; & – кодирует компонент внутрижгутикового транспортного механизма; ‘‘ – ген *OFD1* обуславливает классический *Oral-Facial-Digital syndrome type I* – X-сцепленное расстройство, обычно связанное с мужской летальностью, а также фенотипы, включая синдром Симпсона–Голаби–Бемеля типа 2 (OMIM № 300209).

Note: CP (*Central Pair*)-defects – defects in the central pair (however, most cilia may appear normal); Defects in IDA (*Inner Dynein Arm*) + MTD (*MicroTubular Disorganization*) – defects in the inner dynein arm + microtubule disorganization; ODA defects (*Outer Dynein Arm*) – defects in the outer dynein arm; Defects in ODA + IDA = defects in outer + inner dynein arm; ‘, The genes are listed in alphabetical order; ‘, Rare – pathogenic variants of this gene occur ≤ 2 % in individuals with PCID; ‘‘, Some estimates are extrapolations based on defects in cilia structure; #, The gene was screened in a large cohort in a single study. The percentage may be overestimated if the study cohort was selected on the basis of prior molecular genetic testing results (i.e., individuals with biallelic pathogenic variants in previously known genes were excluded); ‘‘, Encodes a component of nexin-dynein regulatory complex; ‘‘‘, Cilia biogenesis defect; ^, Encodes a protein located at the distal end of cilia; ‘‘, Encodes an outer dynein arm protein; ‘‘, Encodes a component of the central pairs; &, Encodes a component of intraflagellar transport machinery; ‘‘, OFD1 is involved in classic Oral-Facial-Digital syndrome type I, which is an X-linked disorder typically associated with male lethality, as well as in additional phenotypes including Simpson-Golabi-Behmel syndrome type 2 (OMIM No.300209).

Стратегия молекулярно-генетической диагностики первичной цилиарной дискинезии

Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования пациентам с подозрением на ПЦД с целью верификации диагноза и установления конкретной генетической формы [5, 23].

Диагностически значимым считается выявление биаллельной мутации (гомозиготной или компаунд-гетерозиготной). К настоящему моменту наличие патогенных вариантов нуклеотидной последовательности (вариантов) выявлено лишь у 50–75 % пациентов с ПЦД. На сегодняшний день отсутствуют исследования, указывающие на возможность использования генетического обследования для установления диагноза. Вместе с тем при наличии технических возможностей проведение генотипирования целесообразно у всех пациентов с ПЦД.

Генетическое тестирование идентифицирует ген примерно в ≈ 65 % случаев [23, 57].

Диагноз конкретной генетической формы ПЦД устанавливается у пробанда с указанными клиническими характеристиками и двуваллельными патогенными вариантами (или гетерозиготным патогенным вариантом в *FOXJ1* или гемизиготным патогенным вариантом в *PIH1D3* или *OFD1* у мужчин), идентифицированными в одном из генов, перечисленных в табл. 2.

Подходы к молекулярному тестированию могут включать:

- целевой анализ наиболее частых патогенных вариантов в конкретном гене (актуален в первую очередь

для лиц определенной этнической принадлежности) (табл. 3);

- целевое тестирование определенного гена. В силу генетической гетерогенности предпочтительным является следующий алгоритм:
 - анализ мультигенной панели;
 - комплексное геномное тестирование (секвенирование экзома, секвенирование генома);
 - анализ протяженных изменений в генах (делеций / дупликаций), поскольку простое секвенирование не идентифицирует такой тип изменений.

Мультигенная панель с наибольшей вероятностью идентифицирует генетическую причину заболевания. Панель может включать не только гены ПЦД, но и гены других наследственных заболеваний, имеющих перекрестные симптомы с ПЦД, что позволит одновременно проводить дифференциальную диагностику.

Можно рассмотреть и возможность всестороннего геномного тестирования. Чаще всего используется секвенирование экзома; также возможно секвенирование генома. Известно, что протяженные делеции / дупликации характерны для перечисленных генов ПЦД, что диктует необходимость 3-го этапа.

Основываясь на приведенной информации, в лаборатории ДНК-диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» разработана мультигенная кастомная панель, предназначенная для эффективной диагностики / дифференциальной диагностики

Таблица 3
Наиболее частые патогенные варианты у пациентов с первичной цилиарной дискинезией из различных этнических групп

Table 3
The most frequent pathogenic variants in patients with primary ciliary dyskinesia from various ethnic groups

Этническая принадлежность (местоположение)	Ген	Изменение на уровне ДНК	Изменение на уровне белка*	Референсная последовательность
Амиши и / или меннониты [58]	<i>DNAAF5</i>	c.2384T>C	p.Leu795Pro	NM_017802.3
	<i>DNAH5</i>	c.10815delT	p.Pro3606HisfsTer23	NM_001369.2
	<i>DNAH5</i>	c.4348C>T	p.Gln1450Ter	NM_001369.2
	<i>DNAI1</i>	c.48 + 2dupT	–	NM_012144.3
Евреи ашкенази [59, 60]	<i>CFAP298</i>	c.735C>G	p.Tyr245Ter	NM_021254.3
	<i>DNAI2</i>	c.1304G>A	p.Trp435Ter	NM_023036.4
	<i>CCDC65</i>	c.877_878delAT	p.Ile293ProfsTer2	NM_033124.4
Азиаты [61]	<i>DRC1</i>	c.1-3952_540 + 1331del 27748-bp	–	NM_145038.4
Бедуины [62, 63]	<i>DNAL1</i>	c.449A>G	p.Asn150Ser	NM_031427.3
	<i>RSPH9</i>	c.804_806delGAA	p.Lys268del	NM_152732.4
Нидерланды (Волендам) [64]	<i>CCDC114</i>	c.742G>A	p.Ala248Thr	NM_144577.3
Фарерские острова [65]	<i>HYDIN</i>	c.922A>T	p.Lys308Ter	NM_001270974.1
Ирландские «путешественники» [66]	<i>CCNO</i>	c.258_262dupGGCC	p.Gln88ArgfsTer8	NM_021147.4
	<i>RSPH4A</i>	c.166dupC	p.Arg56ProfsTer11	NM_001010892.2
	<i>DNAAF4</i>	3549-bp large deletion	–	
Пакистанцы (Великобритания)	<i>LRRC6</i>	c.630delG [67]	p.Trp210CysfsTer12	NM_012472.4
	<i>RSPH4A</i>	c.460C>T [63]	p.Gln154Ter	NM_001010892.2
	<i>CCDC103</i>	c.383dupG [68]	p.Pro129SerfsTer25	NM_213607.2
	<i>CCDC103</i>	c.461A>C [68, 69]	p.His154Pro	NM_213607.2
Пуэрториканцы [70]	<i>RSPH4A</i>	c.921 + 3_921 + 6delAAGT	–	NM_001010892.2
Поляки [71]	<i>CFAP300</i>	c.198_200delTTTinsCC	p.Phe67ProfsTer10	NM_032930.2

Примечание: * – согласно ресурсу *Mutalyzer Name Checker* [72].

Note: *, According to *Mutalyzer Name Checker* [72].

ПЦД и других состояний, имеющих перекрестные симптомы с ПЦД. В панель вошли гены ПЦД, наиболее часто встречающиеся среди больных ПЦД, на долю которых приходится $\geq 3\%$ случаев: *CCDC39* (4–9%), *CCDC40* (3–4%), *CCDC103* (< 4%), *DNAH5* (15–29%), *DNAH11* (6–9%), *DNAI1* (2–10%), *SPAG1* (< 4%), *ZMYND10* (< 2–4%), а также гены следующих заболеваний:

- муковисцидоз (МВ) (*CFTR*);
- бронхоэктазия с повышенным содержанием хлоридов пота или без такового (*SCNN1A*, *SCNN1B*, *SCNN1G*);
- изолированный гиперхлоргидроз (*CAI2*);
- синдром Швахмана–Даймонда (*SBDS*, *DNAJC21*, *EFL1*, *SRP54*).

В исследование включен анализ кодирующих последовательностей и областей экзон-интронных соединений указанных генов, а для гена *CFTR* добавлены глубокоинтронные участки с описанными патогенными вариантами.

Рабочей группой консенсуса по диагностике ПЦД резюмированы основные требования по генетическому тестированию (см. табл. 3).

Прочие инструментальные методы

Наряду со специальными диагностическими методами, позволяющими установить диагноз, используются рутинные методы инструментальной и лабораторной диагностики с целью оценки и динамического контроля состояния респираторной и сердечно-сосудистой систем:

- рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки и придаточных пазух носа;
- исследование функции внешнего дыхания;
- электрокардиография и эхокардиография;
- бронхоскопия.

Микробиологическая диагностика

У всех пациентов с ПЦД (или с подозрением на ПЦД) рекомендуется получить респираторный образец (для детей ≥ 6 лет и взрослых – мокроту или бронхоальвеолярный лаваж, в случае отсутствия мокроты у детей < 6 лет – мазок с задней стенки глотки на высоте 2–3-го кашлевого толчка) для идентификации патогена(-ов) и определения их чувствительности

к антибактериальным препаратам (АБП). Исследование проводится при первичной диагностике, для контроля эффективности терапии и в процессе динамического наблюдения не реже 1 раза в 3–6 мес., по показаниям — чаще.

Основным методом диагностики бронхолегочной инфекции является микробиологическое исследование респираторных образцов, включающее микроскопию мазка и культуральное исследование (посев образца на неселективные, селективные и дифференциально-диагностические питательные среды). Определение чувствительности выделенных микроорганизмов к АБП и интерпретацию результатов исследования необходимо проводить в соответствии с актуальной версией рекомендаций по определению чувствительности микроорганизмов к АБП или новых версий после их вступления в силу [73, 74].

Дифференциальная диагностика

Дифференциально-диагностический поиск включает муковисцидоз (МВ), первичные иммунодефицитные состояния, врожденные аномалии строения бронхиального дерева, БЭ другого происхождения, туберкулез легких, микобактериоз легких, бронхиальная астма, врожденные аномалии сердечно-сосудистой системы, идиопатический полипозный риносинусит, некоторые формы мужского и женского бесплодия, не связанные с ПЦД, цилиопатии, которые могут быть проявлением других синдромов (Сениора—Лукена, Альстрема, Барде—Бидля) и протекать с респираторными проявлениями, обратным расположением внутренних органов (гетеротаксия), поликистозом печени и / или почек, атрезией желчных путей, ретинопатией и др. или без таковых.

Подход к терапии предполагает использование мультидисциплинарного подхода ввиду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей в центре, специализирующемся на лечении ПЦД. Регулярное наблюдение в специализированном центре с целевым мультисистемным лечением и активным подходом к очищению дыхательных путей и лечению инфекций должно стать «краеугольным камнем» терапии.

Принципы лечения

Подход к терапии пациента с ПЦД должен быть мультидисциплинарным в связи с полиорганностью поражений. Согласно Европейскому консенсусу, цель терапии ПЦД — восстановить или поддержать нормальную функцию легких, насколько это возможно, на основе раннего выявления и активного лечения осложнений. Рандомизированных исследований лечения ПЦД не проводилось, следовательно, все рекомендации по лечению основаны на доказательствах очень низкого уровня или экстраполированы из руководств по кистозному фиброзу (МВ) [27].

Основными целями терапии являются:

- максимально возможное предупреждение прогрессирования и / или развития БЭ;
- восстановление / сохранение нормальной легочной функции, носового дыхания и слуха;
- обеспечение максимально высокого качества жизни пациента;
- предупреждение и лечение обострений хронического инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе, верхних дыхательных путях и среднем ухе;
- предупреждение и лечение обострения инфекционно-воспалительного процесса в околоносовых пазухах для уменьшения степени нисходящей контаминации бронхолегочной системы;
- терапия хронического среднего отита. Консервативное лечение ПЦД включает в себя:
 - муколитическую терапию, прежде всего ингаляции с гипертоническим раствором 7%-го натрия хлорида [27];
 - бронхолитическую терапию;
 - дренирование бронхиального дерева и лечебную физкультуру [27];
 - противовоспалительную терапию [75];
 - антибактериальные препараты [75, 76–78];
 - мероприятия, направленные на предупреждение и лечение обострения инфекционно-воспалительного процесса в околоносовых пазухах для уменьшения степени нисходящей контаминации бронхолегочной системы;
 - терапию хронического отита;
 - терапию осложнений;
 - индивидуальную коррекцию рациона на основе оценки нутритивного статуса.

В клинической практике для муколитической терапии используется 2–7%-ный гипертонический раствор натрия хлорида в качестве монотерапии и / или с 0,1%-ным натрия гиалуронатом. Применяется ингаляционно через небулайзер по 5 мл 2 раза в день, улучшает клиренс дыхательных путей и является базисной муколитической терапией с быстрым муколитическим эффектом. Также может применяться 2–3%-ный гипертонический раствор натрия хлорида, особенно у детей младшего возраста, пациентов старшего возраста и для назального душа [79].

Рекомендовано рассмотреть возможность длительного применения ингаляций дорназы альфа с муколитической целью у пациентов с ПЦД при увеличении ФВД на фоне данного препарата [23, 80–82].

Назначение ацетилцистеина показано пациентам с ПЦД только при использовании аминогликозидов с целью профилактики снижения слуха. Ацетилцистеин не рекомендован пациентам с ПЦД для применения с муколитической целью в связи с отсутствием доказательств эффективности [80–82].

Антибактериальная терапия

Наиболее частыми возбудителями при ПЦД являются нетипируемая *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (в т. ч. MRSA), *Pseudomonas*

Таблица 4
Генетическое тестирование в диагностике первичной цилиарной дискинезии (адаптировано из клинических рекомендаций Европейского респираторного общества [23])

Table 4
Genetic testing in primary ciliary dyskinesia diagnostics (adapted from European Respiratory Society guidelines [23])

1	Генетическое тестирование для подтверждения диагноза может быть выполнено у лиц с ПЦД, диагностированной другими способами (например, ВС ВМА, ТЭМ, ИФ), или у лиц с явными клиническими признаками ПЦД (типичные клинические данные, низкий уровень nNO) и при отсутствии других исследований, таких как ВС ВМА, ТЭМ, ИФ. Отрицательный генетический тест не исключает ПЦД
2	Генетическое тестирование также может быть выполнено для верификации диагноза и установления конкретной генетической формы у пациентов с явными клиническими признаками ПЦД и у которых при ВС ВМА, ТЭМ или ИФ не подтвержден диагноз, как это может быть в случае пациентов с генетическими вариантами <i>DNAH11</i> , <i>CCNO</i> , <i>MCIDAS</i> или <i>RSPH</i>
3	Генетическое тестирование и интерпретация результатов должны соответствовать национальным и международным рекомендациям [23, 27]
4	Анализ сегрегации аллелей в семье (особенно у обоих родителей) важен для подтверждения генотипа у пробандов (для различения гомозиготности и гемизиготности, а также сложной гетерозиготности и сложного аллеля)
5	Генетическое тестирование пациентов и их родственников может быть необходимо для генетического консультирования и планирования деторождения
В будущем генетическое тестирование может быть важным для лечения пациентов с учетом генотипа	

Примечание: ПЦД – первичная цилиарная дискинезия; ТЭМ – трансмиссионная электронная микроскопия; ИФ – иммунофлуоресценция (не рекомендована экспертами для применения в Российской Федерации); ВС ВМА – высокоскоростной видеомикроскопический анализ; nNO – назальный оксид азота.

aeruginosa. *P. aeruginosa* у детей встречается редко, однако с подросткового возраста значение этого патогена у больных ПЦД постепенно возрастает [83, 84].

Антибактериальную терапию (АБТ) при обострении хронического бронхолегочного процесса целесообразно проводить в соответствии с результатами микробиологического исследования респираторного образца. При их отсутствии эмпирически могут назначаться аминопенициллины, в т. ч. ингибитор-защищенные, цефалоспорины II–III поколения, доксициклин (взрослые и дети ≥ 8 лет), левофлоксацин (табл. 3, 4).

При нетяжелом обострении рекомендуется назначать пероральные АБП; при тяжелом обострении, неэффективности стартовой пероральной АБТ, наличии сопутствующих заболеваний / состояний, нарушающих всасывание в желудочно-кишечном тракте, целесообразна стартовая в/в АБТ. Длительность АБТ обычно составляет 2–3 нед.

АБТ проводится всем больным ПЦД с хронической инфекцией *P. aeruginosa*, независимо от наличия и выраженности симптомов. Режимы терапии в целом соответствуют таковым при МВ и БЭ, не связанных с МВ. Препаратами первой линии являются ингаля-

ционные АБП – колистиметат натрия, тобрамицин и др. При хронической бронхолегочной инфекции, ассоциированной с другими бактериальными возбудителями и частыми обострениями (≥ 3 раз в год), может быть рассмотрено назначение азитромицина в режиме субингибирующих концентраций. При первичном выявлении *P. aeruginosa* в респираторных образцах рекомендуется провести лечение, направленное на ее элиминацию. В качестве терапии первой линии назначаются ципрофлоксацин или антисинегнойный β-лактам с подтвержденной активностью *in vitro* ± аминогликозид курсом 14 дней с последующим применением ингаляционного АБП (колистиметат натрия, тобрамицин) в течение 4–12 нед. При первичном выявлении *Burkholderia cepacia* complex и MRSA эрадикация проводится при наличии симптомов и ухудшении течения заболевания. Выбор АБТ соответствует режимам, применяющимся для лечения обострений, вызванных данными возбудителями.

Рекомендации по АБТ обострений хронической бронхолегочной инфекции при ПЦД, режим дозирования и особенности применения системных АБП при обострении ПЦД, режим дозирования АБП при стабильном течении ПЦД приведены в табл. 5–7.

Таблица 5
Рекомендации по антибактериальной терапии обострений хронической бронхолегочной инфекции при первичной цилиарной дискинезии [27, 85–87]

Table 5
Recommendations for antibiotic therapy of exacerbations of chronic bronchopulmonary infection in primary ciliary dyskinesia [27, 85–87]

Возбудитель	Нетяжелое обострение (предпочтительно амбулаторное лечение)	Тяжелое обострение (лечение в стационаре)
Начальная эмпирическая терапия*	Амоксициллин, Амоксициллин + клавулановая кислота	Ампициллин, Амоксициллин + клавулановая кислота
	Цефуросим аксетил	Ампициллин + Сульбактам
	Доксициклин**	Цефотаксим

Начало. Продолжение табл. 5 см. на стр. 529–531

Продолжение табл. 5. Начало см. на стр. 528

	Левифлоксацин ^{***}	Цефтриаксон Цефтаролин Цефепим Левифлоксацин ^{***}
Этиотропная терапия		
<i>H. influenzae</i>		
Ампициллин-Ч	Амоксициллин	Ампициллин
Ампициллин-Р	Амоксициллин + клавулановая кислота	Амоксициллин + клавулановая кислота
	Доксициклин ^{**}	Ампициллин + Сульбактам
	Цефиксим	Цефотаксим
	Ципрофлоксацин ^{***}	Цефтриаксон
	Левифлоксацин ^{***}	Цефтаролин
		Ципрофлоксацин ^{***}
		Левифлоксацин ^{***}
<i>S. pneumoniae</i>		
Пенициллин-Ч	Амоксициллин	Ампициллин
	Азитромицин [†]	
	Кларитромицин [†]	
Пенициллин-Р	Амоксициллин (высокая доза)	Цефтаролин
	Линезолид	Цефотаксим
	Левифлоксацин ^{***}	Цефтриаксон
	Моксифлоксацин ^{***}	Линезолид
		Левифлоксацин ^{***}
		Моксифлоксацин ^{***}
<i>M. catarrhalis</i>		
	Амоксициллин + клавулановая кислота	Амоксициллин + клавулановая кислота
	Цефиксим	Ампициллин + Сульбактам
	Азитромицин	Цефотаксим
	Кларитромицин	Цефтриаксон
	Ципрофлоксацин ^{***}	Ципрофлоксацин ^{***}
	Левифлоксацин ^{***}	Левифлоксацин ^{***}
	Моксифлоксацин ^{***}	Моксифлоксацин ^{***}
<i>S. aureus</i>		
MSSA	Амоксициллин + клавулановая кислота	
	Клиндамицин	
	Цефалексин	
	Левифлоксацин ^{***}	
	Моксифлоксацин ^{***}	
	Цефуроксим аксетил	
MRSA	Линезолид	Оксациллин
	Котримоксазол	Цефазолин
		Линезолид
		Линезолид
		Цефтаролин
		Ванкомицин
		Телаванцин
<i>P. aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин ^{***}	Цефтазидим Цефепим Пиперациллин + Тазобактам

Продолжение табл. 5. Начало см. на стр. 528

		Меропенем Имипенем Дорипенем Биапенем Цефтазидим + Авибактам Цефталозан + Тазобактам ± Амикацин ^{##} Гентамицин ^{##} Тобрамицин ^{##} Фосфомицин Азтреонам Полимиксин В Колистиметат натрия
<i>Enterobacterales</i>	Цефиксим	Цефотаксим
БЛРС ⁻	Ципрофлоксацин ^{***} Левифлоксацин ^{***} Моксифлоксацин ^{***}	Цефтриаксон Цефепим Ципрофлоксацин ^{***} Левифлоксацин ^{***} Моксифлоксацин ^{***}
БЛРС ⁺	Эртапенем	±
Карбапенемаза ⁻		Меропенем Имипенем Дорипенем Цефтазидим + Авибактам Пиперациллин + Тазобактам ^{###} Цефепим + Сульбактам ^{###}
Карбапенемаза ⁺	Цефтазидим + Авибактам ± Азтреонам Тигециклин (высокая доза)	Цефтазидим + Авибактам ± Азтреонам Тигециклин (высокая доза) Полимиксин В ± фосфомицин Колистиметат натрия ± фосфомицин
<i>S. maltophilia</i>	Котримоксазол Тигециклин Миоциклин Левифлоксацин	Комбинация 2 из нижеперечисленных препаратов: • Котримоксазол • Тигециклин • Левифлоксацин • Цефтазидим + Авибактам
<i>Achromobacter spp.</i> [^]	Котримоксазол Колистиметат натрия (ингаляционно) Цефтазидим	Комбинация 2 или 3 из нижеперечисленных препаратов (не назначать > 1 β-лактама АБП): • Пиперациллин + тазобактам • Меропенем • Котримоксазол • Цефтазидим • Цефепим • Тигециклин • Полимиксин В • Колистиметат натрия
<i>B. ceracia complex</i>	Котримоксазол Доксициклин	Левифлоксацин Котримоксазол

Окончание табл. 5. Начало см. на стр. 528

	Миноциклин	Цефтазидим
	Цефтазидим	Меропенем
	Меропенем	Дорипенем
	Дорипенем	Цефтазидим + Авикабтам
	Цефтазидим + Авикабтам	

Примечание: БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра действия; MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*) – метициллин-резистентный золотистый стафилококк; MSSA (*Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus*) – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк; * – помимо клинической тяжести, выбор стартовой антибактериальной терапии определяется результатами культурального исследования респираторных образцов (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж и др.), локальными данными чувствительности ключевых возбудителей к антибактериальным препаратам и предшествующим ответом на антибактериальную терапию; необходима консультация клинического фармаколога, если в анамнезе имеется гиперчувствительность к антибактериальным препаратам или серьезные НЛР при назначении антибактериальных препаратов, а также высокий риск значимых лекарственных взаимодействий; ** – доксициклин применяется только у взрослых и детей ≥ 8 лет; необходимо учитывать, что в России повсеместно отмечается высокий уровень резистентности *S. pneumoniae* к доксициклину; *** – ципрофлоксацин разрешен детям ≥ 5 лет, левофлоксацин / моксифлоксацин – лицам ≥ 18 лет; † – назначаются только при известной чувствительности возбудителя; ‡ – убедительных доказательств преимуществ комбинированной антибактериальной терапии не получено. Комбинация назначается при недостаточной эффективности монотерапии, при выявлении поли- и панрезистентных изолятов *P. aeruginosa*; ‡‡ – только при выявлении *E. coli*; ^ – реальная эффективность и влияние на исходы различных режимов антибактериальной терапии при инфекциях, вызванных *Achromobacter* spp., не установлена.

Note: *, In addition to clinical severity, the choice of the initial antibiotic therapy is determined by the cultures of respiratory samples (sputum, bronchoalveolar lavage, etc.), local antibiotic susceptibility data for the key pathogens and the previous response to antibiotic therapy; a clinical pharmacologist should be consulted if there is a history of hypersensitivity to antibiotics or serious adverse drug reactions against antibiotics, as well as a high risk of significant drug interactions; **, Doxycycline is only used in adults and children ≥ 8 years of age; A high prevalence of *S. pneumoniae* resistance to doxycycline in Russia should be taken into account; ***, Ciprofloxacin is approved for children ≥ 5 years of age, levofloxacin/moxifloxacin for persons of 18 years of age and older; †, Prescribed only when sensitivity of the pathogen has been confirmed; ‡, Convincing evidence of the benefits of combined antibiotic therapy has not been found. The combination is prescribed if monotherapy is not effective enough or if poly- / pan-resistant isolates of *P. aeruginosa* are detected; ‡‡, Only if *E. coli* is detected; ^, The real effectiveness and impact on outcomes of various ABT regimens for infections caused by *Achromobacter* spp. has not been established.

Таблица 6
Режим дозирования и особенности применения системных антибактериальных препаратов при обострении первичной цилиарной дискинезии [87]

Table 6
Dosing regimen and use of systemic antibacterial drugs during exacerbation of primary ciliary dyskinesia [87]

Наименование АБП	Взрослые	Дети	Комментарии
Азтреонам	8 г в/в за 3–4 введения	> 9 мес. – 2 г (90–120 мг / кг), > 2 лет 150–200 мг / кг в/в за 3–4 введения	Противопоказан детям до 9 мес. ††
Азитромицин†	0,5 г внутрь 1 раз в день	10 мг / кг внутрь 1 раз в день	Таблетки 125 мг противопоказаны детям до 3 лет, суспензия для приема внутрь – детям до 6 мес.
Амикацин†	15–20 мг / кг в сутки в/в 1 раз в день [*]	15–20 мг / кг в сутки в/в 1 раз в день [*]	–
Амоксициллин†	1,5 г внутрь в 3 приема 3 г внутрь в 3 приема (высокая доза)	80–90 мг / кг внутрь в 2–3 приема	–
Амоксициллин + клавулановая кислота†	1,5 г внутрь в 3 приема или 0,875 г внутрь в 2 приема (расчет по амоксициллину) 3,6–4,8 г в/в за 3–4 введения	80–90 мг / кг внутрь в 2–3 приема (расчет по амоксициллину, высокая доза) 100 мг / кг в/в за 4 введения. Дозировка клавулановой кислоты ≤ 10 мг / кг в сутки. При превышении – добавить незащищенный амоксициллин	Суспензия для приема внутрь противопоказана детям до 3 мес., таблетки диспергируемые противопоказаны детям по 2 лет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, противопоказаны детям до 12 лет (масса тела < 40 кг)
Ампициллин†	8 г в/в, в/м в 4 введения	100–200 мг / кг в/в, в/м в 4 введения	–
Ампициллин + сульбактам†	4,5–9 г в/в, в/м за 3 введения	150–300 мг / кг в/в, в/м в 4 введения	–
Биапенем	1,2 г в/в за 2 введения	–	Противопоказан детям до 18 лет††
Ванкомицин†	15–20 мг / кг в/в за 2–4 введения ^{**}	40 мг / кг в/в за 2–4 введения	–
Гентамицин†	3–5 мг / кг в сутки в/в 1 раз в день [*]	3–5 мг / кг в сутки в/в 1 раз в день [*]	–
Доксициклин†	0,2 г внутрь в 2 приема (100 мг × 2 раз в сутки)	4 мг / кг внутрь в 2 приема	Противопоказан детям до 8 лет††
Дорипенем	1,5–3 г в/в за 3 введения (возможна продленная инфузия)	–	Противопоказан детям до 18 лет††
Имипенем + циластатин†	2–4 г (по имипенему) в/в за 3–4 введения	60–100 мг / кг (по имипенему) в/в за 4 введения	Противопоказан детям до 3 мес.
Кларитромицин†	1 г внутрь в 2 приема 0,5 г внутрь 1 раз в день (лекарственная форма с замедленным высвобождением)	15 мг / кг внутрь в 2 приема	Противопоказан детям до 6 мес. Таблетки противопоказаны детям до 12 лет††

Начало. Окончание табл. 6 см. на стр. 532

Окончание табл. 6. Начало см. на стр. 531

Клиндамицин†	1,8 г внутрь в 4 приема 1,8–2,7 г в/в за 3–4 введения	30–40 мг / кг внутрь в 3–4 приема или в/в за 3–4 введения	Раствора для в/в введения противопоказан детям < 3 лет; капсулы противопоказаны детям < 8 лет и массой тела < 25 кг)††
Колистиметат натрия	9 млн. МЕ в/в 1-я доза, далее – 9 млн МЕ за 2 введения	Дети массой тела ≤ 40 кг – 75 000–150 000 МЕ / кг в/в за 2 введения	Противопоказан детям до 6 лет††
Котримоксазол†	320 мг (по триметоприму) внутрь или в/в за 2 введения	6–10 мг / кг (по триметоприму) внутрь или в/в за 2 введения	Суспензия для приема внутрь противопоказана детям до 6 нед., таблетки и раствор для инфузий – детям по 3 лет††
Левифлоксацин†	1 г внутрь в 2 приема; 1 г в/в за 2 введения	–	Противопоказан детям до 18 лет††
Линезолид†	1,2 г внутрь в 2 приема или 1,2 г в/в за 2 введения	30 мг / кг в/в за 3 приема или 30 мг / кг в/в за 3 введения (дети до 12 лет)	У детей > 12 лет режим дозирования как у взрослых
Меропенем†	3–6 г в/в за 3 введения (возможна продленная инфузия)	60–120 мг / кг за 3 введения (возможна продленная инфузия)	Противопоказан детям до 3 мес.
Миноциклин	200 мг внутрь первая доза, далее 200 мг в 2 приема	4 мг / кг внутрь первая доза, далее 4 мг / кг в 2 приема	Противопоказан детям до 8 лет††
Моксифлоксацин†	0,4 г внутрь или в/в 1 раз в день	–	Противопоказан детям до 18 лет††
Оксациллин†	8–12 г в/в за 4 введения	150–200 мг / кг в/в за 4 введения	–
Пиперациллин + тазобактам	12 г / 1,5 г в/в за 3–4 введения (возможна продленная инфузия)	300 мг / 37,5 мг / кг в/в за 3–4 введения (возможна продленная инфузия)	Противопоказан детям до 2 лет††
Полмиксин В†	1,5–2,5 мг / кг за 2 введения	1,5–2,5 мг / кг за 2 введения (дети > 1 г), 1,5–4 мг / кг за 2 введения (дети ≤ 1 г)	–
Телаванцин†	10 мг / кг в/в 1 раз в день	–	Противопоказан детям до 18 лет††
Тигециклин†	100 мг 1 доза, далее 100 мг в/в за 2 введения†	8–11 лет 2,4 мг / кг в/в за 2 введения, ≥ 12 лет – как у взрослых	Противопоказан детям до 8 лет††
Тобрамицин†	3–5 мг / кг в сутки в/в 1 раз в день†	3–5 мг / кг в сутки в/в 1 раз в день†	–
Фосфомицин†	12–16 г в/в за 3–4 введения (возможна продленная инфузия)	200–400 мг / кг в/в за 3 введения (возможна продленная инфузия)	–
Цефазолин†	6 г в/в, в/м за 3 введения	100–150 мг / кг в/в, в/м за 3 введения	–
Цефалексин†	2 г внутрь в 4 приема	Дети >10 лет – 1–2 г внутрь в 4 приема; дети < 10 лет – 50–100 мг / кг внутрь в 4 приема	Капсулы 250 мг противопоказаны детям до 10 лет, таблетки 250 мг – противопоказаны детям до 7 лет††
Цефепим†	6,0 г в/в за 3 введения	100–150 мг / кг в/в за 3 введения	Противопоказан детям до 2 мес.
Цефепим + сульбактам†	4 г в/в за 2 введения	50–80 мг / кг в/в за 2 введения (расчет по цефепиму); сульбактам – ≤ 80 мг / кг в сутки	Противопоказан детям до 2 мес.
Цефотаксим†	3,0–8,0 г в/в, в/м за 3–4 введения***	100–150 мг / кг в/в, в/м в 3–4 введения	–
Цефтазидим†	6,0 г в/в, в/м за 3 введения	100–150 мг / кг в/в, в/м за 3 введения	–
Цефтазидим + авибактам†	7,8 г в/в, в/м за 3 введения	–	Противопоказан детям до 18 лет
Цефтаролина фосамил†	1,2 г в/в за 2 введения†	< 2 мес. 12 мг / кг, 2 мес. – 2 г. 16–20 мг / кг, старше 2 лет – 24 мг / кг в/в за 2 введения	–
Цефтолозан + тазобактам†	4,5–9 г в/в за 3 введения	90–120 мг / кг в/в за 3 введения	Противопоказан детям до 18 лет††
Цефтриаксон†	2,0–4,0 г в/в, в/м за 1–2 введения**	50–80 мг / кг в/в, в/м за 1–2 введения	–
Цефуроксим аксетил†	1 г внутрь в 2 приема	20–30 мг / кг внутрь в 2 приема	Суспензия для приема внутрь – противопоказана детям до 3 мес., таблетки – детям до 3 лет
Ципрофлоксацин†	1,5 г внутрь в 2–3 приема; 0,8–1,2 г в/в за 2–3 введения	40 мг / кг в/в за 2 приема†† 15–20 мг / кг в/в за 2–3 введения††	Противопоказан детям до 18 лет (назначение off label по показаниям), с МВ – до 5 лет††
Эртапенем†	1 г в/в или в/м 1 раз в день***	–	Противопоказан детям до 18 лет
Биапенем	300 мг × 2 раза, в тяжелых случаях 600 мг × 2 раза в сутки	–	–

Примечание: АБП – антибактериальный препарат; в/в – внутривенно; в/м – внутримышечно; МВ – муковисцидоз; * – с точки зрения соотношения польза / риск однократное введение всей суточной дозы является предпочтительным, но допустимо деление суточной дозы на 2–3 введения; ** – при минимальной подавляющей концентрации $\geq 1,5$ мкг / мл обосновано увеличение суточной дозы у взрослых до 3–4,5 г; *** – при выявлении пенициллин-резистентных *S. pneumoniae*, целесообразно назначать в дозе ≥ 6 г в сутки; # – при выявлении MRSA более эффективно увеличение дозы до 600 мг 3 раз в сутки; ## – при выявлении пенициллин-резистентных *S. pneumoniae* целесообразно назначать в дозе ≥ 4 г в сутки; ### – при тяжелых инфекциях целесообразно рассмотреть увеличение суточной дозы до 2 г (1 г каждые 12 ч); ^ – при тяжелых инфекциях, вызванных полирезистентными грамотрицательными возбудителями целесообразно увеличение дозы в 2 раза; † – препарат включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.19 № 2406-р (ред. от 23.12.21 № 3781-р)); †† – применение *off-label* – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и пациента в возрасте старше 15 лет.

Note: *, from the point of view of the benefit/risk ratio, a single administration of the entire daily dose is preferable, but dividing the daily dose into 2–3 injections is acceptable; **, with an minimum inhibitory concentration of 1.5 µg/ml and above, an increase in the daily dose in adults up to 3–4.5 g is justified; ***, when penicillin-resistant *S. pneumoniae* is detected, it is advisable to prescribe at least 6 g/day; #, when MRSA is detected, it is more effective to increase the dose to 600 mg 3 times/day; ##, when penicillin-resistant *S. pneumoniae* is detected, it is advisable to prescribe at least 4 g/day; ###, in severe infections, it is advisable to consider increasing the daily dose to 2 g (1 g every 12 hours); ^, in severe infections caused by multidrug resistant gram-negative pathogens, it is advisable to increase the dose by 2 times; †, The drug is included in the List of vital and essential drugs (Decree of the Government of the Russian Federation of October 12, 2019 No.2406-r, as amended of December 23, 2021 No.3781-r); ††, off-label use means use outside the indications listed in the instructions for use of the medicinal product. The decision to use the drug off-label is made by a medical commission with the permission of the Local Ethics Committee of the medical organization (if any). Off-label use is subject to the signed informed consent of the parents (legal representative) and the patient if he/she is more than 15 years old.

Таблица 7
Режим дозирования антибактериальных препаратов при первичной цилиарной дискинезии (стабильное течение заболевания)

Table 7
Antibiotic dosing regimen in primary ciliary dyskinesia (stable course of the disease)

Наименование АБП	Форма выпуска / путь введения	Режим дозирования
Гентамицин ^{†, *}	Раствор для в/в введения / через небулайзер	80 мг 2 раза в день (дети), 80–160 мг 2 раза в день (взрослые)
Тобрамицин [†]	Капсулы с порошком для ингаляций	112 мг 2 раза в день (взрослые и дети > 6 лет)
Тобрамицин [†]	Раствор для ингаляций / через небулайзер	300 мг 2 раза в день (взрослые и дети > 6 лет)
Колистиметат натрия [†]	Порошок для приготовления раствора для ингаляций / через небулайзер	1–2 млн ед. 2–3 раза в день (взрослые и дети > 6 лет)
Азтреонам ^{†, *}	Раствор для в/в введения / через небулайзер	75 мг 3 раза в день (взрослые и дети > 7 лет)

Примечание: АБП – антибактериальный препарат; в/в – внутривенно; * – по данному показанию антибактериальный препарат не зарегистрирован; † – препарат включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.19 № 2406-р, ред. от 23.12.21 № 3781-р).

Note: *, this indication is not approved for the antibiotic; †, The drug is included in the List of vital and essential drugs (Decree of the Government of the Russian Federation of October 12, 2019 No.2406-r, as amended of December 23, 2021 No.3781-r).

По данным многоцентровых исследований показано, что при длительной терапии макролидами достоверно снижается частота обострений по сравнению с плацебо и увеличивается время между обострениями. Наиболее эффективным оказался азитромицин [75, 88]. Для взрослых и детей с 7 лет рекомендуется доза 250 мг (масса тела < 40 кг) или 500 мг (масса тела ≥ 40 кг) 3 раза в неделю в течение 6 мес. или терапия азитромицином в дозе 250 мг в сутки в течение 12 мес. [75, 89, 90]. Оценка эффективности и безопасности терапии азитромицином осуществляется каждые 3 мес., данные о применении сроком > 12 мес. ограничены.

Не рекомендуется применение противовоспалительной терапии преднизолоном или глюкокортикостероидами (для ингаляционного применения) ввиду отсутствия эффективности [81, 82].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день можно заключить, что распространенность ПЦД значительно различается во всем мире, а в Российской Федерации она достоверно неизвестна, требуется тщательное изучение. Подходы к генетической диагностике ПЦД в мировой практике разработаны недостаточно,

а в Российской Федерации – отсутствуют. Разработка мультигенной панели позволит не только идентифицировать генетическую причину заболевания, но и определить варианты генов и их распространенность в российской популяции больных, а также одновременно провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, сопровождающимися БЭ. Разработка нового варианта клинических рекомендаций, содержащих современную актуальную информацию, позволит усовершенствовать диагностику и лечение ПЦД в Российской Федерации.

Список сокращений

АБП – антибактериальный препарат
АБТ – антибактериальная терапия
БЭ – бронхоэктазы
БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра действия
в/в – внутривенно
в/м – внутримышечно
ВС ВМА – высокоскоростной видеомикроскопический анализ
ИФ – иммунофлуоресценция
МВ – муковисцидоз
МТ – микротрубочки

ПЦД – первичная цилиарная дискинезия

ТЭМ – трансмиссионная электронная микроскопия

CBF (*Ciliary Beat Frequency*) – частота биения ресничек

CBP (*Ciliary Beat Pattern*) – паттерн биения ресничек

ERS (*European Respiratory Society*) – Европейское респираторное общество

MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*) – метициллин-резистентный золотистый стафилококк

MSSA (*Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus*) – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк

NO – оксид азота

nNO – назальный оксид азота

ОММ (*Online Mendelian Inheritance in Man*) – постоянно обновляемый каталог человеческих генов, генетических нарушений и признаков, в котором особое внимание уделяется взаимосвязи генов и фенотипов

ОММ (*Online Mendelian Inheritance in Man*) – постоянно обновляемый каталог человеческих генов, генетических нарушений и признаков, в котором особое внимание уделяется взаимосвязи генов и фенотипов

ОММ (*Online Mendelian Inheritance in Man*) – постоянно обновляемый каталог человеческих генов, генетических нарушений и признаков, в котором особое внимание уделяется взаимосвязи генов и фенотипов

ОММ (*Online Mendelian Inheritance in Man*) – постоянно обновляемый каталог человеческих генов, генетических нарушений и признаков, в котором особое внимание уделяется взаимосвязи генов и фенотипов

ОММ (*Online Mendelian Inheritance in Man*) – постоянно обновляемый каталог человеческих генов, генетических нарушений и признаков, в котором особое внимание уделяется взаимосвязи генов и фенотипов

ОММ (*Online Mendelian Inheritance in Man*) – постоянно обновляемый каталог человеческих генов, генетических нарушений и признаков, в котором особое внимание уделяется взаимосвязи генов и фенотипов

ОММ (*Online Mendelian Inheritance in Man*) – постоянно обновляемый каталог человеческих генов, генетических нарушений и признаков, в котором особое внимание уделяется взаимосвязи генов и фенотипов

ОММ (*Online Mendelian Inheritance in Man*) – постоянно обновляемый каталог человеческих генов, генетических нарушений и признаков, в котором особое внимание уделяется взаимосвязи генов и фенотипов

ОММ (*Online Mendelian Inheritance in Man*) – постоянно обновляемый каталог человеческих генов, генетических нарушений и признаков, в котором особое внимание уделяется взаимосвязи генов и фенотипов

ОММ (*Online Mendelian Inheritance in Man*) – постоянно обновляемый каталог человеческих генов, генетических нарушений и признаков, в котором особое внимание уделяется взаимосвязи генов и фенотипов

Литература / References

1. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы. *Медицинский совет*. 2021; (1): 276–285. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285. / Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L. [Primary ciliary dyskinesia: state of the problem and prospects]. *Meditsinskiy sovet*. 2021; (1): 276–285. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285 (in Russian).
2. Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019; 64 (5): 123–133. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133. / Bogorad A.E., D'yakova S.E., Mizernitskiy Yu.L. [Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to the diagnostics and treatment]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019; 64 (5): 123–133. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133 (in Russian).
3. Knowles M.R., Daniels L.A., Davis S.D. et al. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; 188 (8): 913–922. DOI: 10.1164/rccm.201301-0059CI.
4. Kuehni C.E., Lucas J.S. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. *Breathe (Sheff.)*. 2017; 13 (3): 166–178. DOI: 10.1183/20734735.008517.
5. Zariwala M.A., Knowles M.R., Leigh M.W., Leigh M.W. Primary ciliary dyskinesia. In: Adam M.P., Mirzaa G.M., Pagon R.A. et al., eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1122/>
6. Lucas J.S.A., Walker W.T., Kuehni C.E., Lazor R. Primary ciliary dyskinesia. In: Cordier J.F., ed. *Orphan Lung Diseases*. European Respiratory Society Monographs. 2011; 12: 201–218. DOI: 10.1183/1025448x.erm5410.
7. O'Callaghan C., Chetcuti P., Moya E. High prevalence of primary ciliary dyskinesia in a British Asian population. *Arch. Dis. Child*. 2010; 95 (1): 51–52. DOI: 10.1136/adc.2009.158493.
8. Kuehni C.E., Frischer T., Strippoli M.P. et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (6): 1248–1258. DOI: 10.1183/09031936.00001010.
9. Coren M.E., Meeks M., Morrison I. et al. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatr.* 2002; 91 (6): 667–669. DOI: 10.1080/080352502760069089.
10. Kuehni C.E., Goutaki M., Carroll M., Lucas J. Primary ciliary dyskinesia: the patients grow up. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (2): 297–300. DOI: 10.1183/13993003.01098-2016.
11. Selimzyanova L., Sereda E. Difficulties of primary ciliary dyskinesia diagnosis in children. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (Suppl. 57): 1236. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/P1236
12. Shah A., Shoemark A., MacNeill S.J. et al. A longitudinal study characterising a large adult primary ciliary dyskinesia population. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (2): 441–450. DOI: 10.1183/13993003.00209-2016.
13. Werner C., Onnebrink J.G., Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Cilia*. 2015; 4 (1): 2. DOI: 10.1186/s13630-014-0011-8.
14. Ibañez-Tallon I., Heintz N., Omran H. To beat or not to beat: roles of cilia in development and disease. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12 (Suppl. 1): R27–35. DOI: 10.1093/hmg/ddg061.
15. Kurkowiak M., Zietkiewicz E., Witt M. Recent advances in primary ciliary dyskinesia genetics. *J. Med. Genet.* 2015; 52 (1): 1–9. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-10275.
16. Shoemark A., Dixon M., Corrin B., Dewar A. Twenty-year review of quantitative transmission electron microscopy for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *J. Clin. Pathol.* 2012; 65 (3): 267–271. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200415.
17. Osinka A., Poprzeczko M., Zielinska M.M. et al. Ciliary proteins: filling the gaps. Recent advances in deciphering the protein composition of motile ciliary complexes. *Cells*. 2019; 8 (7): 730. DOI: 10.3390/cells8070730.
18. Брагина Е.Е., Сорокина Т.М., Арифалин Е.А., Курило Л.Ф. Генетически обусловленные формы патозооспермии: обзор литературы и результаты исследований. *Андрология и генитальная хирургия*. 2015; 16 (3): 29–39. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-16-3-29-39. / Bragina E.E., Sorokina T.M., Arifulin E.A., Kurilo L.F. [Genetically determined patozoospermia: literature review and research results]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2015; 16 (3): 29–39. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-16-3-29-39 (in Russian).
19. Vallet C., Escudier E., Roudot-Thoraval F. et al. Primary ciliary dyskinesia presentation in 60 children according to ciliary ultrastructure. *Eur. J. Pediatr.* 2013; 172 (8): 1053–1060. DOI: 10.1007/s00431-013-1996-5.
20. Olbrich H., Häffner K., Kispert A. et al. Mutations in DNAH5 cause primary ciliary dyskinesia and randomization of left–right asymmetry. *Nat. Genet.* 2002; 30 (2): 143–144. DOI: 10.1038/ng817.
21. Shoemark A., Pinto A.L., Patel M.P. et al. PCD Detect: enhancing ciliary features through image averaging and classification. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2020; 319 (6): L1048–1060. DOI: 10.1152/ajplung.00264.2020.
22. Брагина Е.Е., Арифалин Е.А., Сенченков Е.П. Генетически обусловленные и функциональные нарушения подвижности сперматозоидов человека. *Онтогенез*. 2016; 47 (5): 271–286. DOI: 10.7868/S0475145016050025. / Bragina E.E., Arifulin E.A., Senchenkov E.P. [Genetically regular and functional impairment of human spermatozoa motility]. *Ontogenez*. 2016; 47 (5): 271–286. DOI: 10.7868/S0475145016050025 (in Russian).
23. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
24. Kuehni C.E., Frischer T., Strippoli M.P. et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (6): 1248–1258. DOI: 10.1183/09031936.0000101023.
25. Mirra V., Werner C., Santamaria F. Primary ciliary dyskinesia: An update on clinical aspects, genetics, and future treatment strategies. *Front. Pediatr.* 2017; 5: 135. DOI: 10.3389/fped.2017.00135.
26. Lucas J.S., Leigh M.W. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: searching for a gold standard. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1418–1422. DOI: 10.1183/09031936.00175614.
27. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T. et al. Genetic disorders of mucociliary clearance consortium. diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51 (2): 115–132. DOI: 10.1002/ppul.23304.
28. Behan L., Dimitrov B.D., Kuehni C.E. et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (4): 1103–1112. DOI: 10.1183/13993003.01551-2015.
29. Nussbaumer M., Kieninger E., Tschanz S.A. et al. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: discrepancy according to different algorithms. *ERJ Open Res.* 2021; 7 (4): 00353-2021. DOI: 10.1183/23120541.00353-2021.
30. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д., ред. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М.: МНИИ педиатрии и детской хирургии; 2005. Вып. 5. / Mizernitskiy Yu.L., Tsaregorodtsev A.D., eds. [Pulmonology of childhood: problems and solutions]. Moscow: MNII pediatrii i detskoy khirurgii; 2005. Issue. 5.

31. Escudier E., Couprie M., Duriez B. et al. Computer-assisted analysis helps detect inner dynein arm abnormalities. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (9): 1257–1262. DOI: 10.1164/rccm.2111070.
32. Shoemark A., Boon M., Brochhausen C. et al. International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria). *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (4): 1900725. DOI: 10.1183/13993003.00725-2019.
33. Jackson C.L., Behan L., Collins S.A. et al. Accuracy of diagnostic testing in primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (3): 837–848. DOI: 10.1183/13993003.00749-2015.
34. Knowles M.R., Zariwala M., Leigh M. Primary ciliary dyskinesia. *Clin. Chest Med.* 2016; 37 (3): 449–461. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.008.
35. Papon J.F., Coste A., Roudot-Thoraval F. et al. A 20-year experience of electron microscopy in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (5): 1057–1063. DOI: 10.1183/09031936.00046209.
36. Wallmeier J., Frank D., Shoemark A. et al. De Novo mutations in FOXJ1 result in a motile ciliopathy with hydrocephalus and randomization of left/right body asymmetry. *Am. J. Hum. Genet.* 2019; 105 (5): 1030–1039. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.09.022.
37. Paff T., Loges N.T., Aprea I. et al. Mutations in PIH1D3 cause X-linked primary ciliary dyskinesia with outer and inner dynein arm defects. *Am. J. Hum. Genet.* 2017; 100 (1): 160–168. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.11.019.
38. Hannah W.B., DeBrosse S., Kinghorn B. et al. The expanding phenotype of OFD1-related disorders: Hemizygous loss-of-function variants in three patients with primary ciliary dyskinesia. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2019; 7 (9): e911. DOI: 10.1002/mgg3.911.
39. Stannard W., O'Callaghan C. Ciliary function and the role of cilia in clearance. *J. Aerosol Med.* 2006; 19 (1): 110–115. DOI: 10.1089/jam.2006.19.110.
40. Bustamante-Marin X.M., Shapiro A., Sears P.R. et al. Identification of genetic variants in CFAP221 as a cause of primary ciliary dyskinesia. *J. Hum. Genet.* 2020; 65 (2): 175–180. DOI: 10.1038/s10038-019-0686-1.
41. Fassad M.R., Shoemark A., le Borgne P. et al. C11orf70 mutations disrupting the intraflagellar transport-dependent assembly of multiple axonemal dyneins cause primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Hum. Genet.* 2018; 102 (5): 956–972. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.03.024.
42. Höben I.M., Hjejri R., Olbrich H. et al. Mutations in C11orf70 cause primary ciliary dyskinesia with randomization of left/right body asymmetry due to defects of outer and inner dynein arms. *Am. J. Hum. Genet.* 2018; 102 (5): 973–984. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.03.025.
43. Watson C.M., Crinnion L.A., Morgan J.E. et al. Robust diagnostic genetic testing using solution capture enrichment and a novel variant-filtering interface. *Hum. Mutat.* 2014; 35 (4): 434–441. DOI: 10.1002/humu.22490.
44. Fassad M.R., Shoemark A., Legendre M. et al. Mutations in outer dynein arm heavy chain DNAH9 cause motile cilia defects and situs inversus. *Am. J. Hum. Genet.* 2018; 103 (6): 984–994. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.10.016.
45. Loges N.T., Antony D., Maver A. et al. Recessive DNAH9 loss-of-function mutations cause laterality defects and subtle respiratory ciliary-beating defects. *Am. J. Hum. Genet.* 2018; 103 (6): 995–1008. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.10.020.
46. El Khouri E., Thomas L., Jeanson L. et al. Mutations in DNAJB13, encoding an HSP40 family member, cause primary ciliary dyskinesia and male infertility. *Am. J. Hum. Genet.* 2016; 99 (2): 489–500. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.06.022.
47. Olbrich H., Cremers C., Loges N.T. et al. Loss-of-function GAS8 mutations cause primary ciliary dyskinesia and disrupt the nexin-dynein regulatory complex. *Am. J. Hum. Genet.* 2015; 97 (4): 546–554. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.08.012.
48. Boon M., Wallmeier J., Ma L. et al. MCIDAS mutations result in a mucociliary clearance disorder with reduced generation of multiple motile cilia. *Nat. Commun.* 2014; 5: 4418. DOI: 10.1038/ncomms5418.
49. Hannah W.B., DeBrosse S., Kinghorn B. et al. The expanding phenotype of OFD1-related disorders: Hemizygous loss-of-function variants in three patients with primary ciliary dyskinesia. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2019; 7 (9): e911. DOI: 10.1002/mgg3.911.
50. Olcese C., Patel M.P., Shoemark A. et al. X-linked primary ciliary dyskinesia due to mutations in the cytoplasmic axonemal dynein assembly factor PIH1D3. *Nat. Commun.* 2017; 8: 14279. DOI: 10.1038/ncomms14279.
51. Cindrić S., Dougherty G.W., Olbrich H. et al. SPEF2- and HYDIN-mutant cilia lack the central pair-associated protein SPEF2, aiding primary ciliary dyskinesia diagnostics. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2020; 62 (3): 382–396. DOI: 10.1165/rcmb.2019-0086OC.
52. Liu C., Lv M., He X. et al. Homozygous mutations in SPEF2 induce multiple morphological abnormalities of the sperm flagella and male infertility. *J. Med. Genet.* 2020; 57 (1): 31–37. DOI: 10.1136/jmedgenet-2019-106011.
53. Liu W., Sha Y., Li Y. et al. Loss-of-function mutations in SPEF2 cause multiple morphological abnormalities of the sperm flagella (MMAF). *J. Med. Genet.* 2019; 56 (10): 678–684. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105952.
54. Sha Y., Liu W., Wei X. et al. Biallelic mutations in Sperm flagellum 2 cause human multiple morphological abnormalities of the sperm flagella (MMAF) phenotype. *Clin. Genet.* 2019; 96 (5): 385–393. DOI: 10.1111/cge.13602.
55. Edelbusch C., Cindrić S., Dougherty G.W. et al. Mutation of serine/threonine protein kinase 36 (STK36) causes primary ciliary dyskinesia with a central pair defect. *Hum. Mutat.* 2017; 38 (8): 964–969. DOI: 10.1002/humu.23261.
56. Wallmeier J., Shiratori H., Dougherty G.W. et al. TTC25 deficiency results in defects of the outer dynein arm docking machinery and primary ciliary dyskinesia with left-right body asymmetry randomization. *Am. J. Hum. Genet.* 2016; 99 (2): 460–469. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.06.014.
57. Leigh M.W., Ferkol T.W., Davis S.D. et al. Clinical features and associated likelihood of primary ciliary dyskinesia in children and adolescents. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (8): 1305–1313. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201511-748OC.
58. Ferkol T.W., Puffenberger E.G., Lie H. et al. Primary ciliary dyskinesia-causing mutations in amish and mennonite communities. *J. Pediatr.* 2013; 163 (2): 383–387. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.01.061.
59. Austin-Tse C., Halbritter J., Zariwala M.A. et al. Zebrafish ciliopathy screen plus human mutational analysis identifies C21orf59 and CCDC65 defects as causing primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 93 (4): 672–686. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.08.015.
60. Fedick A.M., Jalas C., Treff N.R. et al. Carrier frequencies of eleven mutations in eight genes associated with primary ciliary dyskinesia in the Ashkenazi Jewish population. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2015; 3 (2): 137–142. DOI: 10.1002/mgg3.124.
61. Morimoto K., Hijikata M., Zariwala M.A. et al. Recurring large deletion in DRC1 (CCDC164) identified as causing primary ciliary dyskinesia in two Asian patients. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2019; 7 (8): e838. DOI: 10.1002/mgg3.838.
62. Mazor M., Alkrinawi S., Chalifa-Caspi V. et al. Primary ciliary dyskinesia caused by homozygous mutation in DNALI1, encoding dynein light chain 1. *Am. J. Hum. Genet.* 2011; 88 (5): 599–607. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.03.018.
63. Castleman V.H., Romio L., Chodhari R. et al. Mutations in radial spoke head protein genes RSPH9 and RSPH4A cause primary ciliary dyskinesia with central-microtubular-pair abnormalities. *Am. J. Hum. Genet.* 2009; 84 (2): 197–209. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.01.011.
64. Onoufriadis A., Paff T., Antony D. et al. Splice-site mutations in the axonemal outer dynein arm docking complex gene CCDC114 cause primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 92 (1): 88–98. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.11.002.
65. Olbrich H., Schmidts M., Werner C. et al. Recessive HYDIN mutations cause primary ciliary dyskinesia without randomization of left-right body asymmetry. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 91 (4): 672–684. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.08.016.
66. Casey J.P., McGettigan P.A., Healy F. et al. Unexpected genetic heterogeneity for primary ciliary dyskinesia in the Irish Traveller population. *Eur. J. Hum. Genet.* 2015; 23 (2): 210–217. DOI: 10.1038/ejhg.2014.79.
67. Zariwala M.A., Gee H.Y., Kurkowiak M. et al. ZMYND10 is mutated in primary ciliary dyskinesia and interacts with LRRC6. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 93 (2): 336–345. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.06.007.
68. Panizzi J.R., Becker-Heck A., Castleman V.H. et al. CCDC103 mutations cause primary ciliary dyskinesia by disrupting assembly

- of ciliary dynein arms. *Nat. Genet.* 2012; 44 (6): 714–719. DOI: 10.1038/ng.2277.
69. Shoemark A., Moya E., Hirst R.A. et al. High prevalence of CCDC103 p.His154Pro mutation causing primary ciliary dyskinesia disrupts protein oligomerisation and is associated with normal diagnostic investigations. *Thorax.* 2018; 73 (2): 157–166. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-209999.
 70. Daniels M.L., Leigh M.W., Davis S.D. et al. Founder mutation in RSPH4A identified in patients of Hispanic descent with primary ciliary dyskinesia. *Hum. Mutat.* 2013; 34 (10): 1352–1356. DOI: 10.1002/humu.22371.
 71. Zietkiewicz E., Bukowy-Bieryllo Z., Rabiasz A. et al. CFAP300: Mutations in slavic patients with primary ciliary dyskinesia and a role in ciliary dynein arms trafficking. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2019; 61 (4): 440–449. DOI: 10.1165/rcmb.2018-0260OC.
 72. LUMC Mutalyzer. Name Checker. Available at: <https://mutalyzer.nl/name-checker>
 73. Антибиотики и антимикробная терапия. Рекомендации МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (2021). Доступно на: <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/> Antibiotics and antimicrobial therapy. [IACMAC recommendations “Determination of sensitivity to antimicrobial drugs (2021)”. Available at: <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/> (in Russian).
 74. Козлов Р.С., Сухорукова М.В. Эйдельштейн М.В. и др. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: клинические рекомендации. М.; 2015. Доступно на: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2015.pdf> / Kozlov R.S., Sukhorukova M.V. Eydel'shteyn M.V. et al. [Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs: clinical guidelines]. Moscow; 2015. Available at: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2015.pdf>
 75. Kobbernagel H.E., Buchvald F.F., Haarman E.G. et al. Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILLA): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 493–505. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30058-8.
 76. Hill A.T., Pasteur M., Cornford C. et al. Primary care summary of the British Thoracic Society Guideline on the management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20 (2): 135–140. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00007.
 77. Quon B.S., Goss C.H., Ramsey B.W. Inhaled antibiotics for lower airway infections. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (3): 425–434. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201311-395FR.
 78. Brodt A.M., Stovold E., Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (2): 382–393. DOI: 10.1183/09031936.00018414.
 79. Paff T., Daniels J.M., Weersink E.J. et al. A randomised controlled trial on the effect of inhaled hypertonic saline on quality of life in primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (2): 1601770. DOI: 10.1183/13993003.01770-2016.
 80. Barbato A., Frischer T., Kuehni C.E. et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (6): 1264–1276. DOI: 10.1183/09031936.00176608.
 81. Alanin M.C. Bacteriology and treatment of infections in the upper and lower airways in patients with primary ciliary dyskinesia: addressing the paranasal sinuses. *Dan. Med. J.* 2017; 64 (5): B5361. Available at: <http://ugeskriftet.dk/dmj/B5361>
 82. Raidt J., Brillault J., Brinkmann F. et al. [Management of primary ciliary dyskinesia]. *Pneumologie.* 2020; 74 (11): 750–765. DOI: 10.1055/a-1235-1520 (in German).
 83. Marthin J.K., Lucas J.S., Boon M. et al. International BEAT-PCD consensus statement for infection prevention and control for primary ciliary dyskinesia in collaboration with ERN-LUNG PCD Core Network and patient representatives. *ERJ Open Res.* 2021; 7 (3): 00301-2021. DOI: 10.1183/23120541.00301-2021.
 84. Cohen-Cymberek M., Weigert N., Gileles-Hillel A. et al. Clinical impact of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in patients with primary ciliary dyskinesia. *Respir. Med.* 2017; 131: 241–246. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.08.028.
 85. Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T. British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax.* 2010; 65 (Suppl. 1): i1–58. DOI: 10.1136/thx.2010.136119.
 86. Brodt A.M., Stovold E., Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (2): 382–393. DOI: 10.1183/09031936.00018414.
 87. Министерство здравоохранения РФ. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. 2021–2023. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2/ Ministry of Health of the Russian Federation. [Cystic fibrosis (cystic fibrosis): Clinical guidelines. 2021 – 2023]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2
 88. Bergström S.E., Das S. Primary ciliary dyskinesia (immotile-cilia syndrome). 2021. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/primary-ciliary-dyskinesia-immotile-cilia-syndrome>
 89. Altenburg J., de Graaff C.S., Stienstra Y. et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA.* 2013; 309 (12): 1251–1259. DOI: 10.1001/jama.2013.1937.
 90. Li W., Qin Z., Gao J. et al. Azithromycin or erythromycin? Macrolides for non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults: a systematic review and adjusted indirect treatment comparison. *Chron. Respir. Dis.* 2018; 16: 1–9. DOI: 10.1177/1479972318790269.

Поступила 21.01.22

Принята к печати: 20.06.22

Received: January 21, 2022

Accepted for publication: June 20, 2022

Информация об авторах / Author Information

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; руководитель Центра муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution “Academician N.P.Bochkov Medical Genetic Research Center”; Head of the Cystic Fibrosis Center, State budgetary healthcare institution Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Ministry of Health of the Moscow Region; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., академик Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Института

клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; Author ID: 194984; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; Author ID: 194984; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Мизерницкий Юрий Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких

Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтишева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 488-44-73; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0669-2453>)

Yuri L. Mizernitskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, The Research Clinical Institute of Pediatricians named after Academician Yuri Veltishev of Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 488-44-73; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0669-2453>)

Поляков Александр Владимирович — д. б. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий лабораторией ДНК-диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 612-98-46; e-mail: polyakov@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>)

Alexander V. Polyakov, Doctor of Biology, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the DNA Diagnostics Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution “Academician N.P.Bochkov Medical Genetic Research Center”; tel.: (499) 612-98-46; e-mail: polyakov@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>)

Чернуха Марина Юрьевна — д. м. н., заведующая лабораторией молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: chernukha@gamaleya.org (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>)

Marina Y. Chernukha, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Molecular Epidemiology of Nosocomial Infections The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: chernukha@gamaleya.org (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>)

Кондратенко Ольга Владимировна — д. м. н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, врач-бактериолог Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-91-00; e-mail: o.v.kondratenko@samsmu.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7750-9468>)

Olga V. Kondratenko, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, bacteriologist, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (846) 374-91-00; e-mail: o.v.kondratenko@samsmu.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7750-9468>)

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, президент Союза педиатров России; заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 400-47-33; e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>)

Leyla S. Namazova-Baranova, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, President of the Union of Pediatricians of Russia; Head of Faculty Pediatrics Department, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation; Head of Pediatrics and Child Health Research Institute of the “Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Education and Science of Russia; Chief Pediatric Specialist in Preventive Medicine, Healthcare Ministry of Russia; Vice-President of the Global Pediatric Pulmonological Alliance; tel.: (499) 400-47-33; e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>)

Вишнева Елена Александровна — д. м. н. заместитель руководителя по науке Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического фа-

культета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: vishneva.e@yandex.ru (SPIN: 1109-2810; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>)

Elena A. Vishneva, Doctor of Medicine, Deputy Director for Science, Pediatrics and Child Health Research Institute of the “Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Education and Science of Russia; Professor, Faculty Pediatrics Department, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: vishneva.e@yandex.ru (SPIN: 1109-2810; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>)

Селимзянова Лилия Робертовна — к. м. н. доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф.Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 400-47-33; e-mail: lilyisr@mail.ru (SPIN: 5508-1689; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>)

Liliya R. Selimzyanova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Clinical Institute of Children’s Health named after N.F.Filatov, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Leading Researcher, Pediatrics and Child Health Research Institute of the “Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Education and Science of Russia; Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 400-47-33; e-mail: lilyisr@mail.ru (SPIN: 5508-1689; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>)

Симонова Ольга Игоревна — д. м. н., врач-педиатр, профессор Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), заведующая пульмонологическим отделением Федерального государственного автономного учреждения «Национальный исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 967-14-20; e-mail: oisimonova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>)

Olga I. Simonova, Doctor of Medicine, Pediatrician, Professor, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Head of the Pulmonology Department, Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health”, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 967-14-20; e-mail: oisimonova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>)

Гембицкая Татьяна Евгеньевна — д. м. н., профессор, руководитель отдела терапевтической пульмонологии Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-25; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>)

Tatyana E. Gembitskaya, Doctor of Medicine, Professor, Lead of Department of Therapeutic Pulmonology, Scientific Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-66-25; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>)

Брагина Елизавета Ефимовна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики нарушений репродукции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова», старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации; тел.:

(495) 939-53-59; e-mail: bragor@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>)

Elizaveta E. Bragina, Doctor of Biology, Leading Researcher, Laboratory of genetics of reproductive disorders, Federal State Budgetary Scientific Institution "Academician N.P.Bochkov Medical Genetic Research Center", Senior Researcher, Department of Electron Microscopy, The A.N.Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University; tel.: (495) 939-53-59; e-mail: bragor@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>)

Рачина Светлана Александровна — д. м. н., профессор Российской академии наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 782-30-84; e-mail: rachina_s_a@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3329-7846>)

Svetlana A. Rachina, Doctor of Medicine, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy No.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); tel.: (499) 782-30-84; e-mail: rachina_s_a@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3329-7846>)

Малахов Александр Борисович — д. м. н., профессор кафедры детских болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (985) 970-73-11; e-mail: alexis4591m@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>)

Aleksandr B. Malakhov, Doctor of Medicine, Professor at Department of Pediatric Diseases, 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.: (985) 970-73-11; e-mail: alexis4591m@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>)

Поляков Дмитрий Петрович — к. м. н., доцент кафедры оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образова-

ния Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий детским оториноларингологическим отделением, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (499) 968-69-12; e-mail: polyakovdp@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>)

Dmitry P. Polyakov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Pediatric Otorhinolaryngology Department, Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution "The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia"; tel.: (499) 968-69-12; e-mail: polyakovdp@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>)

Одинаева Нуринисо Джумаевна — д. м. н., профессор, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» тел.: (499) 237-02-23; e-mail: nig05@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>)

Nuriniso D. Odinaeva, Doctor of Medicine, Professor, Director, State budgetary healthcare institution Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Ministry of Health of the Moscow Region; tel.: (499) 237-02-23; e-mail: nig05@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>)

Кутев Сергей Иванович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова», главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Ассоциации медицинских генетиков; тел.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Kutsev Sergey Ivanovich, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Budgetary Scientific Institution "Academician N.P.Bochkov Medical Genetic Research Center", Chief external expert in Medical Genetics of the Ministry of Health of Russia, President, Association of Medical Geneticists; tel.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Участие авторов

Кондратьева Елена Ивановна — концепция и дизайн клинических рекомендаций и статьи, написание текста, координация работы авторской группы
Авдеев Сергей Николаевич — концепция исследования клинических рекомендаций и статьи, утверждение окончательного варианта статьи
Мизерницкий Юрий Леонидович — подготовка раздела по диагностике и терапии первичной цилиарной дискинезии у детей

Поляков Александр Владимирович — подготовка раздела по генетике
Чернуха Марина Юрьевна — подготовка раздела по микробиологической диагностике

Кондратенко Ольга Владимировна — подготовка раздела по микробиологической диагностике

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна — подготовка раздела по течению первичной цилиарной дискинезии в детском возрасте, утверждение окончательного варианта статьи

Вишнева Елена Александровна — анализ и интерпретация полученных данных при анализе литературных источников

Селимзянова Лилия Робертовна — подготовка раздела по эпидемиологии, клинике, написанию текста, ответственность за целостность всех частей статьи

Симонова Ольга Игоревна — подготовка раздела по кинезитерапии

Гембицкая Татьяна Евгеньевна — подготовка раздела по течению первичной цилиарной дискинезии у взрослых

Брагина Елизавета Ефимовна — подготовка раздела по электронной микроскопии

Рачина Светлана Александровна — подготовка раздела по антибактериальной терапии взрослых с ПЦД

Малахов Александр Борисович — анализ и интерпретация полученных данных при анализе литературных источников

Поляков Дмитрий Петрович — подготовка раздела по патологии ЛОР-органов и органа слуха

Одинаева Нуринисо Джумаевна — подготовка статьи, редактирование текста

Кутев Сергей Иванович — подготовка раздела по генетике, утверждение окончательного варианта статьи

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

Authors Contribution

Elena I. Kondratyeva — concept and design of clinical guidelines and the article, writing the text, coordinating the work of the authors

Sergey N. Avdeev — the concept of the study of clinical recommendations and the article, approval of the final version of the article

Yuri L. Mizernitskiy — preparation of the section on the diagnosis and treatment of primary ciliary dyskinesia in children

Alexander V. Polyakov — preparation of the section on genetics

Marina Yu. Chernukha — preparation of the section on microbiological diagnostics

Olga V. Kondratenko — preparation of the section on microbiological diagnostics

Leyla S. Namazova-Baranova — preparation of the section on the course of primary ciliary dyskinesia in childhood, approval of the final version of the article

Elena A. Vishneva — analysis and interpretation of the data obtained in the analysis of literature

Liliya R. Selimzyanova — preparation of the section on epidemiology, clinical practice, writing the text, responsibility for the integrity of all parts of the article

Olga I. Simonova — preparation of the section on kinesitherapy

Tatyana E. Gembitskaya — preparation of the section on the course of primary ciliary dyskinesia in adults

Elizaveta E. Bragina — preparation of the section on electron microscopy

Svetlana A. Rachina — preparation of the section on antibiotic therapy for adults with PCD

Alexander B. Malakhov — analysis and interpretation of the data obtained in the analysis of the literature

Dmitry P. Polyakov — preparation of the section on the pathology of the ENT organs and the organ of hearing

Nuriniso D. Odinaeva — article preparation, text editing

Sergey I. Kutsev — preparation of the section on genetics, approval of the final version of 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, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Постковидный бронхообструктивный синдром в практике врача-терапевта и пульмонолога: широкомасштабное исследование

И.В.Лещенко¹⁻³ ✉, Н.А.Эсаулова^{1,3}

- ¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- ² Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, 22-го Партсъезда, 50
- ³ Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

Резюме

По данным литературы, о взаимосвязи *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2* (SARS-CoV-2) и бронхообструктивного синдрома (БОС) в постковидном периоде однозначного вывода сделать невозможно. **Целью** исследования являлось определение оптимальных подходов к лечению на основании комплексной оценки клинических, лабораторных и функциональных показателей с учетом факторов риска развития БОС. **Материалы и методы.** Обследованы лица ($n = 10\,456$), перенесшие *COroNaVirus Disease-19* (COVID-19), 7 459 из которых были рандомизированы на 2 группы пациентов со впервые диагностированным БОС. Пациентам 1-й группы ($n = 3\,245$) был назначен беклометазон (БДП) / формотерол (ФОРМ) в режиме поддерживающей и облегчающей терапии (*Maintenance And Reliever Therapy* – MART), 2-й ($n = 4\,252$) – суспензия будесонида (БУД) и раствор сальбутамола (САЛ). Оценивались тяжесть перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ), атопия и частота острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в анамнезе, определялись спирометрические показатели, количество эозинофилов в периферической крови, частота применения больными лекарственных препаратов «по потребности» и нежелательные явления. Контроль над бронхиальной астмой (БА) осуществлялся при помощи опросника по контролю над БА – *Asthma Control Questionnaire-5* (ACQ-5). **Результаты.** У пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме (73,3 %), симптомы БОС диагностированы на 8–24-й неделе, у больных после НКИ средней тяжести и тяжелого течения (54,9 %) – на 4-й неделе. В 71,8 % случаев диагностирован вирус-индуцированный (ВИ) БОС. У 13 % больных с БОС в постковидном периоде установлен диагноз БА. **Заключение.** Выявлено, что при средней тяжести и тяжелом течении НКИ у больных с атопией и частыми ОРВИ в анамнезе частота развития БОС достоверно выше. При лечении ВИ БОС отмечено преимущество терапии фиксированной комбинацией БДП / ФОРМ в форме экстрамелкодисперсного дозированного аэрозольного ингалятора в режиме MART по сравнению с таковой при назначении небулизированной суспензии БУД + раствор САЛ.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный период, бронхообструктивный синдром, факторы риска, лечение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование исследования спонсорами отсутствовало.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено на заседании Локального этического комитета Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”» (Екатеринбург).

Благодарность. Авторы выражают благодарность администрации и сотрудникам пульмонологической службы Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”» за содействие, помощь и поддержку в проведении данного научного исследования.

Для цитирования: Лещенко И.В., Эсаулова Н.А. Постковидный бронхообструктивный синдром в практике врача-терапевта и пульмонолога: широкомасштабное исследование. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 539–547. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-539-547

Postcovid bronchoobstructive syndrome in the practice of a general practitioner and a pulmonologist: a large-scale study

Igor V. Leshchenko¹⁻³ ✉, Natalya A. Esaulova^{1,3}

- ¹ Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia
- ² Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – A Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia
- ³ “Novaya bol'nitsa” Clinical Association Limited Liability Companies: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

Abstract

It is hard to make a conclusion about relationship between Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and Bronchoobstructive Syndrome (BOS) in the postcovid period based on the literature. **The aim.** To determine the optimal treatment approaches by conducting a comprehensive assessment of clinical, laboratory and functional parameters, taking into account the risk factors for the development of BOS. **Methods.** 10,456 patients with Coronavirus Disease-19 (COVID-19) were examined, and 7,459 patients were randomized into 2 groups with a newly diagnosed BOS. Group 1 ($n = 3,245$) was prescribed beclomethasone/formoterol (BDP/FORM) as Maintenance And Reliever Therapy (MART). Group 2 ($n = 4,252$) was prescribed budesonide suspension (BUD) and salbutamol solution (SAL). The study assessed severity of COVID-19, presence of

atopy and frequency of acute respiratory viral infections (SARS) in the medical history, spirometric parameters, blood eosinophils, Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5) score, use of pro re nata medications, and adverse events. **Results.** Patients who had mild COVID-19 were diagnosed with BOS at weeks 8 – 24 (73.3%), while patients with moderate or severe COVID-19 were diagnosed at week 4 (54.9%). Virus-induced BOS (VI BOS) was diagnosed in 71.8% of the cases. 13% of the patients with BOS in postcovid period were diagnosed with asthma. **Conclusion.** The incidence of BOS is significantly higher in patients with atopy and history of frequent SARS who had moderate or severe COVID-19. A fixed combination of extrafine BDP/FORM as MART was superior to nebulized BUD + SALM in the treatment of VI BOS.

Key words: COVID-19, postcovid period, bronchoobstructive syndrome, risk factors, treatment.

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

Funding. There was no sponsor funding for the study.

Ethical review. The study was approved at a meeting of the local ethical committee “Novaya bol'nitsa” Clinical Association Limited Liability Companies (Ekaterinburg)

Acknowledgment. The authors express their gratitude to the administration and staff of the pulmonological service of the “Novaya bol'nitsa” Clinical Association Limited Liability Companies for their assistance, aid and support in conducting this scientific study.

For citation: Leshchenko I.V., Esaulova N.A. Postcovid bronchoobstructive syndrome in practice of general practitioner and pulmonologist: large-scale study. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 539–547 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-539-547

Известно, что респираторные вирусы могут быть причиной как дебюта бронхиальной астмы (БА), так и ее обострения [1–7]. Вирусы гриппа А и В, респираторно-синцитиальный вирус, парагрипп и аденовирус, метапневмовирус, риновирус, коронавирусы нередко являются виновниками бронхообструктивного синдрома (БОС) и БА [1, 2, 8]. Кроме того, БОС у детей и взрослых на фоне респираторных вирусных инфекций впоследствии связан с повышенным риском развития БА [1, 7]. В настоящее время достигнут значительный прогресс в понимании роли вирусных инфекций в развитии БА. Вирусные инфекции, вызванные респираторными вирусами (рино-, метапневмо- и респираторно-синцитиальный вирусы, вирус гриппа и парагриппа), относятся к наиболее частым провоцирующим факторам БОС. По данным одного из популяционных исследований показано, что наличие в анамнезе перенесенных в раннем детстве бронхолитов или крупа, связанных с вирусной инфекцией, служит предиктором повышенной бронхиальной гиперреактивности и атопии впоследствии [1, 8]. Предполагается, что на ранних этапах развития БА взаимосвязь между атопией и вирусной инфекцией нижних дыхательных путей может иметь решающее значение, что подтверждается по данным исследований, а ассоциация между вирусным заболеванием дыхательных путей и последующей БА зависит от сопутствующего атопического заболевания [9]. Респираторная вирусная инфекция, в т. ч. коронавирусы и грипп, считаются одними из основных факторов, способных вызывать обструкцию дыхательных путей. Они рассматривались в качестве как триггеров обострения БА, так и этиологических факторов, формирующих БА у предрасположенных к ней людей. По данным эпидемиологических исследований, 75–80 % обострений БА связаны с острыми респираторными вирусными инфекциями. В 89 % случаев вирусная инфекция при БА вызывает обострение последней [6, 9, 10]. Однако в отношении взаимосвязи *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) и БОС в постковидном периоде в литературе существуют разногласия и однозначного вывода сделать пока не представляется возможным [10, 11]. Также на сегодняшний день весьма актуальным остается вопрос о терапевтических подходах ко впервые диагностированному вирус-индуцированному (ВИ) БОС

у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКИ).

Целью исследования явилось определение оптимальных подходов к лечению на основании комплексной оценки клинических, лабораторных и функциональных показателей, а также с учетом имеющихся факторов риска развития БОС.

Задачами исследования являлись следующие:

- установление частоты развития ВИ БОС на основании оценки тяжести течения острой фазы *COronaVirus Disease-2019* (COVID-19) с учетом анамнестических факторов риска;
- разработка оптимальной терапии ВИ БОС с учетом анамнестических сведений о наличии атопии, тяжести перенесенной НКИ, спирометрических данных и показателей уровня эозинофилов в периферической крови;
- проведение сравнительной клинической и функциональной оценки эффективности терапии ВИ БОС ингаляционными глюкокортикостероидами (ГКС) в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами с небулизированным ГКС и короткодействующим β_2 -агонистом.

Материалы и методы

Исследование, одобренное на заседании Локального этического комитета, проводилось на базе центра респираторной реабилитации Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”» в период с июля 2020 г. по декабрь 2021 г. Каждый больной подписывал информированное согласие.

Критерии включения:

- взрослые пациенты, перенесшие НКИ различной степени тяжести, через 2–4 нед. после окончания лечения по поводу COVID-19, вне зависимости от объема поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК), характерных для COVID-19.

Критерии исключения:

- наличие хронических респираторных заболеваний в анамнезе и на момент осмотра;
- декомпенсация имеющихся хронических заболеваний;
- несогласие пациента на участие в исследовании.

Исследование состояло из 3 последовательных лечебных этапов:

- 1-й продолжался 2 нед.;
- 2-й – 4 нед.;
- 3-й – 8–24 нед.

Общая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании, представлена на рис. 1.

О наличии БОС судили на основании жалоб и объективных данных. Оценивались наличие атопии и частота острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в анамнезе, а также тяжесть течения острой фазы COVID-19.

За время наблюдения обследованы лица ($n = 10\,456$: $6\,259$ (59,8 %) – женщины; средний возраст – $48,1 \pm 7,6$ года), перенесшие COVID-19. Впервые выявленный БОС зарегистрирован у $7\,506$ (71,8 %) пациентов; в связи с отказом участвовать в исследовании выбыли 9 участников. Все остальные участники подписали добровольное информированное согласие. Изучались анамнестические сведения о тяжести перенесенной COVID-19, атопии и ОРВИ. При обследовании определялись спирометрические показатели, количество эозинофилов в периферической крови, применялся опросник по контролю над бронхиальной астмой

(*Asthma Control Questionnaire-5* – АСQ-5), оценивалась частота применения больными назначаемых лекарственных препаратов.

На 1-м этапе в исследование включены пациенты с БОС ($n = 7\,497$), рандомизированные методом конвертов на 2 группы. У них проводилась ингаляционная терапия следующими препаратами:

- 1-я группа ($n = 3\,245$) – фиксированная комбинация беклометазон (БДП) / формотерол (ФОРМ) в форме экстрамелкодисперсного (ЭМД) дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) 100 / 6 мкг 2 дозы 2 раза в сутки в режиме «по потребности» (поддерживающая и облегчающая терапия (*Maintenance And Reliever Therapy* – MART));
- 2-я группа ($n = 4\,252$) – небулизированная суспензия будесонида (БУД) 0,5 мг 3 раза в сутки и раствор салбутамола (САЛ) 2,5 мг 3 раза в сутки.

Выбор терапии определялся эквивалентной респираторной фракцией суспензии БУД и ЭМД БДП / ФОРМ [7].

В табл. 1 дана характеристика больных 1-й и 2-й групп 1-го лечебного этапа с учетом тяжести перенесенного COVID-19 и количества эозинофилов в периферической крови.

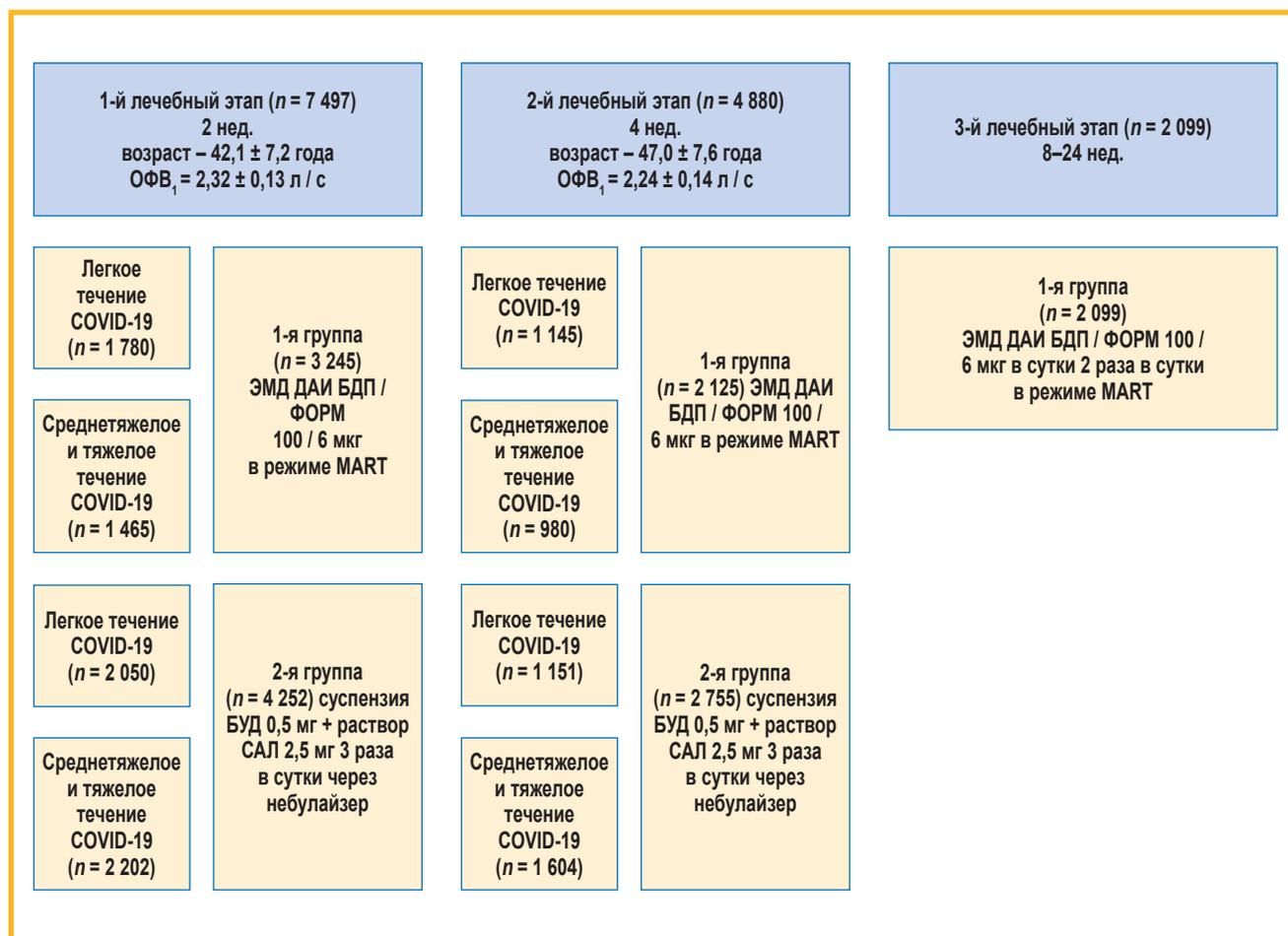


Рис. 1. Характеристика больных, сроки наблюдения и объем лечения ($M \pm m$)

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; COVID-19 – *COronaVirus Disease-19*; ЭМД ДАИ – экстрамелкодисперсный дозированный аэрозольный ингалятор; БДП – беклометазона дипропионат; ФОРМ – формотерол; MART (*Maintenance And Reliever Therapy*) – поддерживающая и облегчающая терапия; БУД – будесонид; САЛ – салбутамола.

Figure 1. Characteristics of patients, duration of observation and volume of treatment ($M \pm m$)

Таблица 1

Характеристика больных 1-й и 2-й групп первого лечебного этапа с учетом тяжести перенесенного COVID-19 и количества эозинофилов в периферической крови

Table 1

Characteristics of patients of the 1st and 2nd groups at the first treatment stage, taking into account the severity of COVID-19 and the peripheral eosinophil blood count

1-я группа (n = 3 245)		2-я группа (n = 4 252)	
ЭМД ДАИ БДП / ФОРМ 100 / 6 мкг в режиме MART		Суспензия БУД 0,5 мг 3 раза в день + раствор САЛ 2,5 мг 3 раза в день через небулайзер	
подгруппа 1.1 (n = 1 780)	подгруппа 1.2 (n = 1 465)	подгруппа 2.1 (n = 2 050)	подгруппа 2.2 (n = 2 202)
Количество эозинофилов в периферической крови, кл. / мкл			
< 150	> 150	< 150	> 150
Степень тяжести течения COVID-19, наличие / отсутствие патологии по данным КТ ОГК			
Легкое, без патологии	Среднее и тяжелое, с патологией	Легкое, без патологии	Среднее и тяжелое, с патологией

Примечание: ЭМД ДАИ – экстремелкодисперсный дозированный аэрозольный ингалятор; БДП – беклометазона дипропионат, ФОРМ – формотерол; MART (Maintenance And Reliever Therapy) – поддерживающая и облегчающая терапия; БУД – будесонид; САЛ – сальбутамол; КТ – компьютерная томография; ОГК – органы грудной клетки.

Таблица 2

Число выбывших из исследования пациентов; n (%)

Table 2

Number of patients who dropped out of the study; n (%)

Причина выбытия из исследования	1-й лечебный этап		2-й лечебный этап	
	n = 7 497		n = 4 880	
	2-я неделя		4-я неделя	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
	n = 3 245	n = 4 252	n = 2 125	n = 2 755
Полный регресс БОС	1 100 (33,9)	712 (16,8)	1 402 (66,0)	278 (10,1)
Отказ без указания причины	18	19	10	5
Отказ в связи с неудобством использования устройства доставки	2	764	162	924
Всего	1 120 (34,5)	1 497 (35,2)	1 674 (78,8)	1 107 (40,2)

Примечание: БОС – бронхообструктивный синдром.

В табл. 2 представлено число выбывших из исследования пациентов на 1-м и 2-м этапах наблюдения с указанием причин.

Всего за время наблюдения из исследования выбыли 5 398 пациентов (см. рис. 1); на 2-м лечебном этапе под наблюдением оставались 4 880 пациентов.

У 2 617 (35 %) пациентов к концу 1-го лечебного периода симптомы БОС полностью регрессировали, причем данная тенденция наблюдалась преимущественно у лиц 1-й группы. Из дальнейшего наблюдения были исключены также лица, которые по своему желанию отказались продолжать участие в исследовании.

К окончанию 2-го лечебного этапа выбыл 2 781 (57 %) пациент в связи с отказом от терапии небулизированными препаратами.

На 3-м этапе исследования продолжилось лечение ЭМД ДАИ БУД / ФОРМ (n = 2 099). Таким образом, у 64,6 % из них БОС регрессировал через 4–24 нед.; у больных 1-й группы (ЭМД ДАИ БДП / ФОРМ) БОС полностью купировался в 46 % случаев, у пациентов 2-й группы (небулизированные БУД + САЛ) – в 18,3 % случаев.

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью прикладных программ Excel-2019. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение величины, m – средняя ошибка средней арифметической. Достоверность различий средних значений между 2 выборками определялась по t -критерию Стьюдента для нормального распределения, различия считались достоверными для $p < 0,05$. С учетом наличия 4 групп сравнения использовалась поправка Бонферрони.

Результаты

Установлено, что факторами риска БОС, диагностированного впервые, является наличие атопии, частых ОРВИ в анамнезе и тяжелого течения острой фазы COVID-19.

На частоту развития БОС в постковидном периоде оказал влияние и уровень эозинофилов периферической крови, в большей степени – при тяжелом течении COVID-19. Среди 7 497 пациентов на фоне лечения БОС на 3-м лечебном этапе (8 нед. наблюдения)

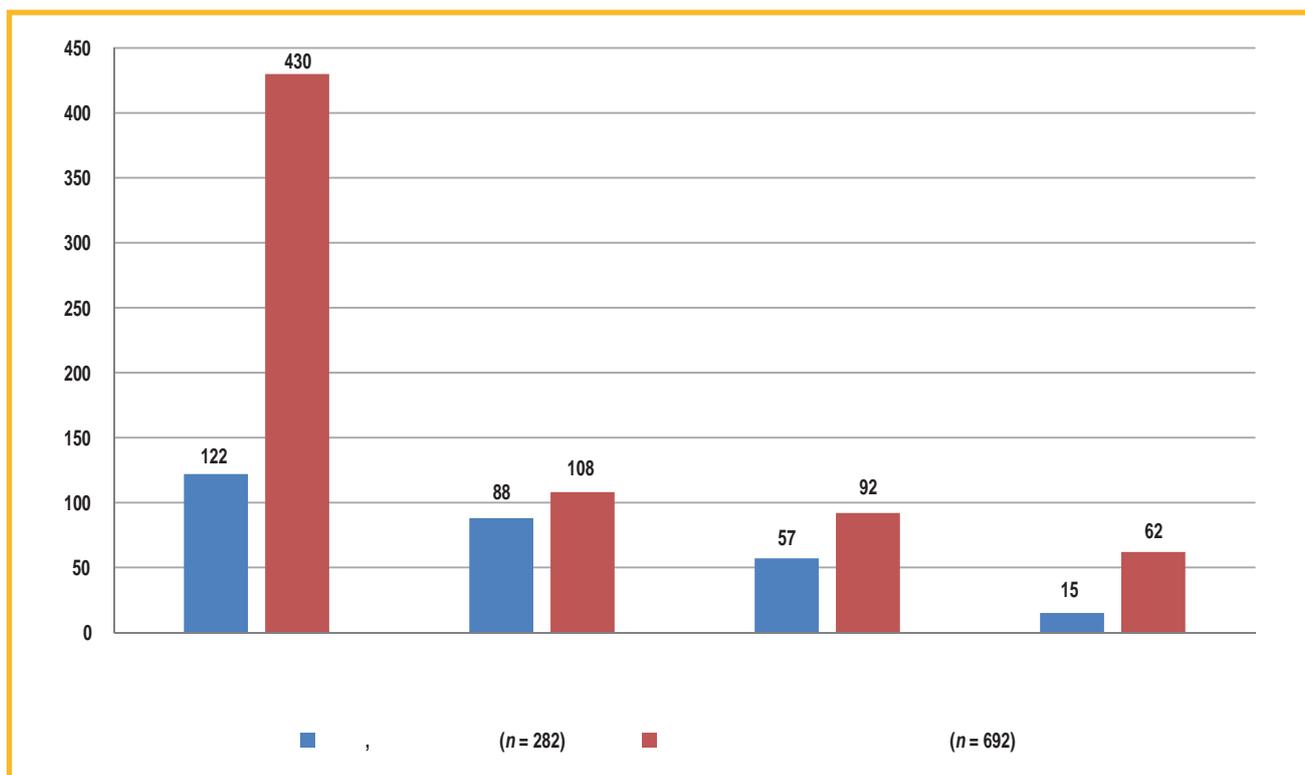


Рис. 2. Распределение больных, перенесших COVID-19 различной степени тяжести, с диагностированной бронхиальной астмой в постковидном периоде в зависимости от данных анамнеза об атопии и частоте острой респираторной вирусной инфекции ($n = 974$)
Примечание: ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; НКИ – новая коронавирусная инфекция.

Figure 2. Distribution of patients who underwent COVID-19 of varying severity, with diagnosed bronchial asthma in the post-COVID period, depending on the history of atopy and the frequency of acute respiratory viral infection ($n = 974$)

у 974 (13 %) пациентов впервые диагностирована БА. Распределение больных, перенесших НКИ различной тяжести, с диагностированной БА в постковидном периоде в зависимости от анамнестических данных об атопии и частоты ОРВИ, отображено на рис. 2.

Установлено, что в 3,5 раза чаще БА впервые диагностирована у больных с анамнестическими сведениями об атопии после COVID-19 среднего и тяжелого течения. Частота ОРВИ в анамнезе не влияла на развитие БА у больных в постковидном периоде.

Сроки развития ВИ БОС в зависимости от тяжести перенесенной COVID-19 показаны на рис. 3.

При анализе сроков развития ВИ БОС выявлена следующая закономерность: у значительного числа (73,3 %) пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме, симптомы БОС развивались на 8–24-й неделе. В то же время БОС диагностирован у 54,9 % больных после средней тяжести и тяжелого течения COVID-19 на 4-й неделе. Через 2 нед. после COVID-19 частота развития ВИ БОС не зависела от тяжести заболевания.

На основании клинических рекомендаций «Бронхиальная астма» (2021) назначена терапия бронхолитическими препаратами и ингаляционными ГКС [12].

Эффективность лечения в изучаемых группах больных оценивалась по частоте применения «по потребности» БДП / ФОРМ в 1-й группе и САЛ – во 2-й. Частота неотложных ингаляций через 2 нед. 1-го этапа лечения и через 4 нед. 2-го этапа показана в табл. 3.

По результатам анализа выявлено достоверно меньшее количество ингаляций БДП / ФОРМ «по

потребности» по сравнению с САЛ через 2 и 4 нед. лечения.

Одним из основных показателей эффективности назначенного лечения явились данные спирометрии. Сравнительная характеристика изменений спирометрических показателей в исследуемых группах больных в динамике представлена в табл. 4.

Достоверных различий между лечебными группами в течение 4 нед. наблюдения не выявлено. Показатель форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в 1-й и 2-й группах больных в течение лечения составлял $> 80\%$ ^{долж.}, а соотношение показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и ФЖЕЛ $> 0,7$. Для получения достоверных данных об улучшении легочной функции необходим длительный период наблюдения за пациентами.

На 2-м лечебном этапе выявлена следующая закономерность: через 8 нед. лечения ЭМД ДАИ в 1-й группе достоверно увеличился ОФВ₁ по сравнению с таковым в начале терапии (увеличение на 20,2 %); наблюдалось также увеличение ОФВ₁ на 12,0 % на фоне лечения ЭМД ДАИ по сравнению с таковым на фоне терапии БУД + САЛ.

Дополнительно эффективность терапии БОС оценивалась в группах с учетом исходного количества эозинофилов в периферической крови и с помощью опросника ACQ-5 (табл. 5).

Достоверный регресс БОС установлен уже через 2 нед. при исходном уровне эозинофилов ≥ 150 кл / мл в 1-й группе больных на фоне терапии ЭМД ДАИ

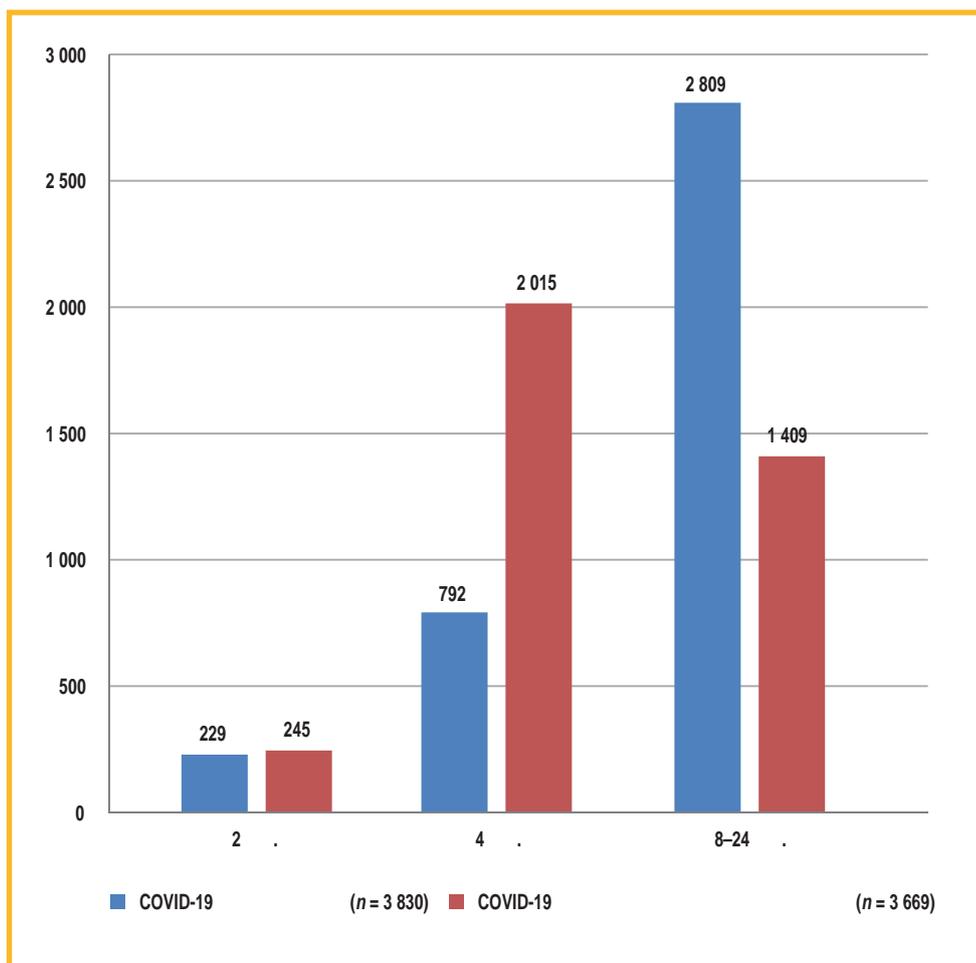


Рис. 3. Сроки развития впервые выявленного бронхообструктивного синдрома после перенесенной COVID-19 в зависимости от тяжести течения ($n = 7\,499$)

Figure 3. Time of development of newly diagnosed broncho-obstructive syndrome after COVID-19, depending on severity of the latter ($n = 7\,499$)

Таблица 3
Суточная потребность в ингаляциях по потребности у больных 1-й и 2-й групп на 1-м и 2-м лечебных этапах ($M \pm m$)

Table 3
Daily need for pro re nata inhalations in patients of the 1st and 2nd groups at the 1st and 2nd treatment stages ($M \pm m$)

Количество ингаляций «по требованию»	1-я группа	2-я группа	Достоверность различия между группами, p^*
	$n = 3\,245$	$n = 4\,252$	
	ЭМД ДАИ БДП / ФОРМ 100 / 6 мкг в режиме MART	суспензия БУД 0,5 мг 3 раза в день + раствор САЛ 2,5 мг 3 раза в день через небулайзер	
В течение 1 суток при первичном обращении	$2,83 \pm 0,32$	$2,92 \pm 0,33$	$> 0,05$
Через 2 нед. лечения	$1,43 \pm 0,26$	$2,53 \pm 0,24$	$< 0,05$
Через 8 нед. лечения	$0,62 \pm 0,29$	$1,1 \pm 0,15$	$< 0,05$
p	$< 0,05$	$< 0,05$	–

Примечание: ЭМД ДАИ – экстремелкодисперсный дозированный аэрозольный ингалятор; БДП – беклометазона дипропионат; ФОРМ – формотерол; MART (Maintenance And Reliever Therapy) – поддерживающая и облегчающая терапия; БУД – будесонид; САЛ – сальбутамол; * – достоверность различий ($p < 0,05$).

Note: *, $p < 0.05$, significant differences.

БДП / ФОРМ по сравнению с таковым у пациентов 2-й группы на фоне небулизированной терапии суспензией БУД + раствор САЛ, с дальнейшим регрессом БОС через 4 нед.

Целесообразным представлялась оценка частоты развития нежелательных явлений в сравниваемых

группах с учетом продолжающегося лечения в течение 24 нед. Достоверных различий между 1-й и 2-й группами больных через 2 и 24 нед. лечения не зарегистрировано. Общее количество нежелательных явлений составило 42 у пациентов 1-й группы и 49 – 2-й, что достоверно незначимо.

Таблица 4

Сравнительная характеристика изменений спирометрических показателей у пациентов исследуемых групп в динамике на 2-м лечебном этапе ($M \pm m$)

Table 4

Comparison of changes in spirometric parameters in the study groups during the 2nd treatment stage ($M \pm m$)

Показатель	Срок лечения	1-я группа	2-я группа
		n = 3 245	n = 4 252
		ЭМД ДАИ БДП / ФОРМ 100 / 6 мкг в режиме MART	суспензия БУД 0,5 мг 3 раза в день + раствор САЛ 2,5 мг 3 раза в день через небулайзер
ОФВ ₁ , л	Начало лечения	2,32 ± 0,22	2,24 ± 0,24
	Через 2 нед.	2,41 ± 0,22	2,38 ± 0,22
	Через 4 нед.	2,59 ± 0,22	2,42 ± 0,21
	Через 8 нед.	2,79 ± 0,19*	2,49 ± 0,21**
ФЖЕЛ, л	Начало лечения	2,75 ± 0,62	2,61 ± 0,60
	Через 2 нед.	2,81 ± 0,63	2,76 ± 0,62
	Через 4 нед.	2,81 ± 0,62	2,78 ± 0,61
	Через 8 нед.	2,80 ± 0,68	2,78 ± 0,55

Примечание: ЭМД ДАИ – экстремелкодисперсный дозированный аэрозольный ингалятор; БДП – беклометазона дипропионат; ФОРМ – формотерол; MART (*Maintenance And Reliever Therapy*) – поддерживающая и облегчающая терапия; БУД – будесонид; САЛ – сальбутамол; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; достоверные различия показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у пациентов: * – $p < 0,05$ – 1-й группы между началом лечения и через 8 нед.; ** – $p < 0,05$ – для 1-й и 2-й групп через 8 нед.

Note: significant differences in forced expiratory volume in 1st second in patients: *, $p < 0.05$ – group 1 between the start of treatment and after 8 weeks; **, $p < 0.05$ for 1st and 2nd groups after 8 weeks.

Таблица 5

Эффективность лечения вирус-индуцированного бронхообструктивного синдрома через 4 нед.; баллы ($M \pm m$)

Table 5

The effectiveness of treatment of virus-induced broncho-obstructive syndrome after 4 weeks; points ($M \pm m$)

Показатель ACQ-5 на различных сроках лечения, баллы	1-я группа (n = 3 254)		2-я группа (n = 4 252)		p
	ЭМД ДАИ БДП / ФОРМ		суспензия БУД + раствор САЛ через небулайзер		
	подгруппа 1.1	подгруппа 1.2	подгруппа 2.1	подгруппа 2.2	
	количество эозинофилов в периферической крови, кл / мкл				
	< 150	≥ 150	< 150	≥ 150	
При первичном обращении	1,50 ± 0,11	1,50 ± 0,18	1,40 ± 0,12	1,50 ± 0,12	
Через 2 нед.	1,00 ± 0,12	0,90 ± 0,13	1,20 ± 0,13	1,40 ± 0,10	$p_{1.2-2.1} < 0,05$
					$p_{1.2-2.2} < 0,05$
Через 4 нед.	0,40 ± 0,13	0,30 ± 0,14	1,90 ± 0,15	1,70 ± 0,14	$p_{2.1-2.2} < 0,05$
					$p_{1.2-2.2} < 0,05$
					$p_{1.1-2.1} < 0,05$
					$p_{1.2-2.2} < 0,05$
					$p_{1.1-2.2} < 0,05$

Примечание: ACQ-5 (*Asthma Control Questionnaire-5*) – опросник по контролю над бронхиальной астмой; ЭМД ДАИ – экстремелкодисперсный дозированный аэрозольный ингалятор; БДП – беклометазона дипропионат; ФОРМ – формотерол; БУД – будесонид; САЛ – сальбутамол; p – достоверная разница между подгруппами.

Note: p, significant difference between the subgroups.

Обсуждение

В период пандемии НКИ для пульмонологов и терапевтов актуальным становится вопрос о респираторных нарушениях у лиц, перенесших COVID-19 и, в частности, развития БОС, а также, возможно, БА у пациентов, перенесших НКИ. Целью исследования явилась оценка клинических, лабораторных и функциональных показателей, факторов риска развития БОС после перенесенной НКИ, а также выбора эффективной и безопасной терапии. БОС впервые диаг-

ностирован у 71,8 % больных в течение от 2 до 8 нед. после перенесенного COVID-19. Установлена зависимость развития БОС в постковидном периоде между наличием атопии и частыми ОРВИ в анамнезе до перенесенной COVID-19, числом эозинофилов периферической крови и тяжестью течения острой фазы COVID-19. При тяжелом течении COVID-19 частота развития БОС достоверно выше таковой при легком течении. Согласно литературным данным, у 47,1 % респондентов наблюдается БОС в течение 4–32 нед. после перенесенного COVID-19 [10, 11]. Согласно

руководству *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* по постковидному синдрому, примерно у каждого 5-го пациента с положительным результатом на SARS-CoV-2 сохранялись респираторные симптомы и когнитивные расстройства, которые продолжались ≥ 5 нед., а у каждого 10-го — ≥ 12 нед. [11]. Чаще всего пациенты предъявляют жалобы на длительный кашель, одышку, чувство стеснения в груди, когнитивные дисфункции и крайнюю усталость. В публикациях подчеркивается рост заболеваемости «новыми» болезнями у пациентов, перенесших COVID-19 [11].

У 974 (13 %) пациентов с впервые выявленным БОС в постковидном периоде впервые установлен диагноз БА. По литературным данным, основным патогенетическим механизмом обструктивного поражения ранее интактных нижних дыхательных путей при ОРВИ у взрослых является развитие бронхиальной гиперреактивности на фоне повреждения эпителия, повышения чувствительности кашлевых рецепторов трахеобронхиального дерева [13–15]. Имеются результаты некоторых проспективных исследований о том, что бронхолит, вызываемый вирусными инфекциями, является самым существенным фактором риска развития БА у детей и взрослых [13, 16, 17]. Риск максимален при отягощенном аллергологическом семейном анамнезе и генетической предрасположенности к БА [1, 17]. Подчеркивается, что вирусы могут провоцировать формирование БА и в отсутствие атопии [7, 12–14].

В практической деятельности врача-терапевта и пульмонолога нередко возникают трудности в выборе лекарственной терапии ВИ БОС, который определяется как универсальный синдром и возникает при наиболее распространенных хронических обструктивных заболеваниях (БА и хроническая обструктивная болезнь легких — ХОБЛ). Таким образом, можно предположить, что синдром, являющийся типичным для таких заболеваний, как БА и ХОБЛ, требует стандартного подхода при назначении терапии в соответствии с клиническими рекомендациями [7, 12, 15, 18]. С учетом имеющихся рекомендаций по терапии БОС, пациентам с БОС в качестве симптоматического и патогенетического лечения показаны бронхолитические препараты и ингаляционные ГКС [9–11, 19]. При выборе терапии важно учитывать характеристики молекулы и средства доставки — респираторная фракция, легочная депозиция, противовоспалительная активность и т. д. Также имеет значение приверженность пациента терапии [7, 18–20]. Всемирной организацией здравоохранения комплаенс определяется как степень соответствия поведения пациента в отношении применения лекарства, выполнения рекомендаций по питанию или изменению образа жизни, назначениям и указаниям врача и предполагает, что именно комплаентность пациента может повлиять на эффективность терапии в большей степени, чем повышение эффективности специфических лекарственных препаратов [15, 20, 21]. На фоне проводимой терапии имеет значение и оценка профиля безопасности назначаемого лечебного средства. В настоящем исследовании выбор терапии определялся имеющейся доказательной

базой и эквивалентной респираторной фракцией применяемых в группах препаратов — небулизированные БУД + САЛ и ЭМД ДАИ БДП / ФОРМ [7, 12, 18–22]. По данным проведенного анализа показано, что эффективность терапии первые 2 нед. существенно не различалась в группах сравнения, тогда как на 4–6-й неделе лечения отмечалось достоверно значимое улучшение в 1-й группе (ЭМД ДАИ БДП / ФОРМ) — достоверно снизилось количество ингаляций «по потребности» и регрессировали клинические симптомы по данным опросника АСQ-5. Данный факт был связан с противовоспалительным эффектом фиксированной комбинации ЭМД ДАИ БДП / ФОРМ, режимом дозирования и приверженностью пациентов терапии [7, 12, 19–22]. БОС регрессировал через 4–8 нед. наблюдения у 64,6 % больных, из них у больных 1-й группы (ЭМД ДАИ БДП / ФОРМ) БОС купирован в 46 % случаев, 2-й группы (небулизированные БУД + САЛ) — в 18,3 % случаев. Достоверных различий по спирометрическим показателям в течение 4 нед. между пациентами 1-й и 2-й групп не зарегистрировано. Через 8 нед. отмечено достоверное увеличение ОФВ₁ у больных 1-й группы на фоне лечения ЭМД ДАИ БДП / ФОРМ. Для получения достоверных результатов по улучшению легочной функции необходим более длительный период наблюдения [7, 18]. При анализе безопасности применения терапии достоверных различий характера и частоты нежелательных явлений в течение 24-недельного наблюдения между группами больных не установлено.

Заключение

Течение постковидного периода часто сопровождается развитием БОС, при лечении которого требуется назначение ингаляционной терапии ГКС и бронхолитическими препаратами. Факторами риска развития БОС у больных в постковидном периоде являются уровень эозинофилов в периферической крови, а также анамнестические сведения о частых ОРВИ / острых респираторных заболеваниях и атопии после средне-тяжелой и тяжелой НКИ. Преимущество эффективности фиксированной комбинации ЭМД ДАИ БДП / ФОРМ в режиме MART по сравнению с таковой при назначении небулизированной суспензии БУД + САЛ (раствор) заключалось в следующем:

- более ранние сроки купирования БОС;
- более ранние сроки снижения числа ингаляций «по потребности»;
- приверженность пациентов терапии «гибкого дозирования»;
- сопоставимая безопасность по сравнению с группой небулайзерной терапии.

Литература / References

1. Woodruff P., Bhakta N., Fahy J. Asthma: Pathogenesis and phenotypes. In: Broaddus V.C., Robert J., Ernst J.D. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 6th Edn. Elsevier; 2016: 713–730. e7. DOI: 10.1016/B978-1-4557-3383-5.00041-5.

2. Atmar R.L., Guy E., Guntupalli K.K. et al. Respiratory tract viral infections in inner-city asthmatic adults. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158 (22): 2453–2459. DOI: 10.1001/archinte.158.22.2453.
3. Cheung D.S., Ehlenbach S.J., Kitchens R.T. et al. Cutting edge: CD49d+ neutrophils induce CpepsilonRI expression on lung dendritic cells in a mouse model of postviral asthma. *J. Immunol.* 2010; 185 (9): 4983–4987. DOI: 10.4049/jimmunol.1002456.
4. Stephens R., Randolph D.A., Huang G. et al. Antigen-nonspecific recruitment of Th2 cells to the lung as a mechanism for viral infection-induced allergic asthma. *J. Immunol.* 2002; 169 (10): 5458–5467. DOI: 10.4049/jimmunol.169.10.5458.
5. Cheung D.S., Ehlenbach S.J., Kitchens T. et al. Development of atopy by severe paramyxoviral infection in a mouse model. *Ann. Allergy Asthma. Immunol.* 2010; 105 (6): 437–443.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2010.09.010.
6. Johnston N.W., Johnston S.L., Duncan J.M. et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115 (1): 132–138. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.09.025.
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2021. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
8. Bui R.H., Molinaro G.A., Kettering J.D. et al. Virus-specific IgE and IgG4 antibodies in serum of children infected with respiratory syncytial virus. *J. Pediatr.* 1987; 110 (1): 87–90. DOI: 10.1016/S0022-3476(87)80295-0.
9. Oliver B.G., Robinson P., Peters M., Black J. Viral infections and asthma: an inflammatory interface? *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1666–1681. DOI: 10.1183/09031936.00047714.
10. Richardson S, Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020; 323 (20): 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
11. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (2): 129. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X.
12. Министерство здравоохранения РФ. Бронхиальная астма: Клинические рекомендации. 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2/ / Ministry of Health of the Russian Federation. [Bronchial asthma: Clinical guidelines]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2/ (in Russian).
13. Teichtahl H., Buckmaster N., Pertnikovs E. The incidence of respiratory tract infection in adults requiring hospitalization for asthma. *Chest* 1997; 112 (3): 591–596. DOI: 10.1378/chest.112.3.591.
14. Kusel M.M., de Klerk N.H., Kebadze T. et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (5): 1105–1110. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.12.669.
15. Martorano L.M., Grayson M.H. Respiratory viral infections and atopic development: From possible mechanisms to advances in treatment. *Eur. J. Immunol.* 2018; 48 (3): 407–414. DOI: 10.1002/eji.201747052.
16. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. 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.
17. Nicholson K.G., Kent J., Ireland D.C. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ.* 1993; 307 (6910): 982–986. DOI: 10.1136/bmj.307.6910.982.
18. Karakioulaki M., Papakonstantinou E., Goulas A., Stolz D. The role of atopy in COPD and asthma. *Front. Med.* 2021; 8: 674742. DOI: 10.3389/fmed.2021.674742.
19. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология.* 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93. / Arkhipov V.V., Grigor'eva E.V., Gavrishina E.V. [Control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multi-center observational study]. *Pul'monologiya.* 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93 (in Russian).
20. Hakim A., Usmani O.S. Structure of the lower respiratory tract. In: Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier; 2014. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.00215-4.
21. Cramer J.A., Roy A., Burrell A. et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health,* 2008; 11 (1): 44–47. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.
22. Bisgaard, H., O'Callaghan, C., Smaldone, G.C. Drug Delivery to the Lung. 1st Edn. CRC Press; 1999. DOI: 10.1201/b14022.

Поступила: 24.04.22

Принята к печати 20.06.22

Received: April 24, 2022

Accepted for publication: June 20, 2022

Информация об авторах / Author Information

Лещенко Игорь Викторович – д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Igor V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology – A Branch of National Medical Research

Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Scientific Director of the Clinic, “Novaya bol'nitsa” Clinical Association Limited Liability Companies; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Эсаулова Наталья Александровна – к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая пульмонологическим отделением клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: esanat1@yandex.ru **Natalya A. Esaulova**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Pulmonology Department, “Novaya bol'nitsa” Clinical Association Limited Liability Companies; tel.: (343) 242-48-42; e-mail: esanat1@yandex.ru

Участие авторов

Лещенко И.В. – научное руководство, написание текста, обсуждение и редактирование текста рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи (40 %)

Эсаулова Н.А. – идея, обзор материала по теме статьи, набор материала, подготовка базы данных, статистическая обработка базы данных, написание текста рукописи (60 %)

Оба автора прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Leshchenko I.V. – scientific supervision, writing the text of the manuscript, discussion and editing of the text of the manuscript, final approval for publication of the manuscript (40%)

Esaulova N.A. – idea, review of material for the article, collection of the material, preparation of the database, statistical processing of the database, writing the text of the manuscript (60%)

Both authors read and approved the final version prior to publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

Результаты открытого наблюдательного многоцентрового исследования эффективности и переносимости леводропропилина в сравнении со стандартной противокашлевой терапией (реальная практика) при лечении больных COVID-19

А.А.Зайцев^{1,2} ✉, Е.В.Болотова³, А.В.Дудникова³, Л.В.Шульженко^{3,4}, А.А.Визель⁵, Н.Э.Костина⁶, Н.Г.Недашковская⁷

- ¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации: 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., 3
- ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств» Министерства науки и высшего образования: 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 11
- ³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, 4
- ⁴ 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
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49
- ⁶ Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1»: 394066, Россия, Воронеж, Московский проспект, 151
- ⁷ Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Областная клиническая больница № 2»: 344029, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Первой Конной Армии, 33

Резюме

Кашель – один из наиболее частых симптомов COVID-19 (*COroNaVIrus Disease 2019*), встречающийся более чем в 70 % случаев. Как правило, кашель при новой коронавирусной инфекции (НКИ) непродуктивный, что требует симптоматической противокашлевой терапии. Однако в настоящее время данных об эффективности различных противокашлевых средств при COVID-19 недостаточно. **Целью** работы явился анализ клинико-экономической эффективности и безопасности применения препарата леводропропилин в сравнении со стандартной (реальная практика) симптоматической терапией больных с НКИ COVID-19. **Материалы и методы.** Проведено открытое наблюдательное многоцентровое (Москва, Краснодар, Казань Воронеж, Ростов-на-Дону) исследование в условиях реальной практики. В исследование включены больные ($n = 250$) COVID-19 в возрасте 18–75 лет, получающие стационарное лечение, с жалобами на сухой непродуктивный кашель, при котором требуется симптоматическая терапия. Пациенты основной (1-й) группы ($n = 150$) получали леводропропилин согласно инструкции, больные группы сравнения (2-я) – другие противокашлевые препараты. Каждому пациенту в 1, 4 и 8-й дни проведен сбор жалоб и анамнеза, осмотр, оценка интенсивности кашля в дневное и ночное время при помощи 6-балльной шкалы оценки дневного и ночного кашля, оценка выраженности кашля по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). **Результаты.** В основной группе выявлены достоверные различия между исходными данными и данными 4-го дня наблюдения в виде статистически значимого снижения его выраженности в дневное время ($p = 0,002$); между 4-м и 8-м днями наблюдения выявлены статистически значимые различия как днем ($p = 0,002$), так и в ночное время ($p = 0,0001$). В группе сравнения отмечалась положительная динамика, однако статистически достоверные различия получены только между исходными данными и 8-м днем наблюдения в ночной период ($p = 0,001$). При анализе результатов оценки выраженности кашля по ВАШ статистически значимые различия получены в основной группе между исходными данными и 8-м днем наблюдения ($p = 0,001$), а также между 4-м и 8-м днями наблюдения ($p = 0,002$). Достоверных различий в группе сравнения не получено. Нежелательных эффектов в период приема леводропропилина не наблюдалось. **Заключение.** Показана высокая эффективность и безопасность леводропропилина при лечении сухого непродуктивного кашля в сравнении со стандартной (реальная практика) симптоматической терапией в виде достоверного снижения интенсивности кашля, начиная с 4-го дня наблюдения, по обоим использованным шкалам.

Ключевые слова: леводропропилин, сухой непродуктивный кашель, новая коронавирусная инфекция COVID-19, противокашлевой препарат периферического действия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось согласно существующим правилам симптоматической терапии сухого (непродуктивного) кашля и инструкцией по применению лекарственного препарата леводропропилин. В связи с тем, что в данном исследовании не было необходимости проведения инвазивных процедур, а назначение препарата осуществлялось согласно показаниям, изложенным в инструкции по применению препарата леводропропилин, осуществлялось только простое информирование больного без утверждения Этического комитета.

Финансирование. Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Си Эс Си Лтд». Мнение авторов может не совпадать с позицией компании.

Для цитирования: Зайцев А.А., Болотова Е.В., Дудникова А.В., Шульженко Л.В., Визель А.А., Костина Н.Э., Недашковская Н.Г. Результаты открытого наблюдательного многоцентрового исследования эффективности и переносимости леводропропилина в сравнении со стандартной противокашлевой терапией (реальная практика) при лечении больных COVID-19. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 548–557. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-548-557

Results of an open observational multicenter study of the effectiveness and tolerability of levodropropizine in comparison with standard antitussive therapy (real practice) in the treatment of patients with COVID-19

Andrey A. Zaicev^{1,2} ✉, Elena V. Bolotova³, Anna V. Dudnikova³, Larisa V. Shulzhenko^{3,4}, Alexander A. Vigel⁵, Natalia E. Kostina⁶, Natalya G. Nedashkovskaya⁷

¹ Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation: Gospital'naya pl. 3, Moscow, 105229, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University of Food Production», Ministry of Science and Higher Education: Volokolamskoye sh. 11, Moscow, 125080, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russia

⁴ Federal Budgetary Healthcare Institution “Research Institute – Regional Hospital No.1 Named after S.V.Ochapovskiy”: ul. Pervogo Maya 167, Krasnodar, 360086, Russia

⁵ Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Butlerova 49, Kazan', 420012, Tatarstan Republic, Russia

⁶ Budgetary healthcare institution of the Voronezh region “Voronezh Regional Clinical Hospital No.1”: Moskovskiy prosp. 151, Voronezh, 394066, Russia

⁷ State Budgetary Institution of the Rostov Region “Regional Clinical Hospital No.2”: ul. Pervoy Konnoy Armii, 33, Rostov-on-Don, 344029, Russia

Abstract

Cough is one of the most common symptoms of COVID-19 (*COroNaVIrus Disease-2019*), occurring in more than 70% of cases. The cough associated with the new coronavirus infection tends to be non-productive and requires symptomatic antitussive therapy. However, at present, there is insufficient data on the effectiveness of various antitussive agents in COVID-19. **The aim.** Analysis of the clinical and economic efficiency and safety of the use of levodropropizine in comparison with standard symptomatic therapy of patients with a new coronavirus infection COVID-19 in the real-life clinical setting. **Methods.** An open observational multicenter study was conducted in Moscow, Krasnodar, Kazan, Voronezh, and Rostov-on-Don. The study enrolled 250 inpatient COVID 19 patients (1 875 years) with complaints of dry unproductive cough which required symptomatic treatment. The main group included 150 people who received levodropropizine according to the label. The comparison group received other antitussive drugs. Each patient was examined on days 1, 4 and 8. The examination included collection of the current complaints and medical history, physical examination and assessment of the intensity of cough using day and night cough assessment scale using a 6-point scale for assessing daytime and nighttime cough and a visual analog scale (VAS). **Results.** In the main group, significant differences were revealed between the baseline and Day 4 in the form of a significant decrease in the severity of daytime cough ($p = 0.002$); significant differences were found between Day 4 and Day 8 for both daytime ($p = 0.002$) and nocturnal cough ($p = 0.0001$). The comparison group showed positive dynamics, but significant differences were seen only between the baseline and Day 8 at night ($p = 0.001$). The severity of cough on VAS scale in the main group differed significantly on Day 8 as compared to baseline ($p = 0.001$), as well as between Day 4 and Day 8 ($p = 0.002$). No significant differences were seen in the comparison group. No adverse effects were observed during treatment with levodropropizine. **Conclusion.** Levodropropizine has shown high efficacy and safety in the treatment of dry unproductive cough in comparison with standard symptomatic therapy in the form of a significant decrease in cough intensity according to both scales, starting from the 4th day.

Key words: levodropropizine, dry unproductive cough, new coronavirus infection COVID-19, peripheral antitussive drug.

Conflict of Interest. The authors declare the absence of an obvious and hidden conflict of interest.

Ethical review. The study was conducted according to the existing rules of symptomatic therapy of dry (unproductive) cough and the label of the medicinal drug levodropropizine. As there was no need for invasive procedures in this study, and the drug was prescribed according to levodropropizine label, the patients were informed about the study without the approval of the Ethics Committee.

Funding. The article was prepared with the support of CSC Ltd. The author's opinion may differ from the official position of the company.

For citation: Zaicev A.A., Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Shulzhenko L.V., Vigel A.A., Kostina N.E., Nedashkovskaya N.G. Results of an open observational multicenter study of the effectiveness and tolerability of levodropropizine in comparison with standard antitussive therapy (real practice) in the treatment of patients with COVID-19. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 548–557 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-548-557

Кашлевой рефлекс вызывается раздражителями, обнаруживаемыми рецепторами и ионными каналами, распределенными по всей гортани, глотке, пищеводу, трахее и паренхиме легких, которые стимулируют прохождение импульса по афферентным волокнам (C- и A- δ -волокнам) к соматосенсорной коре, где находится кашлевой центр [1–2]. После передачи афферентных сигналов кора головного мозга вырабатывает специфический ответ, приводящий к кашлевому позыву, и, последовательно, – реализации кашлевого

рефлекса [1–2]. В ряде случаев, играя изначально защитную роль, кашель может стать изнуряющим, сопровождаться болью в груди, нарушать сон и ухудшать качество жизни пациентов [1–2].

Пандемия COVID-19 (*COroNaVIrus Disease-2019*), объявленная Всемирной организацией здравоохранения 11.03.20, продолжается и в настоящее время. COVID-19, являясь мультисистемным заболеванием, поражает, в первую очередь, легкие [3]. Кашель – один из наиболее частых симптомов COVID-19, реги-

стрируется более чем в 70 % случаев и, как правило, является непродуктивным [2–7]. Так, по данным систематического обзора, включающего данные о взрослых пациентах ($n = 721\ 682$), инфицированных SARS-CoV-2 (*Sever Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) в 9 странах мира, наличие кашля продемонстрировано у 57 % [8]. Важно, что кашель при COVID-19, помимо снижения качества жизни, может приводить к эпизодам десатурации и развитию жизнеугрожающих осложнений – пневмотораксу и пр. [2, 4].

Развитие кашля при инфекции SARS-CoV-2, вероятно, обусловлено поражением эпителиоцитов легких, которое в легких случаях не приводит к развитию выраженного экссудативного воспаления. При тяжелом течении инфекции в значительно более редких случаях возможно отделение мокроты, обусловленное присоединением внутрибольничной инфекции, как привило, у пациентов, получающих искусственную вентиляцию легких [4]. Влияние вируса на эпителиальные клетки приводит к высвобождению медиаторов воспаления, цитокинов, которые, в свою очередь, влияют на кашлевые рецепторы [9–11], что и приводит к появлению сухого кашля [12]. Также ключевым является предположение, что в случае поражения легких при COVID-19 кашель сходен с таковым при интерстициальных заболеваниях легких, например, при идиопатическом легочном фиброзе, а именно – обусловлен формирующейся гиперчувствительностью С-волокон; при этом процессе не наблюдается гиперсекреции слизи [13]. Важно, что кашель при COVID-19 сохраняется длительное время и по данным ряда авторов, беспокоит порядка 60 % больных спустя 4–8 нед. после острого периода [14–16].

Для лечения кашля в основном доступны противокашлевые препараты 2 типов:

- средства центрального действия (опиоидные и неопиоидные);
- периферические противокашлевые средства.

Плохая переносимость большинства доступных противокашлевых препаратов тесно связана с их действием на центральную нервную систему (ЦНС). В связи с этим представляет интерес использование противокашлевых средств периферического действия, снижающих гиперчувствительность к кашлю до физиологического уровня и не имеющих побочного влияния на ЦНС. Среди таких препаратов наиболее перспективным является леводропропизин. Он обладает сильной противокашлевой активностью, которая реализуется за счет замедления передачи нервных импульсов внутри С-волокон без побочного влияния на ЦНС [17]. Клиническая эффективность и безопасность леводропропизина, включая взрослых и детей, изучены по данным многих клинических исследований, опыт применения препарата насчитывает > 30 лет [18]. Вместе с тем эффективность и безопасность применения леводропропизина у пациентов с COVID-19 остается недостаточно изученной.

Целью исследования явился анализ клинической эффективности и безопасности применения препарата леводропропизин в сравнении со стандартной

(реальная практика) симптоматической терапией больных новой коронавирусной инфекцией (НКИ) COVID-19.

Материалы и методы

В период с апреля по июнь 2021 г. проведено рандомизированное многоцентровое открытое сравнительное исследование в параллельных группах. В исследовании приняли участие 6 центров, расположенных в Москве (Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации), Казани (Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»), Воронеже (Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1»), Краснодаре (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края) и Ростове-на-Дону (Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Областная клиническая больница № 2»).

Для исследования были отобраны пациенты ($n = 250$), соответствующие критериям включения.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 до 75 лет;
- подтвержденный медицинской документацией диагноз НКИ COVID-19;
- больные COVID-19, предъявляющие жалобы на сухой (непродуктивный) кашель, при котором требуется симптоматическая терапия;
- больные с НКИ COVID-19, госпитализированные в инфекционное отделение стационара;
- наличие согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- несоответствие критериям включения;
- подтвержденная или предполагаемая непереносимость препарата левопропт;
- продуктивный кашель, обусловленный присоединением бактериальной инфекции;
- беременность или планирование беременности, кормление грудью;
- непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, сахарозоизомальтозная недостаточность.

Для включения пациентов в группу лечения леводропропизин или группу стандартной противокашлевой терапии использовался метод простой рандомизации. Каждому последовательно включенному в исследование присваивался соответствующий порядковый номер – пациенты с нечетным номером составили 1-ю группу, с четным – 2-ю.

Таким образом, 1-ю группу составили 150 пациентов. Всем пациентам основной группы был назначен леводропропизин 6 мг / мл в виде сиропа, по 10 мл (эквивалентно 60 мг леводропропизина) 3 раза в 1-й день

с промежутками ≥ 6 ч в течение 8 суток. Группу сравнения составили пациенты ($n = 100$), соответствовавшие критериям включения и исключения, но получавших другие противокашлевые препараты (амброксол, бронхорус, либексин, мукалтин, флуимуцил).

Оценка параметров в период наблюдения

Первичная оценка эффективности:

- скорость разрешения кашля в дневное время к 8-му дню.

Вторичная оценка эффективности:

- скорость разрешения ночного кашля к 8-му дню;
- разрешение симптомов дневного и ночного кашля по 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля к 4-му дню [8];
- изменение степени тяжести и частоты дневного и ночного кашля в соответствии с 6-балльной шкалой оценки дневного и ночного кашля в 4-й и 8-й дни от исходного уровня в 1-й день;
- изменение интенсивности кашля по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в 4-й и 8-й дни от исходного уровня в 1-й день.

Во время **Визита 1 (V1)** предусмотрено проведение следующих процедур:

процедуры скрининга:

- наличие критериев включения;
- отсутствие критериев исключения;
- получение устного согласия на участие в исследовании.

Процедуры включения:

- регистрация демографических данных (возраст, пол);
- оценка медицинского анамнеза, регистрация сопутствующих заболеваний и проводимой терапии;
- осмотр пациента, определение основных физиологических показателей (частота дыхательных движений, частота сердечных сокращений, артериальное давление (АД), температура тела *axillary*);
- оценка симптомов НКИ;
- оценка выраженности кашля по ВАШ;
- рандомизация больного;
- назначение противокашлевой терапии. В случае присвоения пациенту нечетного порядкового номера (1, 3, 5 и т. д.) назначался леводропропизин (по 10 мл 3 раза в сутки); пациентам, получившим при рандомизации четные номера (2, 4, 6 и т. д.) назначалась любая другая симптоматическая терапия кашля, исходя из предпочтений лечащего врача.

Визит 2 (V2)

В процессе лечения оценивались:

- выраженность симптомов НКИ COVID-19 (динамика по сравнению с V1);
- выраженность кашля по ВАШ (динамика по сравнению с V1);
- эффективность терапии (разрешение симптомов дневного и ночного кашля по 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля к 4-му дню);

- изменение степени тяжести и частоты дневного и ночного кашля в соответствии с 6-балльной шкалой оценки дневного и ночного кашля в 4-й день от исходного уровня в 1-й день;
- наличие нежелательных явлений.

Визит 3 (V3)

Предусмотрено проведение следующих процедур:

- оценка симптомов НКИ COVID-19 (динамика по сравнению с V2);
 - оценка выраженности кашля по ВАШ (динамика по сравнению с V2);
 - регистрация нежелательных явлений.
- Оценка эффективности терапии:
- скорость разрешения кашля в дневное время к 8-му дню;
 - скорость разрешения ночного кашля к 8-му дню;
 - изменение степени тяжести и частоты дневного и ночного кашля в соответствии с 6-балльной шкалой оценки дневного и ночного кашля на 8-й день от исходного уровня в 1-й день;
 - изменение интенсивности кашля по ВАШ в 8-й день от исходного уровня в 1-й день;
 - заключительная оценка исследователя.

Исследование проводилось согласно существующим правилам симптоматической терапии сухого (непродуктивного) кашля и инструкцией по применению лекарственного препарата леводропропизин. В связи с тем, что в данном исследовании не было необходимости в проведении инвазивных процедур, а назначение препарата осуществлялось согласно показаниям, изложенным в инструкции по применению препарата леводропропизин, осуществлялось только простое информирование больного без утверждения Этического комитета. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Всеми участниками подписывалось добровольное информированное согласие.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы *MedCalc for Windows 20.0.27*. Проверка значимости различий между средними в разных группах проводилась с помощью дисперсионного анализа (*ANOVA – Analysis of Variation*). Оценка статистической значимости различий 2 или нескольких относительных показателей (частот, долей) выполнялась при помощи критерия χ^2 Пирсона. Показатели представлены в виде $M (SD)$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение при параметрическом распределении и в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей – при непараметрическом. Корреляционные связи и различия сравниваемых показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По численности, возрасту, гендерному распределению, объему терапии НКИ, частоте сопутствующих заболеваний пациенты обеих групп были сопоставимы (табл. 1). Гипертоническая болезнь отмечалась

Таблица 1
Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 250)

Table 1
Clinical and laboratory characteristics of the patients included in the study (n = 250)

Характеристика		1-я группа (основная)	2-я группа (сравнения)	Достоверность различий, p
		n = 150	n = 100	
Возраст, годы		52,4 (39,0; 71,0)	52 (37,4; 72,0)	НД
Пол:				НД
• мужской		72	53	
• женский		78	47	
Сопутствующие заболевания, n (%)	Артериальная гипертензия	38 (25,3)	38 (38)	НД
	Ожирение	6 (4)	14 (14)	НД
	Сахарный диабет	15 (10)	10 (10)	НД
	Хроническая ишемическая болезнь сердца	7 (4,7)	25 (25)	НД
Предшествующая терапия, n (%)	Антибактериальные препараты	150 (100)	100 (100)	НД
	Противовирусные препараты	150 (100)	100 (100)	НД
	Противокашлевые препараты	150 (100)	100 (100)	НД
	Муколитические / отхаркивающие препараты	150 (100)	100 (100)	НД
	Глюкокортикостероиды	150 (100)	100 (100)	НД
	Антикоагулянтные препараты	150 (100)	100 (100)	НД

Примечания: p – достоверность различий между группами; НД – недостоверно.

Notes: p, significance of differences between the groups.

у 76 (30 %) больных, включенных в исследование, сахарный диабет – у 25 (10 %), ишемическая болезнь сердца – у 32 (12 %), ожирение – у 18 (7 %).

В табл. 2 представлена динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов, включенных в исследование, в течение периода наблюдения. При анализе лабораторных показателей выявлено достоверно более высокое исходное (V1) среднее значение уровня D-димера у больных 1-й группы (p = 0,01). Однако к 4-му дню наблюдения (V2) средний уро-

вень этого показателя был, напротив, значимо выше у больных группы сравнения (p = 0,01), а к концу наблюдения (V3) средние значения уровня D-димера были сопоставимы в обеих группах (p = 0,08) (см. табл. 2). По остальным лабораторным показателям пациенты обеих групп были сопоставимы в течение всего периода исследования.

Уставлено, что к 8-му дню наблюдения доля лиц с симптомами кашля в основной группе оказалась достоверно ниже (p^{V3} = 0,01, χ² = 16,96) (см. табл. 2).

Таблица 2
Динамика основных клинико-лабораторных показателей у пациентов (n = 250), включенных в исследование; Me (25; 75)

Table 2
Dynamics of the main clinical and laboratory parameters of the enrolled patients (n = 250); Me (25; 75)

Показатель	1-я группа (основная)			2-я группа (сравнения)			p
	n = 150			n = 100			
	V1 (0-й день)	V2 (4-й день)	V3 (8-й день)	V1 (0-й день)	V2 (4-й день)	V3 (8-й день)	
Слабость, n (%)	31 (20,7)	29 (19,3)	22 (14,7)	29 (29)	27 (27)	22	–
Головная боль, n (%)	12 (8)	3 (2)	1 (0,6)	20 (20)	8 (8)	3	–
Кашель, n (%)	25 (16,7)	26 (17,3)	5 (3,3)	28 (28)	26 (26)	19 (19)	p ^{V3} = 0,01 χ ² = 16,96
SpO ₂ , % Me (25; 75)	94,5 (93,2; 95,5)	95,1 (94,1; 96,5)	96,8 (94,4; 97,9)	96,4 (95,1; 97,6)	94,4 (92,2; 95,7)	95,5 (93,9; 96,9)	–
Сухие хрипы, n (%)	18 (12)	12 (8)	9 (6)	12 (12)	8 (8)	4 (4)	–
Влажные хрипы, n (%)	14 (9,3)	6 (4)	4 (2,7)	15 (15)	5 (5)	3 (3)	–
Гемоглобин, г / л	138,5 (129,7; 141,4)	134,6 (119,1; 143)	135,9 (139,7; 145,4)	134,1 (126,1; 145,3)	129,6 (119,7; 139,9)	130,5 (118,5; 141,9)	–
Лейкоциты, 1 × 10 ⁹ / л	6,87 (5,53; 7,82)	8,79 (6,13; 9,92)	7,74 (5,19; 8,43)	10,6 (6,53; 12,57)	7,4 (5,19; 8,29)	8,7 (5,93; 10,17)	–
Ферритин, мкг / л	290 (250,9; 319,8)	487 (429,18; 519,35)	395,0 (341,8; 419,63)	338 (231,8; 409,61)	466 (441,8; 499,03)	474 (411,18; 505,63)	–

Начало. Продолжение табл. 2 см. на стр. 553

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 552

IL-6, пг / мл	538 (67,8; 1470,5)	667 (99,7; 1798,6)	322,9 (29,8; 617,7)	698 (75,9; 1235,5)	596 (77,9; 987,5)	415,7 (63,8; 971)	–
D-димер, нг / мл	167 (141,88; 201,63)	135 (119,8; 156,9)	97 (78,8; 117,9)	72,9 (52,9; 91,9)*	64,1 (39,8; 91,7)**	95,0 (78,3; 117,6)	$p^{V1} = 0,01$ $p^{V2} = 0,001$
АЛТ, ед. / л	35 (29; 51)	59,2 (41,3; 66,9)	66,7 (39,9; 82,1)	43,4 (28,8; 61,9)	64 (43,9; 81,4)	86,3 (72,3; 91,8)	–
АСТ, ед. / л	36,4 (27,9; 49,8)	47,9 (35,1; 56,8)	41,7 (33,9; 52,8)	44 (36,7; 56,9)	55,6 (40,9; 67,8)	49 (31,8; 58,2)	–
САД, мм рт. ст.	128,45 (105,9; 151,6)	125,94 (102,8; 139,9)	123,89 (103,7; 152,8)	128,79 (105,3; 143,9)	123,58 (115,9; 156,8)	123,37 (107,7; 138,8)	–
ДАД, мм рт. ст., Ме (25; 75)	79,55 (61,4; 88,9)	77,96 (66,9; 88,5)	77,8 (70,6; 99,5)	81,19 (77,8; 90,6)	77,88 (70,6; 90,9)	80,4 (67,9; 96,3)	–

Примечание: SpO₂ – сатурация кислорода; САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление; IL – интерлейкин; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартат-аминонотрансфераза; p – достоверность различий между группами.

Notes: p, significance of differences between the groups.

На фоне терапии леводропропином у больных основной группы наблюдалось статистически значимое снижение выраженности кашля как в дневное, так и в ночное время, оцененное по 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля (рис. 1, 2).

При анализе полученных результатов обращает на себя внимание более быстрое снижение выраженности кашля в группе пациентов, принимавших ле-

водпропропин: выявлены статистически значимые различия к 8-му дню наблюдения (V3) как для дневного ($p = 0,002$), так и для ночного кашля ($p = 0,001$) по 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля и ВАШ ($p = 0,001$) (табл. 3).

По данным анализа по группам у пациентов основной группы выявлены достоверные различия между исходными данными (V1) и данными на 4-й день



Рис. 1. Динамика симптомов дневного кашля в течение периода наблюдения ($n = 250$)

Figure 1. Dynamics of symptoms of daytime cough during the observation period ($n = 250$)



Рис. 2. Динамика симптомов ночного кашля в течение периода наблюдения ($n = 250$)

Figure 2. Dynamics of symptoms of nocturnal cough during the observation period ($n = 250$)

Таблица 3
Динамика выраженности кашля по 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля и визуальной аналоговой шкале у пациентов (n = 250), включенных в исследование; Me (25; 75)

Table 3
The dynamics of cough severity according to the 6-point day and night cough assessment scale and VAS in the enrolled patients (n = 250); Me (25; 75)

Выраженность кашля, баллы	1-я группа (основная)			2-я группа (сравнения)			Достоверность различий p
	n = 150			n = 100			
	V1 (0-й день)	V2 (4-й день)	V3 (8-й день)	V1 (0-й день)	V2 (4-й день)	V3 (8-й день)	
Дневной	2,78 (2; 4)	1,41 (2; 3)	0,70 (1; 2)	2,82 (1; 4)	2,32 (1; 4)	1,47 (1; 3)	$p_{V3}^{1 \text{ и } 2 \text{ гр.}} = 0,002$ $p_{\text{осн. гр.}}^{V1 \text{ и } V2} = 0,03$ $p_{\text{осн. гр.}}^{V2 \text{ и } V3} = 0,002$
Ночной	1,22 (1; 3)	0,71 (0; 1)	0,13 (0; 1)	1,58 (1; 2)	0,86 (0; 1)	0,49 (0; 10)	$p_{V3}^{1 \text{ и } 2} = 0,001$ $p_{\text{осн. гр.}}^{V2 \text{ и } V3} = 0,0001$ $p_{\text{гр. сравн.}}^{V1 \text{ и } V3} = 0,002$
ВАШ	4,0 (2,0; 6,0)	2,5 (2,0; 3,0)	1,0 (0,0; 2,0)	4,0 (2,0; 5,0)	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0)	$p_{V3}^{1 \text{ и } 2 \text{ гр.}} = 0,001$ $p_{\text{осн. гр.}}^{V2 \text{ и } V3} = 0,002$ $p_{\text{осн. гр.}}^{V1 \text{ и } V3} = 0,001$

Примечание: ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

наблюдения (V2) в виде статистически значимого снижения его выраженности в дневное время ($p_{\text{осн. гр.}}^{V1 \text{ и } V2} = 0,002$). А между 4-м (V2) и 8-м (V3) днями наблюдения выявлены статистически значимые различия как в дневное ($p_{\text{осн. гр.}}^{V2 \text{ и } V3} = 0,002$), так и в ночное время ($p_{\text{осн. гр.}}^{V2 \text{ и } V3} = 0,0001$). В группе сравнения отмечалась положительная динамика, однако статистически достоверные различия получены только между исходными данными (V1) и 8-м днем (V3) в ночной период ($p_{\text{осн. гр.}}^{V1 \text{ и } V3} = 0,001$). При анализе результатов оценки выраженности кашля по шкале ВАШ статистически значимые различия получены в основной группе между исходными данными (V1) и 8-м днем наблюдения (V3) ($p_{\text{осн. гр.}}^{V1 \text{ и } V3} = 0,001$), а также между 4-м и 8-м днями наблюдения (V3, V2) ($p = 0,002$). Достоверных различий в группе сравнения не получено.

Нежелательных явлений в период наблюдения за пациентами, принимавшими леводропропицин, не зарегистрировано.

Обсуждение

По результатам ряда клинических исследований с участием пациентов, страдающих хроническим кашлем, подтверждена противокашлевая эффективность и хорошая переносимость леводропропизина у пациентов любого возраста, включая детей с 2 лет [17]. А. Martin и G. Gunella показана противокашлевая эффективность и хорошая переносимость леводропропизина у пациентов с интерстициальными поражениями легких с первого дня лечения, при этом изменений показателей газового состава крови не наблюдалось [19, 20]. Эффективность и переносимость леводропропизина также были проверены в ходе опроса, проведенного среди врачей. Эффективность была признана отличной или хорошей у 93 % пациентов, а переносимость была оценена как отличная или хорошая в 98 % случаев [21]. Эффективность леводропропизина доказана

также по данным исследований на лабораторных животных – отмечено уменьшение кашля, вызванного раздражающими аэрозолями и / или механическими и электрическими раздражителями [22].

К началу оценки ночного кашля разница между группами составила 0,4 балла. Разница стартовых показателей между группами, вероятно, была обусловлена началом приема леводропропизина в дневные часы накануне (до 3 раз), что с учетом полученных достоверных различий в выраженности кашля между V1 (0-й день) и V2 (4-й день), а также между V2 (4-й день) и V3 (8-й день) у пациентов основной группы, что подтверждает быстрое наступление терапевтического эффекта при приеме данного препарата.

Полученные результаты эффективности леводропропизина аналогичны таковым, отмеченным по данным метаанализа A. Zanassi et al., включавшем 7 исследований с участием пациентов (n = 1 178) с кашлем, вызванным различными респираторными заболеваниями. Продемонстрирована безопасность и эффективность леводропропизина через 4–7 дней от начала лечения [17].

По данным проспективного обсервационного исследования с участием детей (n = 330) с острым кашлем отмечено разрешение кашля на фоне применения леводропропизина на 6-й день приема препарата [23]. Леводропропицин является эффективным противокашлевым препаратом как у детей, так и у взрослых, при этом показана статистически значимая эффективность в снижении интенсивности и частоты кашля и числа ночных пробуждений по сравнению с противокашлевыми препаратами центрального действия (кодеин, клоперастин и декстрометорфан) [23].

По результатам проведенного исследования продемонстрирован высокий противокашлевой эффект при приеме леводропропизина у больных COVID-19 с острым кашлем, что находит свое подтверждение в более ранних работах, посвященных лечению остро-

го кашля, обусловленного острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Так, показано, что леводропропизин эффективен при кашле, вызванном различными заболеваниями, включая непродуктивный кашель у пациентов с раком легких, туберкулезом и ОРИ [24]. В связи с этим *F. De Blasio et al.* проведено обсервационное исследование для оценки влияния противокашлевых препаратов на кашель, связанный с ОРИ в реальной педиатрической практике [25]. В исследовании принимали участие дети 1–15 лет: 101 ребенок получал леводропропизин, 60 – противокашлевые средства центрального действия, 80 – не получали лечение [16]. Через 6 дней лечения получены данные, свидетельствующие о статистически значимо более быстром разрешении кашля у пациентов, получавших леводропропизин, по сравнению с таковым при применении противокашлевых средств центрального действия (47 % vs 28 % соответственно; $p = 0,0012$) [25]. В обсервационном исследовании проанализировано клиническое течение кашля у пациентов с острой респираторной вирусной инфекцией ($n = 149$), получавших комбинацию противокашлевых средств (центральных и периферических) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Показано, что при приеме периферических противокашлевых средств в комбинации с НПВП снижались тяжесть и продолжительность симптомов по сравнению с таковыми при приеме только НПВП [26].

Отсутствие нежелательных явлений на фоне применения леводропропизина согласуется с результатами проведенных ранее исследований. Так, по данным рандомизированного клинического исследования *C. Mannini et al.* по сравнению влияния различных противокашлевых препаратов на дыхательный центр показано отсутствие влияния леводропропизина на вентиляционную реакцию на CO_2 , что подтверждает отсутствие какого-либо значительного центрального действия [27]. По результатам ряда зарубежных исследований показаны хорошая переносимость и отсутствие побочного действия леводропропизина [17, 19, 24–28].

По данным 1-го исследования (*А.А. Зайцев*, 2020), посвященного применению леводропропизина при COVID-19, продемонстрирована хорошая его эффективность у больных НКИ. В среднем при его применении купирование кашля наблюдалось в течение 4 суток у подавляющего числа пациентов [13]. Продемонстрирована также хорошая эффективность (выраженность кашля к 8-м суткам значительно снизилась у подавляющего числа больных) при приеме леводропропизина у больных COVID-19 в российском исследовании [29].

В настоящем исследовании на значительной выборке больных COVID-19 при назначении леводропропизина продемонстрировано достоверно более выраженное уменьшение интенсивности кашля.

Заключение

У пациентов основной группы, принимавших леводропропизин, установлены значимые различия между исходными данными (V1) и данными 4-го дня на-

блюдения (V2) по 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля в виде статистически значимого снижения его выраженности в дневное время ($p = 0,002$). Обнаружены также статистически значимые различия между исходными данными (V2) и данными 4-го дня наблюдения (V3) по 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля как в дневное ($p = 0,002$), так и в ночное время ($p = 0,0001$). При анализе результатов оценки выраженности кашля по шкале ВАШ выявлены статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения к концу исследования (V3), а в основной группе – между исходными данными (V1) и 8-м днем наблюдения (V3) ($p = 0,001$), а также между 4-м (V2) и 8-м (V3) днями наблюдения ($p = 0,002$). Нежелательных явлений при приеме леводропропизина в течение всего периода наблюдения не выявлено.

Литература

1. Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K. et al. Рекомендации Европейского респираторного общества по диагностике и лечению хронического кашля у взрослых и детей. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 418–438. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-418-438.
2. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Мирошниченко Н.А., Крюков Е.В. Кашель: методические рекомендации. М.: ГВКГ им. Н.Н.Бурденко; 2021. Доступно на: <https://cough-conf.ru/wp-content/uploads/kashel-2021.pdf?ysclid=15kkhz6irs73862917>
3. Ortiz-Prado E., Simbaña-Rivera K., Gómez-Barreno L. et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2020; 98 (1): 115094. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094.
4. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Зайцев А.А. Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): рациональные подходы к фармакотерапии. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 232–238. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-232-238.
5. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л. и др. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия*. 2020; 22 (2): 88–91. DOI: 10.36488/ctac.2020.2.8891.
6. Managing COVID-19 symptoms (including at the end of life) in the community: summary of NICE guidelines. *BMJ*. 2020; 369: m1461. DOI: 10.1136/bmj.m1461.
7. Lovato A., de Filippis C. Clinical resresentation of COVID-19: a systematic review focusing on upper airway symptoms. *Ear Nose Throat J.* 2020; 99 (9): 569–575. DOI: 10.1177/0145561320920762.
8. Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020; 26; 6 (4): 00542–2020. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020.
9. Zaccone E.J., Lieu T., Muroi Y. et al. Parainfluenza 3-induced cough hypersensitivity in the guinea pig airways. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0155526. DOI: 10.1371/journal.pone.0155526.
10. Deng Z., Zhou W., Sun J. et al. IFN- γ enhances the cough reflex sensitivity via calcium influx in vagal sensory neurons. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (7): 868–879. DOI: 10.1164/rccm.201709-1813OC.
11. Patil M.J., Ru F., Sun H. et al. Acute activation of bronchopulmonary vagal nociceptors by type I interferons. *J. Physiol.* 2020; 598 (23): 5541–5554. DOI: 10.1113/JP280276.
12. West P.W., Canning B.J., Merlo-Pich E. et al. Morphologic characterization of nerves in whole-mount airway biopsies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (1): 30–39. DOI: 10.1164/rccm.201412-2293OC.
13. Зайцев А.А. Кашель: проблемы и решения. *Практическая пульмонология*. 2020; (2): 78–86. Доступно на: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_2_2020_78.pdf
14. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021; 27 (4): 601–615 DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.

15. Funke-Chambour M., Bridevaux P.O., Clarenbach C.F. Swiss recommendation for the follow-up and treatment of pulmonary long COVID guidelines. *Respiration*. 2021; 100 (8): 826–841. DOI: 10.1159/000517255.
16. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. и др. Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца после перенесенного COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 580–586. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587.
17. Zanasi A., Lanata L., Fontana G. et al. Levodropropizine for treating cough in adult and children: a meta-analysis of published studies. *Multidiscip. Respir. Med.* 2015; 10 (1): 19. DOI: 10.1186/s40248-015-0014-3.
18. Marseglia G.L., Manti S., Chiappini E. et al. Acute cough in children and adolescents: A systematic review and a practical algorithm by the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2021; 49 (2): 155–169. DOI: 10.15586/aei.v49i2.45.
19. Gunella G., Zanasi A., Massimo Vanasia C.B. [Efficacy and safety of the use of levodropropizine in patients with chronic interstitial lungdiseases]. *Clin. Ter.* 1991; 136 (4): 261–266. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1827388> (in Italian).
20. Birring S., de Blasio F., Dicipinigitis P.V. et al. Antitussive therapy: A role for levodropropizine. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2019; 56: 79–85. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.03.003.
21. Catena E., Daffonchio L. Efficacy and tolerability of levodropropizine in adult patients with non-productive cough. Comparison with dextromethorphan. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1997; 10 (2): 89–96. DOI: 10.1006/pupt.1997.0083.
22. Luo Y.L., Li P.B., Zhang C.C. et al. Effects of four antitussives on airway neurogenic inflammation in a guinea pig model of chronic cough induced by cigarette smoke exposure. *Inflamm. Res.* 2013; 62 (12): 1053–1061. DOI: 10.1007/s00011-013-0664-6.
23. Zanasi A., Lanata, Saibene F. et al. Prospective study of the efficacy of antibiotics versus antitussive drugs for the management of URTI-related acute cough in children. *Multidiscip. Respir. Med.* 2016; 11: 29. DOI: 10.1186/s40248-016-0059-y.
24. Schildmann E.K., Rémi C., Bausewein C. Levodropropizine in the management of cough associated with cancer or nonmalignant chronic disease – a systematic review. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2011; 25 (3): 209–218. DOI: 10.3109/15360288.2011.583979.
25. De Blasio F., Virchow J.C., Polverino M. et al. Cough management: a practical approach. *Cough*. 2012; 7 (1): 7. DOI: 10.1186/1745-9974-7-7.
26. Zanasi L., de Blasio S. Observational study on effectiveness of the combination of antitussives and NSAIDs in patients with URTI related cough. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (Suppl. 59): PA3852. DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA3852.
27. Mannini C., Lavorini F., Zanasi A. et al. Randomized clinical trial comparing the effects of antitussive agents on respiratory center output in patients with chronic cough. *Chest*. 2017; 151 (6): 1288–1294. DOI: 10.1016/j.chest.2017.02.001.
28. Ciprandi G., Licari A., Tosca M.A., Marseglia G.L. Levodropropizine in children: over thirty years of clinical experience. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2021; 35 (4): 1377–1388. DOI: 10.23812/21-176-L.
29. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н. Исследование эффективности левопропта в лечении непродуктивного кашля. *Практическая пульмонология*. 2021; (2): 65–74. DOI: 10.24412/2409-6636-2021-12693.
- a comprehensive literature review. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2020; 98 (1): 115094. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094.
4. Okovityy S.V., Sukhanov D.S., Zaytsev A.A. [Cough associated with the new coronavirus infection (COVID-19): rational approaches to pharmacotherapy]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 232–238. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-232-238 (in Russian).
5. Okovityy S.V., Sukhanov D.S., Zaytsev A.A. et al. [Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID-19]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya*. 2020; 22 (2): 88–91. DOI: 10.36488/cmact.2020.2.8891 (in Russian).
6. Managing COVID-19 symptoms (including at the end of life) in the community: summary of NICE guidelines. *BMJ*. 2020; 369: m1461. DOI: 10.1136/bmj.m1461.
7. Lovato A., de Filippis C. Clinical resentation of COVID-19: a systematic review focusing on upper airway symptoms. *Ear Nose Throat J.* 2020; 99 (9): 569–575. DOI: 10.1177/0145561320920762.
8. Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020; 26; 6 (4): 00542–2020. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020.
9. Zaccone E.J., Lieu T., Muroi Y. et al. Parainfluenza 3-induced cough hypersensitivity in the guinea pig airways. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0155526. DOI: 10.1371/journal.pone.0155526.
10. Deng Z., Zhou W., Sun J. et al. IFN- γ enhances the cough reflex sensitivity via calcium influx in vagal sensory neurons. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (7): 868–879. DOI: 10.1164/rccm.201709-1813OC.
11. Patil M.J., Ru F., Sun H. et al. Acute activation of bronchopulmonary vagal nociceptors by type I interferons. *J. Physiol.* 2020; 598 (23): 5541–5554. DOI: 10.1113/JP280276.
12. West P.W., Canning B.J., Merlo-Pich E. et al. Morphologic characterization of nerves in whole-mount airway biopsies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (1): 30–39. DOI: 10.1164/rccm.201412-2293OC.
13. Zaytsev A.A. [Cough: problems and solutions]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2020; (2): 78–86. Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_2_2020_78.pdf (in Russian).
14. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021; 27 (4): 601–615 DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
15. Funke-Chambour M., Bridevaux P.O., Clarenbach C.F. Swiss recommendation for the follow-up and treatment of pulmonary long COVID guidelines. *Respiration*. 2021; 100 (8): 826–841. DOI: 10.1159/000517255.
16. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kryukov E.V. et al. [Follow-up pulmonary function of COVID-19 patients 4 months after hospital discharge]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 580–586. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587 (in Russian).
17. Zanasi A., Lanata L., Fontana G. et al. Levodropropizine for treating cough in adult and children: a meta-analysis of published studies. *Multidiscip. Respir. Med.* 2015; 10 (1): 19. DOI: 10.1186/s40248-015-0014-3.
18. Marseglia G.L., Manti S., Chiappini E. et al. Acute cough in children and adolescents: A systematic review and a practical algorithm by the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2021; 49 (2): 155–169. DOI: 10.15586/aei.v49i2.45.
19. Gunella G., Zanasi A., Massimo Vanasia C.B. [Efficacy and safety of the use of levodropropizine in patients with chronic interstitial lungdiseases]. *Clin. Ter.* 1991; 136 (4): 261–266. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1827388> (in Italian).
20. Birring S., de Blasio F., Dicipinigitis P.V. et al. Antitussive therapy: A role for levodropropizine. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2019; 56: 79–85. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.03.003.
21. Catena E., Daffonchio L. Efficacy and tolerability of levodropropizine in adult patients with non-productive cough. Comparison with dextromethorphan. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1997; 10 (2): 89–96. DOI: 10.1006/pupt.1997.0083.
22. Luo Y.L., Li P.B., Zhang C.C. et al. Effects of four antitussives on airway neurogenic inflammation in a guinea pig model of chronic cough induced by cigarette smoke exposure. *Inflamm. Res.* 2013; 62 (12): 1053–1061. DOI: 10.1007/s00011-013-0664-6.
23. Zanasi A., Lanata, Saibene F. et al. Prospective study of the efficacy of antibiotics versus antitussive drugs for the management of URTI-re-

Поступила: 22.05.22
Принята к печати: 20.06.22

References

1. Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K. et al. [European Respiratory Society guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 418–438. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-418-438 (in Russian).
2. Zaytsev A.A., Okovityy S.V., Miroshnichenko N.A., Kryukov E.V. [Cough: guidelines]. Moscow: Burdenko General Clinical Hospital; 2021. Available at: <https://cough-conf.ru/wp-content/uploads/kashel-2021.pdf?ysclid=15khhz6irs73862917> (in Russian).
3. Ortiz-Prado E., Simbaña-Rivera K., Gómez-Barreno L. et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus disease 2019 (COVID-19),

- lated acute cough in children. *Multidiscip. Respir. Med.* 2016; 11: 29. DOI: 10.1186/s40248-016-0059-y.
24. Schildmann E.K., Rémi C., Bausewein C. Levodropropizine in the management of cough associated with cancer or nonmalignant chronic disease – a systematic review. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2011; 25 (3): 209–218. DOI: 10.3109/15360288.2011.583979.
 25. De Blasio F., Virchow J.C., Polverino M. et al. Cough management: a practical approach. *Cough.* 2012; 7 (1): 7. DOI: 10.1186/1745-9974-7-7.
 26. Zanasi L., de Blasio S. Observational study on effectiveness of the combination of antitussives and NSAIDs in patients with URTI related cough. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (Suppl. 59): PA3852. DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA3852.
 27. Mannini C., Lavorini F., Zanasi A. et al. Randomized clinical trial comparing the effects of antitussive agents on respiratory center output in patients with chronic cough. *Chest.* 2017; 151 (6): 1288–1294. DOI: 10.1016/j.chest.2017.02.001.
 28. Ciprandi G., Licari A., Tosca M.A., Marseglia G.L. Levodropropizine in children: over thirty years of clinical experience. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2021; 35 (4): 1377–1388. DOI: 10.23812/21-176-L.
 29. Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Feygel'man S.N. [Study of the efficacy of levopront in the treatment of non-productive cough]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2021; (2): 65–74. DOI: 10.24412/2409-6636-2021-12693 (in Russian).

Received: May 22, 2022

Accepted for publication: June 20, 2022

Информация об авторах / Author Information

Зайцев Андрей Алексеевич – д. м. н., профессор, главный пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; заведующий кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств» Министерства науки и высшего образования; тел.: (495) 263-55-55; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (SPIN-код: 6549-5154, Author ID: 217005, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Andrey A. Zaicev, Doctor of Medicine, Professor, Chief Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation, Head of the Department of Pulmonology (with a course in Allergology), Medical Institute of Continuing Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University of Food Production», Ministry of Science and Higher Education; tel.: (495) 263-55-55; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (SPIN: 6549-5154, Author ID: 217005, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Болотова Елена Валентиновна – д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и последиplomной подготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (862) 252-73-93; e-mail: bolotowa_e@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>)

Elena V. Bolotova, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Professor of the Department of Therapy No.1 of the Faculty of Advanced Studies and Postgraduate Training of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (862) 252-73-93; e-mail: bolotowa_e@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>)

Дудникова Анна Валерьевна – к. м. н., врач-терапевт консультативно-диагностического отделения клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (861) 257-04-53; e-mail: avdudnikova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>)

Anna V. Dudnikova, Candidate of Medicine, Therapist of the Consultative and Diagnostic Department of the Clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (861) 257-04-53; e-mail: avdudnikova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>)

Шульженко Лариса Владимировна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пульмонологии факультета повышения квалификации и последиplomной подготовки специалистов Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Красная клиническая больница №1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (862) 252-73-93; e-mail: larisa_shulzhenko@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>)

Larisa V. Shul'zhenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Pulmonology, Federal Budgetary Healthcare Institution “Research Institute – Regional Hospital No.1 named after S.V.Ochopovskiy”; tel.: (862) 252-73-93; e-mail: larisa_shulzhenko@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>)

Визель Александр Андреевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (843) 236-06-52; e-mail: lordara@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

Alexander A. Vizel, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiopulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (843) 236-06-52; e-mail: lordara@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

Костина Наталья Эдуардовна – к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1», главный пульмонолог департамента здравоохранения Воронежской области; тел.: (473) 257-97-40; e-mail: nata166k@yahoo.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5128-5005>)

Natalia E. Kostina, Candidate of Medicine, Head of the Pulmonology Department, Budgetary healthcare institution of the Voronezh region “Voronezh Regional Clinical Hospital No.1”, chief pulmonologist of the Voronezh Government Health Department; tel.: (473) 257-97-40; e-mail: nata166k@yahoo.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5128-5005>)

Недашковская Наталья Геннадьевна – врач-пульмонолог, заведующая отделением пульмонологии Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная клиническая больница № 2», главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Ростовской области; тел.: (863) 250-80-52; e-mail: nenagen@mail.ru

Natalya G. Nedashkovskaya, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Head of the Pulmonology Department, State Budgetary Institution of the Rostov Region “Regional Clinical Hospital No.2”; Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health, Rostov region; tel.: (863) 250-80-52; e-mail: nenagen@mail.ru

Участие авторов

Зайцев А.А. – концепция и дизайн исследования, сбор материала
Болотова Е.В. – статистическая обработка; написание и редактирование текста

Дудникова А.В. – статистическая обработка; написание текста
Шульженко Л.В., Визель А.А., Костина Н.Э., Недашковская Н.Г. – сбор материала

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

Authors Contribution

Zaitsev A.A. – concept and design of the study
Bolotova E.V. – statistical processing, writing and editing the text

Dudnikova A.V. – statistical processing, writing the text
Shulzhenko L.V., Wiesel A.A., Kostina N.E., Nedashkovskaya N.G. – collection of the material

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

Функциональные изменения системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких

А.В. Черняк^{1,2} ✉, Н.А. Карчевская^{1,3}, О.И. Савушкина^{1,4}, М.Х. Мустафина^{1,5}, Е.А. Сеницын^{1,6},
Е.Н. Калманова², М.В. Самсонова¹, Е.А. Зарянова¹, К.А. Зыков^{1,6}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»: 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., 3

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации: 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., 3

⁵ 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

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Резюме

С самого начала пандемии COVID-19 (*CoronaVirus Disease-2019*) рассматривался как респираторное заболевание с характерными симптомами, включающими кашель, одышку, затрудненное дыхание. Однако после выписки из стационара у части пациентов сохраняются респираторные жалобы и поствоспалительные изменения легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения. **Целью** исследования явилась оценка функциональных изменений системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких, с помощью комплексного исследования функции внешнего дыхания (ФВД) (спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста) в первые 6 мес. после выписки из стационара. **Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты ($n = 434$: 252 мужчины и 182 женщины; возраст – 20–79 лет), которые в зависимости от продолжительности временного интервала между выпиской из стационара и проведением исследования ФВД распределены на 3 группы: 1-я – 15–45 дней; 2-я – 46–93 дня; 3-я – 94–183 дня. У всех больных выполнялось комплексное исследование ФВД. **Результаты.** Средние значения показателей легочной вентиляции сохранялись в пределах нормы как в общей, так и в отдельных группах. Снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) выявлено у большинства пациентов: в общей группе – у 53 %, в 1-й, 2-й и 3-й группах – у 54, 54 и 51 % соответственно. Рестриктивные нарушения вентиляции (снижение общей емкости легких менее нижней границы нормы (НГН)) выявлены у 29 % больных общей группы, у 33, 27 и 26 % пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно. Обструктивные нарушения вентиляции (снижение соотношения показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких ниже НГН) выявлены у 2 % пациентов общей группы, у 3, 1 и 1 % – в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. Выявлены также статистически значимые корреляционные связи между максимальным объемом поражения легочной ткани в острый период COVID-19, возрастом обследованных и значениями показателей ФВД. **Заключение.** В течение 6 мес. после перенесенного COVID-19 показатели легочной вентиляции нормализуются, тогда как снижение DL_{CO} сохраняется у большинства пациентов, что требует дальнейшего динамического мониторинга.

Ключевые слова: постковидный период, функция системы дыхания, спирометрия, диффузионная способность легких, бодиплетизмография.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров. Исследование выполнено в рамках государственного задания по теме: «Влияние новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 на функциональные показатели системы дыхания в период реконвалесценции» (шифр: «Пост-COVID-функциональная диагностика»).

Этическая экспертиза. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России (протокол № 01-21 от 14.05.21). У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Благодарности. Авторы выражают благодарность врачам отделения пульмонологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» за оказанную помощь и участие в работе.

Для цитирования: Черняк А.В., Карчевская Н.А., Савушкина О.И., Мустафина М.Х., Сеницын Е.А., Калманова Е.Н., Самсонова М.В., Зарянова Е.А., Зыков К.А. Функциональные изменения системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 558–567. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-558-567

Functional changes in the respiratory system after COVID-19-associated lung injury

Alexander V. Chernyak^{1,2} ✉, Natalya A. Karchevskaya^{1,3}, Olga I. Savushkina^{1,4}, Malika Kh. Mustafina^{1,5}, Evgeny A. Sinitsyn^{1,6}, Elena N. Kalmanova², Maria V. Samsonova¹, Elena A. Zaryanova¹, Kirill A. Zykov^{1,6}

¹ Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 28 Orehovyy bul'var, Moscow, 115682, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Healthcare Department of Moscow: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

³ N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department: Bolshaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090, Russia

⁴ Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation: Gospital'naya pl. 3, Moscow, 105229, Russia

⁵ 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

⁶ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: Moscow, ul. Delegatskaya 20, build. 1, Moscow, 127473, Russia

Abstract

Since the beginning of the pandemic, COVID-19 (*COronaVirus Disease-2019*) has been viewed as a respiratory disease with characteristic symptoms including cough, shortness of breath, and difficulty breathing. However, some patients still have respiratory complaints and post-inflammatory changes in the lung tissue according to high-resolution computed tomography of the chest organs (CT scan) even after discharge from the hospital. **The aim.** To assess the functional changes in the respiratory system in patients who had COVID-19-associated lung injury using a comprehensive testing of the respiratory function (spirometry, body plethysmography and diffusion test) in the first 6 months after discharge from the hospital. **Methods.** The study included 434 patients (252 men and 182 women, aged 20 to 79 years), who were divided into 3 groups depending on the time interval between discharge from the hospital and the respiratory function test: Group 1 – 15 – 45 days; Group 2 – 46 – 93 days; Group 3 – 94 – 183 days. All patients underwent a comprehensive testing of respiratory function. **Results.** The average pulmonary ventilation indicators remained within the normal range both in the general group and in separate groups. A decrease in DL_{CO} was found in most patients: in 53% of people in the general group, in 54, 54 and 51% of cases in Groups 1, 2 and 3, respectively. Restrictive ventilation disorders (reduction of TLC below the lower limit of normal (LLN)) were detected in 29 % of people in the general group, 33, 27 and 26% in Groups 1, 2 and 3, respectively. Obstructive ventilation disorders (decrease in FEV₁/FVC below LLN) were detected in 2 % in the general group, and in 3, 1 and 1% in groups 1, 2 and 3, respectively. Statistically significant correlations were found between the maximum volume of lung tissue damage in the acute period of COVID-19, the age of the patients, and the respiratory function indicators. **Conclusion.** The pulmonary ventilation indicators normalized within 6 months after COVID-19, while a decrease in lung diffusion capacity persisted in most patients and required further active follow-up.

Key words: post-COVID period, respiratory system function, spirometry, lung diffusion capacity, body plethysmography.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Funding. The study was conducted without a sponsor. The study was carried out as part of the state task on the topic: "The impact of the new coronavirus infection SARS-CoV-2 on the functional parameters of the respiratory system during the convalescence period" (code: "Post-COVID-functional diagnostics").

Ethical expertise. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Protocol No.01-21, May 14, 2021). Each patient received written informed consent to participate in the study.

Acknowledgements. The authors thank the doctors of the Department of Pulmonology, State Budgetary Healthcare Institution D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Healthcare Department of Moscow for their assistance and participation in the study.

For citation: Chernyak A.V., Karchevskaya N.A., Savushkina O.I., Mustafina M.Kh., Sinitsyn E.A., Kalmanova E.N., Samsonova M.V., Zaryanova E.A., Zykov K.A. Functional changes in the respiratory system after COVID-19-associated lung injury. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 558–567 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-558-567

В декабре 2019 г. в Китае была зарегистрирована вспышка пневмонии, клиническое проявление которой аналогично таковому при вирусной пневмонии. 11.02.20 заболевание, вызванное новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (*Sever Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*), получило официальное название COVID-19 (*COronaVirus Disease-2019*). 11.03.20 Всемирная организация здравоохранения объявила распространение этого высококонтагиозного респираторного заболевания пандемией. По состоянию на середину июня 2022 г. в России зарегистрированы 18 395 179 случаев заболевания COVID-19 и 380 401 случай смерти от этого заболевания (в мире зарегистрированы 538 472 686 случаев заболевания

COVID-19 и 6 317 507 случаев смерти) (по данным сайта *стопкоронавирус.рф*. Доступно на 20.06.22).

Пандемия COVID-19 привела к экономическим потрясениям во всем мире, в т. ч. в Российской Федерации, создала серьезные проблемы для служб здравоохранения всех без исключения стран, оказала огромное влияние на все аспекты организации медицинской помощи и привлекла внимание к вопросам гигиены, инфекционного контроля, вакцинации.

Основными мишенями SARS-CoV-2 являются дыхательные пути, что и стало основной причиной госпитализации заболевших. В начале пандемии большая часть исследований COVID-19 была сосредоточена на лечении острой фазы заболевания, чтобы свести

к минимуму смертность. Однако по мере накопления знаний стало ясно, что даже для выздоравливающих пациентов воздействие вируса стало серьезной проблемой. С самого начала пандемии COVID-19 рассматривался как респираторное заболевание с характерными симптомами, включающими кашель, одышку, затрудненное дыхание. Однако по данным многочисленных исследований показано, что и после выписки из инфекционного стационара, по крайней мере в течение первых 6 мес., у части пациентов сохраняются респираторные жалобы [1–9] и поствоспалительные изменения легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК) [1–7]. Хорошо известно, что КТ ОГК является «золотым стандартом» для оценки структурных аномалий бронхолегочной системы, тогда как для оценки функциональных резервов системы дыхания огромную роль играет комплексный подход, а именно – исследование вентилиационной функции легких с помощью спирометрии и бодиплетизмографии и газообменной функции легких – с помощью диффузионного теста.

По результатам многих научных исследований, опубликованных с начала пандемии, показано снижение респираторной функции у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких. Нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) сильно различаются в зависимости от применяемых методов обследования, тяжести заболевания, времени после острой фазы заболевания и многих других факторов [1–21].

Целью данной работы является оценка функциональных изменений системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких, с помощью комплексного исследования ФВД (спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста) в первые 6 мес. после выписки из стационара.

Материалы и методы

Специалистами Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы», Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) и Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации проведено поперечное наблюдательное исследование. Обследованы пациенты ($n = 828$: 523 мужчины, 305 женщин;

возраст – 20–90 лет) с диагнозом интерстициальный процесс в легких вследствие перенесенной новой коронавирусной инфекции (J84.8).

Критерии включения в анализ:

- наличие подтвержденного диагноза перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, осложненной COVID-19-ассоциированным поражением легких;
- заболевание и лечение в стационаре впервые;
- наличие двусторонних изменений в легких, характерных для SARS-CoV-2, по данным КТ ОГК;
- возраст – 18–79 лет;
- период от выписки из стационара и отрицательного результата теста на SARS-CoV-2 – 15–183 дня;
- согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- хроническое заболевание легких в анамнезе;
- неспособность пациента выполнить комплексное исследование ФВД в соответствии с критериями качества.

Таким образом, все больные с диагнозом коронавирусная инфекция, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, получали ранее стационарное лечение. Вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов) (U07.1). Осложнение – внебольничная полисегментарная вирусная пневмония.

С учетом критериев включения / исключения в анализ также были включены пациенты ($n = 434$: 252 мужчины и 182 женщины; возраст – 20–79 лет) общей группы.

У всех больных выполнено комплексное функциональное исследование системы дыхания – форсированная спирометрия, бодиплетизмография, измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}). Пациенты общей группы были разделены на 3 группы в зависимости от длительности временного интервала между выпиской из стационара и проведением исследования ФВД: временной интервал у пациентов 1-й группы составил 15–45 дней; 2-й – 46–93 дня; 3-й – 94–183 дня.

Все диагностические тесты были выполнены в один и тот же день, одним и тем же врачом. Спирометрия, бодиплетизмография и диффузионный тест выполнены с соблюдением стандартов качества исследований Российского респираторного общества (РРО), Американского торакального (*American Thoracic Society – ATS*) / Европейского респираторного (*European Respiratory Society – ERS*) обществ [22–26]. DL_{CO} оценивалась при однократном вдохе газовой смеси, содержащей монооксид углерода (CO), с задержкой дыхания [25, 26].

Анализировались следующие параметры:

- форсированная спирометрия: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$;
- бодиплетизмография: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), $ООЛ / ОЕЛ$, внутригрудной

объем газа (ВГО), общее бронхиальное сопротивление ($R_{\text{ав общ.}}$);

- диффузионный тест (DL_{CO}).

При анализе показателей, полученных в результате комплексного функционального исследования системы дыхания, были использованы должные значения для общей популяции, которые рассчитывались с помощью калькулятора по формулам *Global Lung Function Initiative (GLI)* (<http://gli-calculator.ersnet.org/>) с учетом антропометрических характеристик (пол, возраст и рост). Результаты выражались как в процентах от должного значения (полученное значение / должное значение, $\times 100\%$), так и в виде z-индекса. Нормальным диапазоном значений z-индекса являлся интервал от $-1,645$ до $+1,645$. Соответственно, за нижнюю границу нормы (НГН) принималось значение z-индекса, равное $-1,645$. Перед проведением диагностических тестов измерялись рост и масса тела (без обуви и верхней одежды).

КТ ОГК выполнялась по стандартной методике, сканирование проводилось с задержкой дыхания на вдохе, в спиральном режиме, толщина среза – 1,0 мм, матрица – 512×512 точек.

Для анализа использовались реконструкции с легочным фильтром в аксиальной плоскости.

На момент выполнения исследования ФВД у обследованных пациентов сохранялись резидуальные изменения обоих легких после перенесенного COVID-19-ассоциированного поражения легких различной степени выраженности по данным КТ ОГК.

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства (протокол № 01-21 от 14.05.21).

Статистическая обработка результатов выполнена методами описательной статистики с применением прикладного пакета программ *Statistica 10.0* (*StatSoft Inc.*, США). Данные анализировались на соответствие распределения значений изучаемого показателя закону нормального распределения (тест Колмогорова–Смирнова). Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение (*SD*) для количественных переменных с нормальным распределением или медианы (*Me*) (нижний квартиль; верхний квартиль) для показателей с другим распределением. Число пациентов (*n*) использовалось для категориальных переменных. Непрерывные переменные попарно сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием линейной корреляции или ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов и данные ФВД представлены в табл. 1.

По данным КТ ОГК у всех пациентов на момент проведения исследований сохранялись двусторонние

Таблица 1

Характеристика пациентов, показатели легочной вентиляции и диффузионной способности легких у пациентов после COVID-19 в период выздоровления

Table 1

Patient characteristics, lung ventilation indicators, and diffusion capacity in post-COVID-19 patients during convalescence

Показатель	Общая группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
	<i>n</i> = 434	<i>n</i> = 153	<i>n</i> = 161	<i>n</i> = 120
Возраст, годы	55 (46–64)	52 (46–62)	58 (47–65)	56 (46–64)
Пол, <i>n</i> :				
• мужской	252	91	95	66
• женский	182	62	66	54
Рост, см	172 (163–178)	173 (164–179)	172 (163–178)	172 (163–178)
ИМТ, кг / м ²	30 (27–34)	30 (27–34)	31 (27–33)	31 (27–35)
Интервал между появлением первых симптомов и функциональным исследованием, дни	96 (65–135)	58 (47–67)	99 (84–113)	164 (140–182)
Изменение КТ _{макс.} , %:	60 \pm 22	57 \pm 22	62 \pm 21	60 \pm 23
• КТ1 (0–25 %)	7,6	6,5	6,2	10,8
• КТ2 (25–50 %)	24,9	30,7	21,1	22,6
• КТ3 (50–75 %)	36,4	36,0	41,0	30,8
• КТ4 (75–100 %)	31,1	26,8	31,7	35,8
Интервал между выпиской из стационара и функциональным исследованием, дни	63 (38–98)	33 (23–39)	68 (57–81)	132 (108–156)
ЖЕЛ, % _{доп.}	83 \pm 23	81 \pm 18	85 \pm 30	85 \pm 17
z-индекс	$-1,344 \pm 1,801$	$-1,568 \pm 1,501$	$-1,221 \pm 2,266$	$-1,221 \pm 1,381$
ЖЕЛ < НГН, <i>n</i> (%)	37,4	41,4	36,5	33,3

Начало. Окончание табл. 1 см. на стр. 562

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 561

ФЖЕЛ, % _{допж.}	88 ± 25	85 ± 19	89 ± 33	89 ± 19
z-индекс	-0,872 ± 1,861	-1,082 ± 1,400	-0,762 ± 2,482	-0,755 ± 1,308
ФЖЕЛ < НГН, %	27,9	30,9	26,1	26,7
ОФВ ₁ , % _{допж.}	91 ± 23	89 ± 18	93 ± 30	92 ± 18
z-индекс	-0,589 ± 1,899	-0,806 ± 1,277	-0,451 ± 2,631	-0,500 ± 1,274
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, % _{допж.}	104 ± 8	104 ± 7	104 ± 7	104 ± 8
z-индекс	0,535 ± 0,936	0,558 ± 0,952	0,566 ± 0,902	0,463 ± 0,965
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < НГН, %	1,8	3,3	1,2	0,8
ОЕЛ, % _{допж.}	90 ± 23	88 ± 18	91 ± 30	91 ± 17
z-индекс	-0,873 ± 1,935	-1,061 ± 1,539	-0,759 ± 2,511	-0,787 ± 1,418
ОЕЛ < НГН, n (%)	28,6	32,9	26,6	25,9
ВГО, % _{допж.}	89 ± 28	86 ± 20	91 ± 39	88 ± 20
z-индекс	-0,675 ± 1,168	-0,777 ± 1,075	-0,585 ± 1,324	-0,668 ± 1,048
ООЛ, % _{допж.}	106 ± 31	105 ± 25	106 ± 32	107 ± 38
z-индекс	0,133 ± 0,954	0,124 ± 0,886	0,138 ± 0,934	0,139 ± 1,067
ООЛ / ОЕЛ, % _{допж.}	120 ± 23	122 ± 18	119 ± 18	119 ± 32
z-индекс	0,864 ± 0,918	0,952 ± 0,797	0,826 ± 0,752	0,805 ± 1,221
R _{ав общ.} , кПа × с / л	0,27 ± 0,11	0,26 ± 0,09	0,26 ± 0,09	0,27 ± 0,11
DL _{CO} , % _{допж.}	75 ± 25	73 ± 23	75 ± 27	76 ± 24
z-индекс	-1,978 ± 2,014	-2,145 ± 1,963	-1,941 ± 2,151	-1,815 ± 1,887
DL _{CO} < НГН, %	52,8	53,6	53,5	50,8

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; КТ_{макс.}, % – максимальный объем поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки в острой фазе инфекции COVID-19; НГН – нижняя граница нормы; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ВГО – внутригрудной объем газа; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; R_{ав общ.} – общее бронхиальное сопротивление дыхательных путей; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; данные представлены как медиана (нижний квартиль-верхний квартиль) или среднее значение ± стандартное отклонение; нижняя граница нормы определялась при значении z-индекса соответствующего показателя (-1,645); статистически значимых различий между группами не выявлено. Красным шрифтом выделены значения менее нижней границы нормы.

Note: data are presented as median (lower quartile-upper quartile) or mean ± standard deviation; the lower limit of the norm was determined at the value of the z-index of the corresponding indicator (-1.645); no statistically significant differences between the groups were found. Values less than the lower limit of normal are highlighted in red.

изменения в легких. В табл. 1 отмечено, что средние значения показателей легочной вентиляции сохранялись в пределах нормы у пациентов как общей, так и отдельных групп. Единственным функциональным отклонением было снижение параметра DL_{CO} у пациентов как общей, так и отдельных групп. Статистически значимых различий между пациентами всех групп не выявлено. Установлено снижение DL_{CO} у большинства обследованных: 53 % случаев – в общей группе и 54, 54 и 51 % случаев – в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. Рестриктивные нарушения вентиляции (снижение ОЕЛ < НГН) выявлены у 29 % больных общей группы, при этом отмечалась тенденция к нормализации ОЕЛ со временем (у 33, 27 и 26 % пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно), статистически значимых различий не выявлено. Обструктивные нарушения вентиляции (снижение ОФВ₁ / ФЖЕЛ < НГН) выявлены в 2 % случаев в общей группе, и в 3, 1 и 1 % случаев – у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно.

Выявлены статистически значимые корреляционные связи между максимальным объемом поражения легочной ткани в острый период COVID-19 (КТ_{макс.}), возрастом обследованных и значениями показателей спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста (табл. 2). Наиболее сильная корреляционная

связь выявлена между показателями DL_{CO} и КТ_{макс.} (см. табл. 2, рисунок). С временным интервалом между выпиской из стационара и проведением функциональных исследований системы дыхания статистически значимых корреляционных связей не выявлено.

Обсуждение

По данным поперечного обсервационного исследования, включающего большую когорту пациентов (n = 434), перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких, продемонстрировано, что у пациентов сохраняются резидуальные изменения бронхолегочной системы различной степени выраженности.

В целом по группе показатели легочной вентиляции (спирометрии и бодиплетизмографии) были в пределах нормы, в отличие от показателя DL_{CO}, сниженного в целом по группе и являющегося аномальным более чем у 50 % пациентов. Нарушения легочной вентиляции были менее выражены по сравнению с таковыми изменениями легочного газообмена – рестриктивные нарушения диагностированы у 29 % пациентов, обструктивные – у 2 %.

Таким образом, ранее полученные данные [16–19] о том, что нарушение DL_{CO} является наиболее частым функциональным отклонением системы дыхания по-

Таблица 2
Коэффициент корреляции между функциональными показателями и максимальным объемом поражения легочной ткани в острый период и возрастом пациентов; %_{долж.}

Table 2
Correlation coefficient between functional indicators and the maximum volume of lung damage in the acute period and age of the patients; %_{pred.}

Показатель	ФЖЕЛ	ОФV ₁	ОФV ₁ / ФЖЕЛ	DL _{CO}	ЖЕЛ	ОЕЛ	ВГО	ООЛ
Возраст, годы	-0,10 [*]	-0,05	0,21 ^{***}	-0,23 ^{***}	-0,11 [*]	-0,17 ^{***}	-0,14 ^{**}	-0,34 ^{***}
КТ _{макс.} , %	-0,36 ^{***}	-0,31 ^{***}	0,32 ^{***}	-0,43 ^{***}	-0,37 ^{***}	-0,39 ^{***}	-0,30 ^{***}	-0,35 ^{***}
Временной интервал «выписка-обследование ФВД», дни	0,06	0,23	-0,03	0,06	0,06	0,05	0,01	0,01

Примечание: КТ_{макс.}, % – максимальный объем поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки в острой фазе инфекции COVID-19; ФВД – функции внешнего дыхания; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФV₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ВГО – внутригрудной объем газа; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,005$; *** – $p < 0,001$.

Note: *, $p < 0,05$; **, $p < 0,005$; ***, $p < 0,001$.

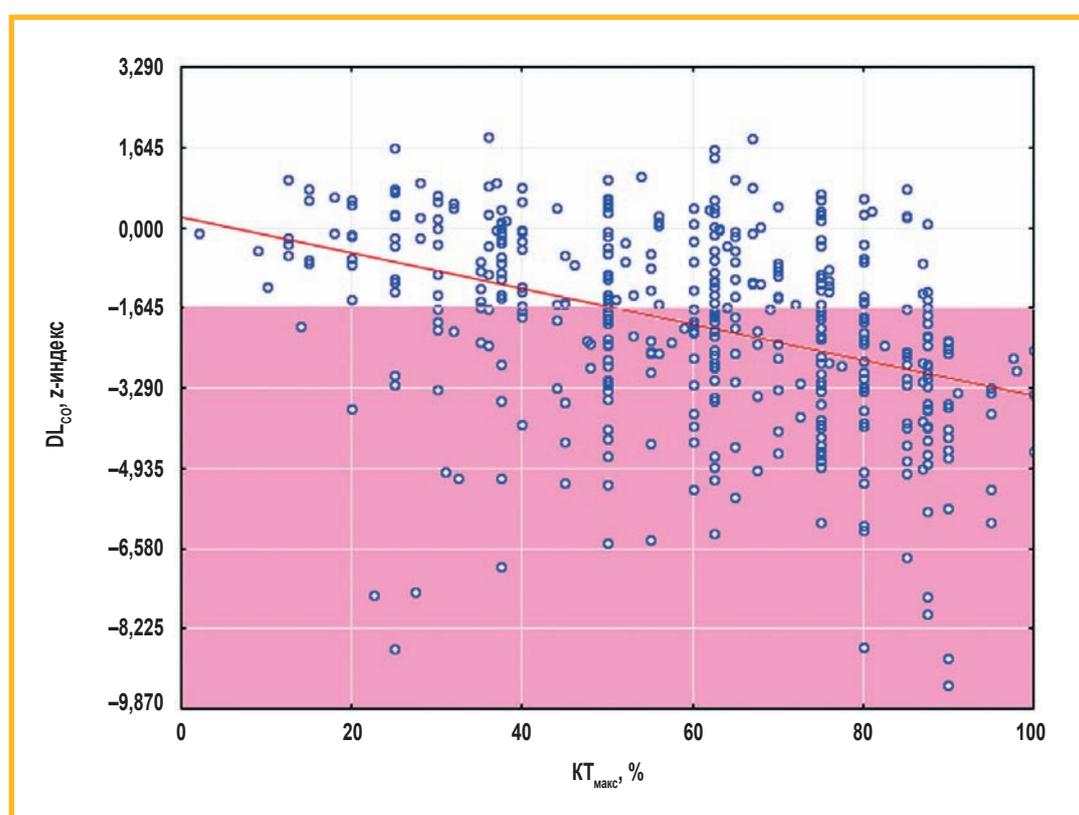


Рисунок. Диффузионная способность легких у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в период выздоровления в зависимости от выраженности структурных изменений (максимального объема поражения легочной ткани (%) от общего объема легких) в острый период

Примечание: DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; КТ_{макс.}, % – максимальный объем поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки в острой фазе инфекции COVID-19; z-индекс –1,645 – нижняя граница нормы, все значения ниже которой являются отклонениями от нормы (площадь розового цвета).

Figure. Lung diffusion capacity in patients after a new coronavirus infection during the convalescence period depending on the severity of lung damage (maximum volume of lung damage in % of the total lung volume) in the acute period

Note: Z-index, –1.645 is the lower limit of normal, all values below which are considered abnormal (pink area).

сле перенесенного COVID-19, подтверждаются результатами данного многоцентрового исследования. При анализе данных патоморфологических исследований легких больных COVID-19 высказано мнение, что нарушение переноса кислорода связано с повреждением аэрогематического барьера, обусловленного

как диффузным альвеолярным повреждением, так и нарушением микроциркуляции [14, 27].

По результатам оценки гистологических изменений в легких у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (*Me* времени между исследованием и перенесенным COVID-19 составила 72 дня), пока-

зано, что наиболее часто в реконвалесцентный период выявляются нарушения микроциркуляции, сочетающиеся с мелкими участками острого повреждения легких [29]. Кроме того, В.П. Золотницкой и соавт. [30] с помощью однофотонной эмиссионной КТ ОГК оценены изменения микроциркуляторного русла легких у пациентов ($n = 136$) без заболеваний органов дыхания в анамнезе после перенесенного COVID-19. Показано, что у всех обследованных, независимо от степени тяжести поражения легочной ткани, имеет место нарушение микроциркуляции легких [30]. По-видимому, снижение DL_{CO} в этот период обусловлено нарушением прежде всего микроциркуляции.

Сравнение данных разных исследований представляет определенные сложности, которые связаны с различием в их дизайне, популяциях пациентов, критериях оценки тяжести заболевания в острый период, используемых функциональных методах и системах должных значений, критериях при анализе вентиляционных и газообменных нарушений, а также времени обследования. Несмотря на это, обращает на себя внимание высокая степень согласия относительно параметра DL_{CO} , снижение которого остается наиболее частым функциональным нарушением у пациентов в течение 6 мес. после выписки из стационара [1–22].

Лучше всего сравнивать полученные результаты с таковыми крупных метаанализов. В одном из первых метаанализов R. Torres-Castro et al. продемонстрировано, что в ранний период выздоровления (1-й месяц) наиболее частым функциональным нарушением является снижение DL_{CO} [28]. Показано, что через 1 мес. после COVID-19 отклонения DL_{CO} от нормальных значений выявлены у 48 % пациентов. Рестриктивные нарушения, т. е. снижение объема легких, также встречались достаточно часто – примерно у 15 % пациентов, тогда как обструктивные нарушения выявлены лишь в 7 % случаев [28]. В другом метаанализе, посвященном оценке влияния COVID-19 на систему дыхания через 3–6 мес. от начала заболевания или выписки из инфекционного стационара, показано, что изменения в легких по данным КТ ОГК выявлены у 59 % пациентов, функциональные нарушения системы дыхания – у 39 %, из них нарушение DL_{CO} , рестриктивный и обструктивный паттерн вентиляционных нарушений – в 31, 12 и 8 % случаев соответственно. Кроме того, выявлены такие нарушения, как одышка (32 %), боль в грудной клетке (16 %), кашель (13 %), снижение качества жизни (52 %) [9].

Выявленная в данном исследовании более высокая частота функциональных отклонений обусловлена тем, что в исследование были включены пациенты с более тяжелым течением COVID-19 по данным КТ ОГК в острый период заболевания – у 67,5 % пациентов отмечены тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания и объем поражения легких > 50 %. Все пациенты, включенные в анализ, получали стационарное лечение, в т. ч. в условиях реанимационного отделения.

При проведении корреляционного анализа выявлены статистически значимые обратные корреляционные связи между функциональными показателями системы дыхания и возрастом, а также максимальным

поражением легочной ткани в острый период, что является вполне ожидаемым результатом. Известно, что процесс восстановления у пожилых людей протекает сложнее и занимает больше времени. Это обусловлено наличием сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, наличием сахарного диабета, ожирения и др. Более тяжелое поражение легочной ткани приводит также к более выраженным функциональным нарушениям, при этом требуется более длительное время на восстановление.

Ограничение исследования. Важным ограничением настоящего исследования является отсутствие функциональных данных до COVID-19, поэтому невозможно оценить реальное влияние новой коронавирусной инфекции на изменение функциональных показателей системы дыхания. Это ограничение частично нивелируется сравнением полученных данных с референсными (должными) значениями и тем фактом, что в качестве одного из критериев исключения из исследования являлось наличие хронических заболеваний легких в анамнезе.

Заключение

По результатам исследования установлено, что в течение 6 мес. после перенесенного COVID-19 у пациентов сохраняются структурные изменения легких по данным КТ ОГК. Показатели легочной вентиляции у большинства пациентов в течение этого периода нормализуются, тогда как у большей части пациентов сохраняются нарушения газообменной функции, т. е. снижение DL_{CO} , что требует дальнейшего динамического мониторинга.

Литература

- Bellan M., Soddu D., Balbo P.E. et al. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw. Open.* 2021; 4 (1): e2036142. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.
- Lerum T.V., Aaløkken T.M., Brønstad E. et al. Lung function and CT findings three months after hospital admission for COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2020; 57 (4): 2003448. DOI: 10.1183/13993003.03448-2020.
- Liang L., Yang B., Jiang N. et al. Three-month follow-up study of survivors of coronavirus disease 2019 after discharge. *J. Korean Med. Sci.* 2020; 35 (47): e418. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e418.
- Sonnweber T., Sahanic S., Pizzini A. et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (4): 2003481. DOI: 10.1183/13993003.03481-2020.
- The writing committee for the COMEBAC study group; Morin, L.; Savale, L. et al. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA.* 2021; 325 (15): 1525–1534. DOI: 10.1001/jama.2021.3331.
- Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
- Cao J., Zheng X., Wei W. et al. Three-month outcomes of recovered COVID-19 patients: prospective observational study. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2021; 15: 17534666211009410. DOI: 10.1177/17534666211009410.
- Abdallah S.J., Voduc N., Corrales-Medina V.F. et al. Pulmonary function and functional capacity four months after COVID-19. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18 (11): 1912–1917. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202012-1489RL.
- Sanchez-Ramirez D.C., Normand K., Zhaoyun Y., Torres-Castro R. Long-term impact of COVID-19: A systematic review of the literature

- and meta-analysis. *Biomedicines*. 2021; 9 (8): 900. DOI: 10.3390/biomedicines9080900.
10. Frija-Masson J., Debray M.P., Gilbert M. et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post infection. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (2): 2001754. DOI: 10.1183/13993003.01754-2020.
 11. 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.
 12. You J., Zhang L., Ni-jia-Ti M. et al. Anormal pulmonary function and residual CT abnormalities in rehabilitating COVID-19 patients after discharge. *J. Infect.* 2020; 81 (2): e150–152. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.003.
 13. Liu K., Zhang W., Yang Y. et al. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther. Clin. Pract.* 2020; 39: 101166. DOI: 10.1016/j.ctcp.2020.101166.
 14. Huang Y., Tan C., Wu J. et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 163. DOI: 10.1186/s12931-020-01429-6.
 15. Li X., Wang C., Kou S. et al. Lung ventilation function characteristics of survivors from severe COVID-19: a prospective study. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 300. DOI: 10.1186/s13054-020-02992-6.
 16. 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.
 17. 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: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2020_78.pdf
 18. Крюков Е.В., Савушкина О.И., Черняк А.В., Кулагина И.Ц. Диагностика неравномерности легочной вентиляции методом вымывания азота при множественном дыхании у больных, перенесших COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 30–36. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-30-36.
 19. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. и др. Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца после перенесенного COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 580–586. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587.
 20. Shah A.S., Wong A.W., Hague C.J. et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax*. 2021; 76 (4): 402–404. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216308.
 21. van den Borst B., Peters J.B., Brink M. et al. Comprehensive health assessment 3 months after recovery from acute Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73 (5): e1089–1098. DOI: 10.1093/cid/ciaa1750.
 22. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н., Каменова 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. *Практическая пульмонология*. 2020; (1): 104–106. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2020_104.pdf
 23. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации по использованию метода спирометрии. 2022. Доступно на: <https://www.spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
 24. 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.
 25. Macintyre N., Srapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (4): 720–735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905.
 26. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
 27. Самсонова М.В., Михалева Л.М., Зайратьянц О.В. и др. Патология легких при COVID-19 в Москве. *Архив патологии*. 2020; 82 (3): 32–40. DOI: 10.17116/patol20208204132.
 28. Torres-Castro R., Vasconcello-Castillo L., Alsina-Restoy X. et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021; 27 (4): 328–337. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013.
 29. Самсонова М.В., Контршиков А.С., Черняев А.Л. и др. Патогистологические изменения в легких в отдаленные сроки после COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 571–579. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579.
 30. Золотницкая В.П., Титова О.Н., Кузубова Н.А. и др. Изменения микроциркуляции в легких у пациентов, перенесших COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 588–597. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-588-597.

Поступила: 03.05.22
Принята к печати: 20.06.22

References

1. Bellan M., Soddu D., Balbo P.E. et al. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw. Open*. 2021; 4 (1): e2036142. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.
2. Lerum T.V., Aalokken T.M., Bronstad E. et al. Lung function and CT findings three months after hospital admission for COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2020; 57 (4): 2003448. DOI: 10.1183/13993003.03448-2020.
3. Liang L., Yang B., Jiang N. et al. Three-month follow-up study of survivors of coronavirus disease 2019 after discharge. *J. Korean Med. Sci.* 2020; 35 (47): e418. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e418.
4. Sonnweber T., Sahanic S., Pizzini A. et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (4): 2003481. DOI: 10.1183/13993003.03481-2020.
5. The writing committee for the COMEBAC study group; Morin, L.; Savale, L. et al. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021; 325 (15): 1525–1534. DOI: 10.1001/jama.2021.3331.
6. Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
7. Cao J., Zheng X., Wei W. et al. Three-month outcomes of recovered COVID-19 patients: prospective observational study. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2021; 15: 17534666211009410. DOI: 10.1177/17534666211009410.
8. Abdallah S.J., Voduc N., Corrales-Medina V.F. et al. Pulmonary function and functional capacity four months after COVID-19. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18 (11): 1912–1917. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202012-1489RL.
9. Sanchez-Ramirez D.C., Normand K., Zhaoyun Y., Torres-Castro R. Long-term impact of COVID-19: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Biomedicines*. 2021; 9 (8): 900. DOI: 10.3390/biomedicines9080900.
10. Frija-Masson J., Debray M.P., Gilbert M. et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post infection. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (2): 2001754. DOI: 10.1183/13993003.01754-2020.
11. 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.
12. You J., Zhang L., Ni-jia-Ti M. et al. Anormal pulmonary function and residual CT abnormalities in rehabilitating COVID-19 patients after discharge. *J. Infect.* 2020; 81 (2): e150–152. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.003.
13. Liu K., Zhang W., Yang Y. et al. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther. Clin. Pract.* 2020; 39: 101166. DOI: 10.1016/j.ctcp.2020.101166.
14. Huang Y., Tan C., Wu J. et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 163. DOI: 10.1186/s12931-020-01429-6.
15. Li X., Wang C., Kou S. et al. Lung ventilation function characteristics of survivors from severe COVID-19: a prospective study. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 300. DOI: 10.1186/s13054-020-02992-6.
16. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kryukov E.V. et al. [Pulmonary function after COVID-19 in early convalescence phase]. *Meditsinskiy alfavit*. 2020; (25): 7–12. DOI: 10.33667/2078–5631–2020–25–7–12 (in Russian).
17. Zaytsev A.A., Savushkina O.I., Chernyak A.V. et al. [Clinical and functional characteristics of patients who underwent a new coronavirus infection COVID-19]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2020; (1):

- 78–81. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_78.pdf (in Russian).
18. Kryukov E.V., Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kulagina I.Ts. [Diagnosing ventilation inhomogeneity after COVID-19 by multiple-breath nitrogen washout test]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (1): 30–36. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-30-36 (in Russian).
 19. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kryukov E.V. et al. [Follow-up pulmonary function of COVID-19 patients 4 months after hospital discharge]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 580–586. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587 (in Russian).
 20. Shah A.S., Wong A.W., Hague C.J. et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax*. 2021; 76 (4): 402–404. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216308.
 21. van den Borst B., Peters J.B., Brink M. et al. Comprehensive health assessment 3 months after recovery from acute Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin. Infect. Dis*. 2021; 73 (5): e1089–1098. DOI: 10.1093/cid/ciaa1750.
 22. Aisanov Z.R., Kalmanova E.N., Kameneva M.Yu. et al. [Recommendations of the Russian Respiratory Society on scientific research of the treatment system during the COVID-19 pandemic. Version 1.1. May 19, 2020]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2020; (1): 104–106. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_104.pdf (in Russian).
 23. Russian Respiratory Society. [Clinical guidelines for the use of the spirometry method]. 2022. Available at: <https://www.spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (in Russian).
 24. 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.
 25. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J*. 2005; 26 (4): 720–735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905.
 26. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J*. 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
 27. Samsonova M.V., Mikhaleva L.M., Zayrat'yants O.V. et al. [Lung pathology of COVID-19 in Moscow]. *Arkhiv patologii*. 2020; 82 (4): 32–40. DOI: 10.17116/patol20208204132 (in Russian).
 28. Torres-Castro R., Vasconcello-Castillo L., Alsina-Restoy X. et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021; 27 (4): 328–337. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013.
 29. Samsonova M.V., Kontorshchikov A.S., Chernyaev A.L. et al. [Long-term pathological changes in lungs after COVID-19]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 571–579. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579 (in Russian).
 30. Zolotnitskaya V.P., Titova O.N., Kuzubova N.A. et al. [Changes in pulmonary microcirculation after COVID-19]. *PULMONOLOGIYA*. 2021; 31 (5): 588–597. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-588-597 (in Russian).

Received: May 03, 2022

Accepted for publication: June 20, 2022

Информация об авторах / Author Information

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Aleksandr V. Chernyak, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Physician of Functional Diagnostics, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, State Budgetary Healthcare Institution D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Healthcare Department of Moscow; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Карчевская Наталья Анатольевна – врач-пульмонолог, научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, научный сотрудник отделения торакоабдоминальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: karchevskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8368-1056>)

Natalya A. Karchevskaya, Pulmonologist, Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Researcher, Department of thoraco-abdominal surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: karchevskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8368-1056>)

Савушкина Ольга Игоревна – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; заведующая отделением исследований функции внешнего дыхания центра функционально-диагностических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-28-61; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru (SPIN-код: 2988-8700; Author ID: 964904; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>)

Olga I. Savushkina, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Head of the Department of External Respiratory Function Research, Center for Functional

Diagnostic Research, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (499) 263-28-61; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru (SPIN: 2988-8700; Author ID: 964904; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>)

Мустафина Малика Харисовна – к. м. н., научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; врач функциональной диагностики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-34-77; e-mail: mustafina_m_kh@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 6530-5830; Author ID: 687382; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0250-9949>)

MaliKa Kh. Mustafina, Candidate of Medicine, Researcher, Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Physician of Functional Diagnostics, 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.: (499) 248-34-77; e-mail: mustafina_m_kh@staff.sechenov.ru (SPIN: 6530-5830; Author ID: 687382; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0250-9949>)

Синицын Евгений Александрович – главный врач медицинского центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; ассистент кафедры факультетской терапии и профболезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: sinymlad@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8813-5932>)

Evgeny A. Sinityn, Chief Physician, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Assistant of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: sinymlad@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8813-5932>)

Калманова Елена Николаевна – к. м. н., заведующая отделением функциональной и ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: kalmanova@mail.ru (SPIN-код: 7286-1538; Author ID: 581036; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8681-7569>)

Elena N. Kalmanova, Candidate of Medicine, Head of the Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, State Budgetary Healthcare Institution

D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Healthcare Department of Moscow; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: kalmanova@mail.ru (SPIN: 7286-1538; Author ID: 581036; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8681-7569>)

Самсонова Мария Викторовна — д. м. н., заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

María V. Samsonova, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Pathological Anatomy and Immunology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Зарянова Елена Алексеевна — к. м. н., врач-пульмонолог медицинского центра, старший научный сотрудник отдела клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: elezar@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-1497>)

Elena A. Zaryanova, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Medical Center, Senior Researcher, Clinical Research Department, Federal Pulmonology

Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: elezar@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-1497>)

Зыков Кирилл Алексеевич — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заместитель директора по научной и инновационной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; заведующий кафедрой факультетской терапии и профболезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: kirillaz@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>)

Kirill A. Zikov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research and Innovation, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Head of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: kirillaz@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>)

Участие авторов

Черняк А.В. — разработка дизайна проекта, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста

Карчевская Н.А. — набор клинического материала, редактирование текста

Савушкина О.И. — набор клинического материала, интерпретация результатов, редактирование текста

Мустафина М.Х. — набор клинического материала, редактирование текста

Синицын Е.А. — набор клинического материала, редактирование текста

Калманова Е.Н. — редактирование текста

Самсонова М.В. — редактирование текста

Зарянова Е.А. — набор клинического материала

Зыков К.А. — разработка дизайн проекта, редактирование текста

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

Authors Contribution

Chernyak A.V. — development of the project design, collection of the clinical material, analysis and interpretation of the results, writing the text

Karчевskaya N.A. — collection of the clinical material, text editing

Savushkina O.I. — collection of the clinical material, interpretation of the results, text editing

Mustafina M.Kh. — collection of the clinical material, text editing

Sinitsyn E.A. — collection of the clinical material, text editing

Kalmanova E.N. — text editing

Samsonova M.V. — text editing

Zaryanova E.A. — collection of the clinical material

Zykov K.A. — project design development, text 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 accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Практика лечения внебольничной пневмонии у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в многопрофильном стационаре

Р.Э.Байсултанова¹, С.А.Рачина^{2,3}, И.М.Котидис¹, О.А.Купрюшина² ✉, С.-А.-Х.Альхаласех¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

² 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

³ Межрегиональная ассоциация общественных объединений «Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии»: 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Внебольничная пневмония (ВП) – распространенное острое инфекционное заболевание у взрослых. При сахарном диабете (СД) повышается риск развития ВП и ухудшается прогноз. В связи с этим представляет интерес оценка реальной практики лечения ВП у лиц с СД с позиции современных клинических рекомендаций. **Целью** исследования явилось изучение существующей практики ведения взрослых пациентов с ВП и сопутствующим СД 2-го типа (СД2) в многопрофильном стационаре с оценкой ее соответствия национальным клиническим рекомендациям. **Методы.** Одномоментное наблюдательное исследование проводилось на базе пульмонологического отделения республиканской клинической больницы. В исследование включались взрослые пациенты с определенным диагнозом ВП и ранее диагностированным СД2. Для каждого случая регистрировались демографические характеристики, тяжесть ВП, наличие и характер осложнений, системная антибактериальная терапия (АБТ) и соответствие 16 индикаторам качества (ИК), при помощи которых определяются адекватность обследования, лечения и вторичной профилактики ВП на фоне сопутствующего СД. Выбор ИК основывался на ключевых положениях клинических рекомендаций по ВП и алгоритмов специализированной медицинской помощи больным СД. **Результаты.** В исследование включены пациенты ($n = 48$; средний возраст – $63,9 \pm 10,5$ года). У 81 % больных отмечалось нетяжелое течение ВП. Критерии тяжести оценивались у 60 %, прогноз – у 17 % пациентов. Рентгенологическое исследование, пульсоксиметрия и общий анализ крови выполнены своевременно в 100 % случаев. У 19 % больных проводилось культуральное исследование респираторных образцов, микробиологическое исследование крови выполнено в 11,11 % случаев тяжелой ВП. Экспресс-тесты на пневмококковую и легионеллезную антигенурию не применялись. Мониторинг гликемии проводился ежедневно у 27 % пациентов. АБТ инициирована своевременно у 100 % больных. **Заключение.** Отмечаются низкая приверженность многим ИК, недостаточный контроль гликемии и коррекции сахароснижающей терапии при лечении госпитализированных больных ВП и сопутствующим СД2, что может ухудшать клинические исходы.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, сахарный диабет 2-го типа, клинические рекомендации, индикаторы качества, качество медицинской помощи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Работа проведена за счет собственных средств ее авторов.

Этическая экспертиза. Учитывая наблюдательный характер исследования, проведения его этической экспертизы не требовалось. Весь процесс диагностики и лечения внебольничной пневмонии и сахарного диабета 2-го типа, включая назначение лекарственных средств, осуществлялся лечащим врачом пациента согласно стандартам, принятым в лечебном учреждении без вмешательства врача-исследователя. Протокол исследования и сопутствующие документы рассмотрены на заседании Локального этического комитета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Протокол № 30 от 17.06.21).

Благодарность. Авторы выражают благодарность сотрудникам пульмонологического отделения республиканской клинической больницы за сотрудничество при проведении данного исследования.

Для цитирования: Байсултанова Р.Э., Рачина С.А., Котидис И.М., Купрюшина О.А., Альхаласех С.-А.-Х. Практика лечения внебольничной пневмонии у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в многопрофильном стационаре. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 568–575. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-568-575

Management of community-acquired pneumonia in adults with type 2 diabetes mellitus in a multidisciplinary hospital

Roza E. Baysultanova¹, Svetlana A. Rachina^{2,3}, Ioanis M. Kotidis¹, Olga A. Kupriushina² ✉, Saif Authman Khaleel Alhalaseh¹

¹ The Peoples' Friendship University, Ministry of Science and higher Education of Russia: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, 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

³ Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy: ul. Krupskoy 28, Smolensk, 214019, Russia

Abstract

Community-acquired pneumonia (CAP) is a common acute infectious disease in adults. Diabetes mellitus (DM) increases the incidence of CAP and worsens the prognosis. In this regard, the assessment of the current practice of CAP management in patients with concomitant DM and its compliance with clinical guidelines is of great interest. **Purpose.** To study the current practice of CAP treatment in adult patients with concomitant type 2 DM in a multidisciplinary hospital and evaluate its compliance with the national clinical guidelines. **Methods.** A cross-sectional observational study was carried out in a pulmonology department of a republican clinical hospital. The study recruited adult patients with a confirmed diagnosis of CAP and previously diagnosed type 2 DM. For each case, demographic characteristics, the severity of CAP, the presence and nature of complications, systemic antibiotic therapy (ABT) and compliance with 16 quality indicators (QI) were recorded. The quality indicators described the adequacy of examination, treatment and secondary prevention of CAP in the presence of concomitant DM. QIs were chosen based on the national clinical guidelines for CAP and algorithms for specialized medical care for patients with DM. **Results.** Altogether, 48 patients with the average age of 63.9 ± 10.5 years were enrolled. 81% of patients had mild CAP. The severity criteria were assessed in 60% of the patients, prognosis – in 17% of the patients. X-ray examination, pulse oximetry and complete blood count were performed on time in 100% of the cases. A total of 19% of patients had a culture of respiratory specimens. A blood culture was performed in 11,11% of the cases of severe CAP (SCAP). Rapid urine tests for pneumococcal and legionella antigens have not been used. Glycemia was monitored daily in 27% of the patients. ABT was initiated on time in 100% of the patients. **Conclusion.** Low adherence to many QIs, insufficient control of glycemia and correction of sugar-lowering therapy in the treatment of hospitalized patients with CAP and concomitant type 2 DM were observed, which can worsen clinical outcomes.

Key words: Community-acquired pneumonia, type 2 diabetes mellitus, clinical guidelines, quality indicators, quality of care.

Conflict of interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding. The work was carried out at the expense of the authors.

Ethical review. Given the observational nature of the study, the ethical review was not required. The entire process of diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia and type 2 diabetes mellitus, including the prescription of drugs, was carried out by the patient's attending physician in accordance with the standards adopted in the medical institution without the intervention of the study doctor. The study protocol and accompanying documents were reviewed at a meeting of the Local Ethics Committee of the Peoples' Friendship University of Russia, The Ministry of Education and Science of Russia (Meeting Minutes June 17, 21, No.30).

Acknowledgments. The authors are grateful to the staff of the pulmonary department of the Republican Clinical Hospital for their cooperation in this study.

For citation: Baysultanova R.E., Rachina S.A., Kotidis I.M., Kupriushina O.A., Alhalaseh S.A.Kh. Management of community-acquired pneumonia in adults with type 2 diabetes mellitus in a multidisciplinary hospital. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 568–575 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-568-575

Внебольничная пневмония (ВП) относится к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний у взрослых. Заболеваемость ВП в развитых странах колеблется в широком диапазоне, достигая в старших возрастных группах 25–44 ‰ [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, пневмонии и грипп занимают 3–4-ю позицию среди всех причин смерти в развитых странах и 1-ю – среди инфекционных болезней [2].

При сахарном диабете увеличивается вероятность развития ВП, что ассоциируется с более высокой летальностью. По данным эпидемиологических исследований, риск развития ВП на фоне СД повышается в 1,32–1,92 раза [3, 4], госпитализаций – в 1,3–1,8 раза [5, 6]. У лиц с СД пневмонии отличаются более высоким риском осложнений, затяжным течением, сопровождаются выраженной и длительной декомпенсацией углеводного обмена [7, 8].

Улучшить исход ВП и сократить расходы на лечение позволяет следование современным клиническим рекомендациям [9].

Целью исследования явилось изучение существующей практики ведения взрослых госпитализированных пациентов с ВП и сопутствующим СД 2-го типа (СД2) в многопрофильном стационаре с оценкой ее соответствия национальным клиническим рекомендациям.

Материалы и методы

Одномоментное наблюдательное исследование проводилось на базе пульмонологического отделения одной из республиканских клинических больниц Российской Федерации.

Критерии включения:

- взрослые госпитализированные пациенты с определенным диагнозом ВП и ранее диагностированным СД2.

Критерии исключения:

- наличие другого инфекционного заболевания, при котором требуется назначение системной антибактериальной терапии (АБТ);
- выраженная иммуносупрессия (лучевая или химиотерапия по поводу злокачественного новообразования);
- прием иммунодепрессантов, включая системные глюкокортикостероиды в фармакодинамических дозах, по поводу любых заболеваний;
- инфекция вирусом иммунодефицита человека;
- выраженная лейкопения ($\leq 1,0 \times 10^9 / л$);
- беременность или кормление грудью;
- отсутствие АБТ в течение 7 дней до госпитализации за исключением документированной неэффективности предшествующего режима терапии данного эпизода ВП.

В исследование включались все пациенты, соответствующие критериям включения / исключения, госпитализированные в период с 01.01.17 по 31.12.18.

Для каждого случая ВП регистрировались демографические характеристики, степень тяжести ВП, наличие и характер осложнений, назначенная АБТ. В рамках изучения практики ведения пациентов оценивалось следование следующим индикаторам качества (ИК):

- наличие оценки прогноза по одной из шкал (PORT (*Pneumonia Outcomes Research Team*) – шкала оценки риска неблагоприятного исхода при внебольничной пневмонии; CURB / CRB-65 – алгоритм

- оценки риска неблагоприятного исхода и выбора места лечения при внебольничной пневмонии);
- наличие оценки тяжести ВП;
- госпитализация / перевод пациента с тяжелой ВП (ТВП) в течение 1 ч с момента поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) стационара;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки (ОГК) в течение 24 ч с момента госпитализации (если не выполнялось на амбулаторном этапе);
- выполнение развернутого общего анализа крови в течение 24 ч с момента госпитализации;
- выполнение пульсоксиметрии при первичном осмотре;
- бактериологическое исследование мокроты или другого респираторного образца с получением материала до начала АБТ;
- бактериологическое исследование крови с получением клинических образцов до начала АБТ (при ТВП);
- использование экспресс-тестов для выявления пневмококковой и легионеллезной антигенурии (при ТВП);
- ежедневный мониторинг гликемии (для пациентов с декомпенсацией углеводного обмена);
- введение 1-й дозы системного антибактериального препарата (АБП) ≤ 8 ч с момента госпитализации (≤ 1 ч при ТВП);
- соответствие стартового режима АБТ национальным клиническим рекомендациям;
- использование ступенчатой АБТ (для пациентов, нуждавшихся в парентеральном назначении АБП);
- перевод на препараты инсулина (для пациентов с декомпенсацией углеводного обмена);
- назначение оксигенотерапии или другого вида респираторной поддержки при сатурации < 90 %;
- наличие рекомендаций по вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа (если не выполнена ранее).

Выбор ИК основан на Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ВП у взрослых и алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД [10–12].

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Тестирование научных гипотез в рамках данного исследования не предусматривалось. В ходе анализа выполнялась описательная статистика для всей популяции пациентов. Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднего значения \pm стандартное квадратическое отклонение, минимального и максимального значений. Проверка количественных признаков на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Качественные признаки представлены в виде долей – n (%).

Учитывая наблюдательный характер исследования, проведения этической экспертизы не требовалось. Весь процесс диагностики и лечения ВП и СД2, включая назначение лекарственных средств, осуществлялся

лечащим врачом согласно стандартам, принятым в лечебном учреждении без вмешательства врача-исследователя. Протокол исследования и сопутствующие документы рассмотрены на заседании Локального этического комитета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Протокол от 17.06.21 № 30.

Результаты

В исследование включены 48 пациентов в возрасте 43–82 лет, 67 % – женщины (см. таблицу). У 81 % больных отмечалось нетяжелое течение ВП. Среди осложненной пневмонии наиболее часто регистрировались дыхательная недостаточность (ДН) и плеврит (30 и 13 % случаев соответственно).

У 8 (17 %) пациентов проведена оценка при помощи как минимум одной из прогностических шкал. Оценка критериев тяжести пневмонии присутствовала в истории болезни 29 (60 %) пациентов. В течение 1-го часа с момента поступления в стационар госпитализированы в ОРИТ 4 из 9 больных ТВП.

Рентгенологическое исследование ОГК и развернутый анализ крови выполнены у всех больных

Таблица
Клинико-демографическая характеристика пациентов (n = 48) с внебольничной пневмонией и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа; n (%)

Table
Clinical and demographic characteristics of patients with community-acquired pneumonia and concomitant type 2 diabetes mellitus; n (%)

Характеристика	Показатель
Возраст, годы	63,9 \pm 10,5 (43–82)
Доля женщин	31 (65)
Нетяжелая ВП	39 (81)
Осложнения ВП:	
• дыхательная недостаточность	11 (23)
• плеврит	6 (13)
Значимые сопутствующие заболевания*:	
• гипертоническая болезнь	13 (27)
• ишемическая болезнь сердца	13 (27)
• хроническая болезнь почек	3 (6)
• хроническая сердечная недостаточность	2 (4)
• хроническая обструктивная болезнь легких	2 (4)
Предшествующая антибактериальная терапия	11 (26)
Исходы лечения в стационаре:	
• выздоровление / улучшение	47 (98)
• смерть	0
• нет данных	1 (2)

Примечание: * – кроме сахарного диабета 2-го типа.

Note: *, except for type 2 diabetes mellitus.

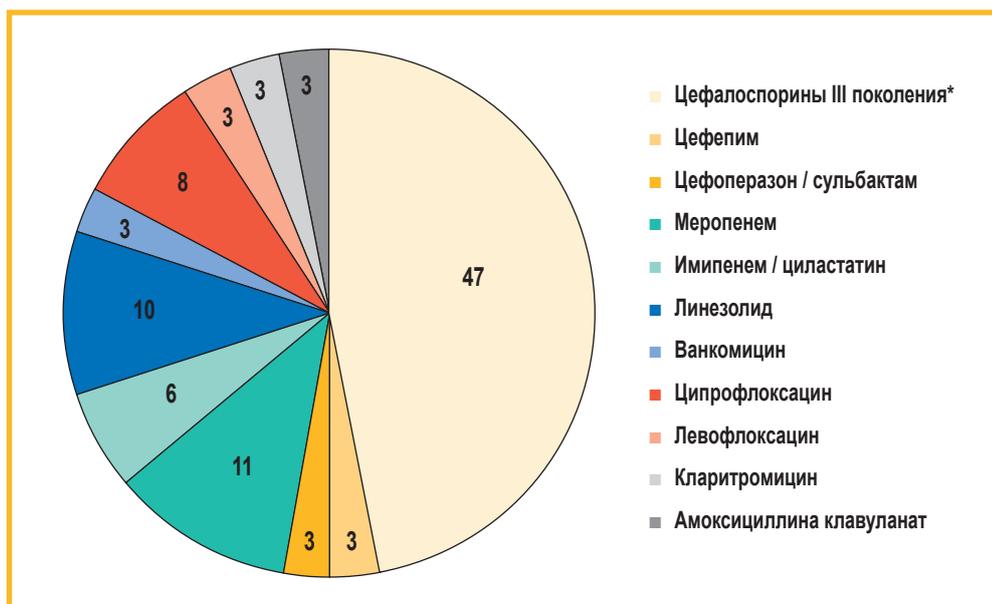


Рис. 1. Структура антибактериальных препаратов, назначаемых для стартовой терапии внебольничной пневмонии; %
Примечание: * – цефтриаксон и цефотаксим.

Figure 1. The structure of antibacterial drugs prescribed for the initial therapy of community-acquired pneumonia; %
Note: *, ceftriaxone and cefotaxime.

в течение 24 ч с момента госпитализации, пульсоксиметрия – при первичном осмотре или в течение 1 ч.

У 9 (19 %) больных собран респираторный образец для культурального исследования, точное время его получения в истории болезни не указывалось. Среди больных ТВП бактериологическое исследование крови выполнено в 11,11 % случаев. Экспресс-тесты на пневмококковую и легионеллезную антигенурию не использовались. Мониторинг гликемии проводился ежедневно у 13 (27 %) пациентов.

В течение первых 8 ч с момента верификации диагноза 1-ю дозу АБП получили 100 % пациентов. В среднем время начала АБТ составило $1,01 \pm 0,41$ ч.

В структуре назначенных АБП преобладали цефалоспорины III поколения (цефтриаксон и цефотаксим) и карбапенемы (рис. 1). У 57 % пациентов режим стартовой АБТ соответствовал клиническим рекомендациям.

Во всех случаях для стартовой терапии АБП вводились парентерально (преимущественно внутримышечно).

Ступенчатая АБТ не применялась ни у одного пациента. Соответственно, обоснования для перевода на пероральный прием АБП в историях болезни отсутствовали. В процессе госпитализации 17 (55 %) пациентов были переведены с пероральных сахароснижающих препаратов на инсулинотерапию. С учетом того, что у большинства пациентов не проводился регулярный мониторинг гликемии, целесообразность продолжения приема пероральных препаратов / инициации инсулинотерапии оценить не представлялось возможным.

Оксигенотерапию или другой вид респираторной поддержки получали 16 (34 %) пациентов, в 8 (73 %) из 11 случаев при низкой сатурации проводилась ее коррекция до целевых значений.

Ни одному пациенту не были даны рекомендации о необходимости вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа. Суммарные данные о приверженности ИК представлены на рис. 2.

Обсуждение

Данное исследование является продолжением серии работ по изучению практики лечения взрослых госпитализированных пациентов с ВП в Российской Федерации и ее соответствия ИК [13]. Это позволяет сконцентрироваться на параметрах медицинской помощи, которые напрямую коррелируют с клиническими исходами и / или затратами на лечение.

Отличительной чертой данной работы является анализ пациентов с сопутствующим СД2. ВП у пациентов с СД имеет ряд особенностей, к которым относятся более высокая частота развития осложнений, худший прогноз, частая декомпенсация углеводного обмена, при котором требуется пристальное наблюдение за уровнем гликемии, корректировка лечения с возможным переводом на препараты инсулина [5–8, 14].

Одним из ключевых решений в ведении пациентов с ВП является определение места лечения. Для большинства пациентов с ВП и низким риском неблагоприятного прогноза нет необходимости в стационарном лечении. С другой стороны, пациентам с тяжелым течением заболевания требуется незамедлительная госпитализация в ОРИТ. Важная роль для выбора места лечения отводится прогностическим шкалам PORT и CURB / CRB-65, а также инструментам определения тяжести ВП [10, 11].

В настоящем исследовании обращало на себя внимание редкое использование прогностических шкал у пациентов с ВП. Оценка по шкалам PORT или CURB / CRB-65 присутствовала в истории болезни лишь в 8 случаях, при этом оценка тяжести ВП проводилась значительно чаще – у 60 % пациентов, в т. ч. у 77,78 % – с ТВП.

По данным исследования [13] изучалась клиническая практика ведения пациентов с ВП, при этом выявлена высокая частота приверженности такому ИК, как рентгенография ОГК. Аналогичные данные получены и в настоящей работе. Отмечено также отсутствие проблем с проведением пульсоксиметрии

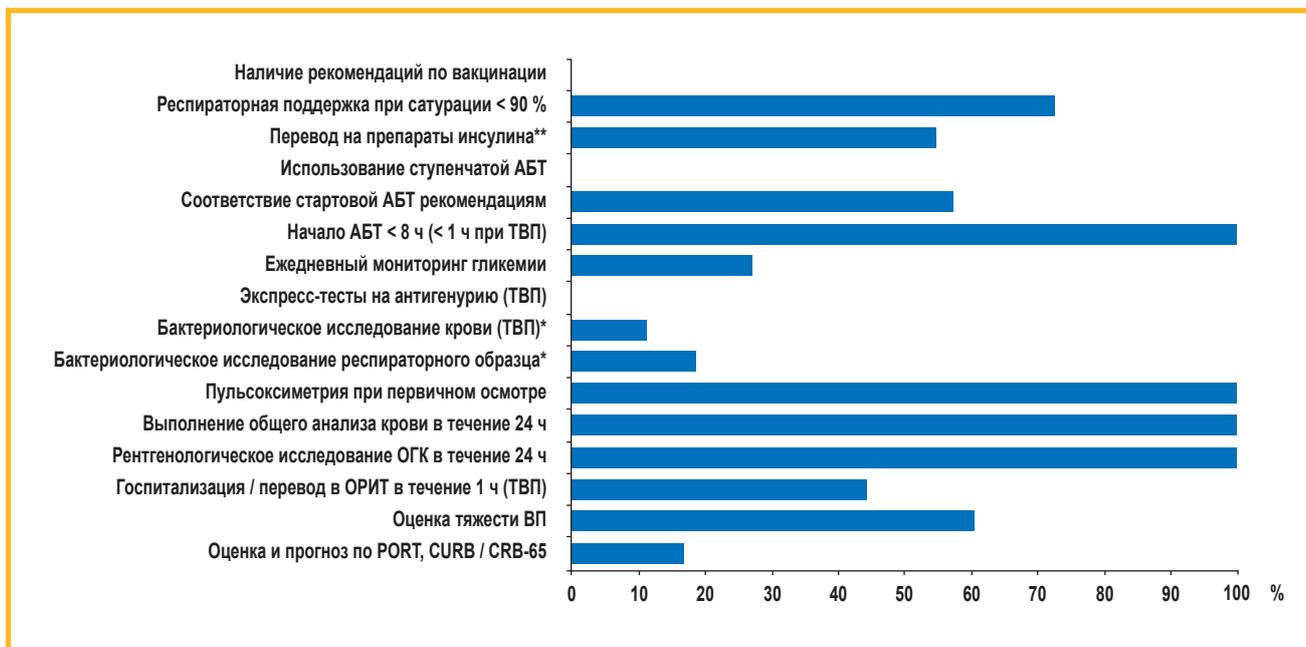


Рис. 2. Соответствие медицинской помощи больным внебольничной пневмонией и сахарным диабетом 2-го типа индикаторам качества
 Примечание: ВП – внебольничная пневмония; ТВП – тяжелая внебольничная пневмония; АБТ – антибактериальная терапия; ОГК – органы грудной клетки; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; PORT (*Pneumonia Outcomes Research Team*) – шкала оценки риска неблагоприятного исхода при внебольничной пневмонии; CURB / CRB-65 – алгоритм оценки риска неблагоприятного исхода и выбора места лечения при внебольничной пневмонии; * – время получения образцов не указывалось; ** – адекватность невозможно оценить, т. к. регулярный контроль гликемии в большинстве случаев не проводился.

Figure 2. Compliance of medical care for patients with community-acquired pneumonia and type 2 diabetes mellitus with the quality indicators
 Note: *, the time of sampling was not indicated; **, adequacy cannot be assessed, since regular glyceemic control was not carried out in most cases.

и клинического анализа крови в данном стационаре. Пульсоксиметрия является простым и доступным неинвазивным методом для своевременной диагностики ДН как самого частого осложнения ВП [14]. Данные общего анализа крови не являются специфичными при ВП. Лейкоцитоз $> 10 \times 10^9 / л$ и палочкоядерный сдвиг $> 10 \%$ относятся к диагностическим критериям заболевания, лейкопения и тромбоцитопения являются маркерами ТВП и неблагоприятными прогностическими признаками [10].

Несмотря на определяющее значение эмпирической АБТ при стартовой терапии ВП, установление этиологии заболевания остается важным звеном в оказании помощи пациенту. Ввиду возрастающего уровня антибактериальной резистентности респираторных патогенов, в первую очередь *Streptococcus pneumoniae*, подчеркивается необходимость ранней этиологической диагностики ВП и определения чувствительности выделенных возбудителей к АБП. Не менее важен и тот факт, что микробиологическая диагностика дает представление о меняющейся структуре возбудителей ВП, позволяет следить за динамикой их антибактериальной резистентности и таким образом грамотно планировать эмпирическую АБТ [15]. Необходимость микробиологической диагностики отражается в национальных клинических рекомендациях, согласно которым, микробиологические исследования целесообразно выполнять у всех госпитализированных пациентов с ВП [10, 11].

В исследуемой когорте больных культуральное исследование респираторных образцов и крови выполнялось в единичных случаях, а экспресс-тесты

на легионеллезную и пневмококковую антигенурию не применялись. В целом такая практика согласуется с данными других исследований и, вероятно, является отражением как недостаточного уровня знаний врачей в области клинической микробиологии, так и ограниченной доступности качественных микробиологических исследований [13, 16].

Причиной такого редкого использования экспресс-тестов, несмотря на их очевидные преимущества (быстрота получения результата, доступность клинического материала для исследования, возможность выполнения после начала АБТ без существенного снижения информативности и др.), является их отсутствие в стационаре. По результатам исследования *A.M.Harris et al.* показано, что 46 % опрошенных врачей-инфекционистов в качестве причины неиспользования тестов указали их недоступность в лечебном учреждении, 33 % – невозможность своевременного получения результата в связи с отправкой образцов во внешнюю лабораторию; 32 % отметили отсутствие влияния экспресс-тестов на принятие клинических решений, 9 % – их высокую стоимость [17].

Одним из важных показателей качества ведения пациентов с ВП является ранняя и адекватная АБТ, при которой улучшается прогноз [11]. Задержка введения 1-й дозы АБП ассоциируется с ростом летальности и увеличением сроков пребывания в стационаре [18]. В настоящем исследовании своевременность начала АБТ соблюдалась во всех случаях, при этом среднее время введения 1-й дозы АБП составило 1 ч. Однако только в 57 % случаев выбор режимов АБТ соответствовал рекомендациям. Наиболее частые

ошибки в назначении АБП были связаны с необоснованно избыточной терапией, в частности, назначением карбапенемов с антисинегнойной активностью при отсутствии соответствующих показаний, а также нерациональным сочетанием АБП. Так, пациентам с ТВП вместо рекомендованной в качестве стратегии выбора комбинации β -лактаминового АБП с макролидом к цефалоспорином и карбапенемам добавлялись линезолид или ванкомицин, несмотря на отсутствие факторов риска инфицирования метициллинорезистентным золотистым стафилококком.

С целью сокращения сроков пребывания пациентов в стационаре, уменьшения риска осложнений и затрат на лечение госпитализированных больных ВП рекомендуется использовать ступенчатую АБТ [9, 10]. Осуществлять переход с парентеральной формы АБП на пероральную возможно по достижении клинической стабилизации пациента, которая в среднем достигается спустя 3 дня с момента госпитализации. При ступенчатой терапии эффективность АБТ не снижается, она безопасна даже в случае тяжелого течения инфекции, в т. ч. при наличии бактериемии [10]. Невзирая на доказанную разностороннюю пользу, данный подход по-прежнему редко применяется в России, что подтверждается и в настоящем исследовании [13].

Поскольку ДН является самым частым осложнением и ведущей причиной смерти при ВП, первоочередное значение приобретает адекватная ее коррекция. Респираторная поддержка показана пациентам при снижении сатурации (SpO_2) < 90 % или парциального напряжения кислорода в артериальной крови < 60 мм рт. ст. [11]. Стоит отметить, что 3 из 11 пациентов с нецелевыми показателями SpO_2 не получали респираторной поддержки. При этом 5 больных без зафиксированного клинически значимого снижения SpO_2 получали кислородотерапию.

При ВП, как и при любом другом инфекционном заболевании, создается угроза декомпенсации углеводного обмена у пациентов с сопутствующим СД. Возникает риск развития таких осложнений, как диабетический кетоацидоз, гиперосмолярные состояния, гипогликемия. Поскольку потребность организма в инсулине возрастает, нередко возникает необходимость коррекции сахароснижающей терапии путем увеличения доз инсулина, либо во временном переводе пациентов, принимающих пероральные сахароснижающие препараты, на инсулинотерапию [12].

Необходимо отметить, что при совместном приеме некоторых АБП и сахароснижающих препаратов, метаболизирующихся в печени, возможно увеличение концентрации последних с риском развития гипогликемии [19]. Кроме того, вероятность развития гипоксии при ВП может быть причиной отмены метформина в связи с риском развития лактатацидоза [20].

При регулярном мониторинге гликемии у госпитализированных пациентов с ВП выявляются случаи как гипо-, так и гипергликемии, что может предотвратить возникновение декомпенсации и тяжелых осложнений СД. В настоящем исследовании гликемия ежедневно контролировалась только у 28 % пациентов, при этом перевод на препараты инсулина был

выполнен у 50 % пациентов, не получавших инсулинотерапию на момент госпитализации.

Еще одним важным показателем качества медицинской помощи является вторичная профилактика ВП. С учетом того, что СД относится к группе заболеваний, при которых повышается риск развития пневмококковых инфекций и осложненного течения гриппа, всем пациентам данной группы показана вакцинация пневмококковой вакциной после разрешения данного эпизода респираторной инфекции и ежегодная вакцинация против гриппа, которая проводится в преддверии очередного респираторного сезона [9, 10].

Отмечено, что профилактика повторных эпизодов ВП у пациентов с СД2 не рассматривается врачами как важный аспект лечения госпитализированных больных. Это согласуется с результатами ранее проведенных исследований, где в 20 из 29 стационаров РФ рекомендации по целесообразности вакцинации пневмококковой и гриппозной вакцинами пациентам группы риска отсутствовали [13].

Ограничения исследования. С учетом того, что частота мониторинга гликемии оказалась такой низкой, ограничениями данного исследования можно считать не только отсутствие учета осложнений СД, которые могли развиваться у пациентов как во время пребывания в стационаре, так и после выписки, но и небольшой размер выборки, а также анализ существующей практики лечения госпитализированных пациентов с ВП только в одном лечебном учреждении. Безусловно, это ограничивает возможность экстраполяции полученных данных на российскую популяцию пациентов с ВП и сопутствующим СД2. В то же время обнаруженная в исследовании низкая приверженность известным ИК может являться обоснованием для проведения более масштабных многоцентровых исследований в данной области.

Заключение

Выполненное наблюдательное одномоментное исследование позволило впервые оценить практику ведения госпитализированных пациентов с ВП и сопутствующим СД2 в многопрофильном стационаре с позиции современных клинических рекомендаций. Среди позитивных моментов необходимо отметить высокую приверженность таким ИК, как своевременное выполнение у всех пациентов рентгенологического исследования ОГК, пульсоксиметрии, общего анализа крови, а также раннее начало АБТ. Однако обращает на себя внимание низкая частота использования в рутинной практике инструментов объективной оценки тяжести ВП и прогноза, микробиологических исследований, контроля гликемии и недостаточная приверженность рекомендациям по стартовым режимам АБТ. Также отмечено, что ввиду отсутствия рекомендаций по эффективным мерам вторичной профилактики ВП требуются отдельное внимание и, вероятно, дополнительные образовательные программы для врачей с разъяснением показаний и уточнением групп риска для вакцинопрофилактики.

Литература

- Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012; 67 (1): 71–79. DOI: 10.1136/thx.2009.129502.
- The top 10 causes of death. World Health Organization. 2018. Available at: <https://health21-bd.org/the-top-10-causes-of-death/>
- Muller L.M.A.J., Gorter K.J., Hak E. et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41 (3): 281–288. DOI: 10.1086/431587.
- Ehrlich S.F., Quesenberry C.P. Jr, Van Den Eeden S.K. et al. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care*. 2010; 33 (1): 55–60. DOI: 10.2337/dc09-0880.
- Benfield T., Jensen J.S., Nordestgaard B.G. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome. *Diabetologia*. 2007; 50 (3): 549–554. DOI: 10.1007/s00125-006-0570-3.
- Kornum J.B., Thomsen R.W., Riis A. et al. Diabetes, glycaemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. *Diabetes Care*. 2008; 31 (8): 1541–1545. DOI: 10.2337/dc08-0138.
- Thomsen R.W., Hundborg H.H., Lervang H.H. et al. Diabetes and outcome of community-acquired pneumococcal bacteremia: a 10-year population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2004; 27 (1): 70–76. DOI: 10.2337/diacare.27.1.70.
- Falguera M., Rifarre R., Martin A. et al. Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Chest*. 2005; 128 (5): 3233–3239. DOI: 10.1378/chest.128.5.3233.
- Martinez R., Reyes S., Lorenzo M.J., Menendez R. Impact of guidelines on outcome: the evidence. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2009; 30 (2): 172–178. DOI: 10.1055/s-0029-1202936.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Российское респираторное общество (РРО), Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология*. 2014; (4): 13–48. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010; 12 (3): 186–225. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnebolnichnaya-pnevmoniya-u-vzroslyh-prakticheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-lecheniyu-i-profilaktike-posobie-dlya-vrachey/viewer>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й вып. *Сахарный диабет*. 2017; 20 (1, Прил.): 1–121. Доступно на: https://www.dia-endojournals.ru/dia/article/view/8341?locale=ru_RU
- Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П. и др. Оценка адекватности медицинской помощи при внебольничной пневмонии в стационарах различных регионов РФ: опыт использования индикаторов качества. *Пульмонология*. 2009; (3): 5–13. DOI: 10.18093/0869-0189-2009-3-5-13.
- Bewick T., Greenwood S., Lim W.S. What is the role of pulse oximetry in the assessment of patients with community-acquired pneumonia in primary care? *Prim. Care Respir. J*. 2010; 19 (4): 378–382. DOI: 10.4104/pcrj.2010.00049.
- Рачина С.А., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. Особенности микробиологической диагностики при внебольничной пневмонии у взрослых. *Практическая пульмонология*. 2016; (4): 40–47. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-mikrobiologicheskoy-diagnostiki-pri-vnebolnichnoy-pnevmonii-u-vzroslyh/viewer>
- Rachina S., Belkova Y., Kozlov R. et al. Longitudinal point prevalence survey of antimicrobial consumption in Russian hospitals: results of the Global-PPS project. *Antibiotics (Basel)*. 2020; 9 (8): 446. DOI: 10.3390/antibiotics9080446.
- Harris A.M., Beekmann S.E., Polgreen P.M., Moore M.R. Rapid urine antigen testing for *Streptococcus pneumoniae* in adults with community-acquired pneumonia: clinical use and barriers. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2014; 79 (4): 454–457. DOI: 10.1016/j.diag-microbio.2014.05.008.
- Houck P.M., Bratzler D.W., Nsa W. et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 2004; 164 (6): 637–644. DOI: 10.1001/archinte.164.6.637.
- Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н., ред. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ; 2007. Доступно на: <https://microbius.ru/library/pod-red-l-s-strachunskogo-yu-b-belousova-s-n-kozlova-prakticheskoe-rukovodstvo-po-antiinfekcionnoy-himioterapii>
- Смирнова О.М. Место метформина в современном лечении и профилактике сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2010; 13 (3): 83–90. Доступно на: https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/5494?locale=ru_RU

Поступила 01.01.22
Принята к печати: 20.06.22

References

- Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012; 67 (1): 71–79. DOI: 10.1136/thx.2009.129502.
- The top 10 causes of death. World Health Organization. 2018. Available at: <https://health21-bd.org/the-top-10-causes-of-death/>
- Muller L.M.A.J., Gorter K.J., Hak E. et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41 (3): 281–288. DOI: 10.1086/431587.
- Ehrlich S.F., Quesenberry C.P. Jr, Van Den Eeden S.K. et al. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care*. 2010; 33 (1): 55–60. DOI: 10.2337/dc09-0880.
- Benfield T., Jensen J.S., Nordestgaard B.G. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome. *Diabetologia*. 2007; 50 (3): 549–554. DOI: 10.1007/s00125-006-0570-3.
- Kornum J.B., Thomsen R.W., Riis A. et al. Diabetes, glycaemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. *Diabetes Care*. 2008; 31 (8): 1541–1545. DOI: 10.2337/dc08-0138.
- Thomsen R.W., Hundborg H.H., Lervang H.H. et al. Diabetes and outcome of community-acquired pneumococcal bacteremia: a 10-year population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2004; 27 (1): 70–76. DOI: 10.2337/diacare.27.1.70.
- Falguera M., Rifarre R., Martin A. et al. Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Chest*. 2005; 128 (5): 3233–3239. DOI: 10.1378/chest.128.5.3233.
- Martinez R., Reyes S., Lorenzo M.J., Menendez R. Impact of guidelines on outcome: the evidence. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2009; 30 (2): 172–178. DOI: 10.1055/s-0029-1202936.
- Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. [Russian Respiratory Society Interregional association on clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of severe community acquired pneumonia in adults]. *Pul'monologiya*. 2014; (4): 13–48. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48 (in Russian).
- Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. [Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of community acquired pneumonia in adults]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimitkrobnaya khimioterapiya*. 2010; 12 (3): 186–225. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnebolnichnaya-pnevmoniya-u-vzroslyh-prakticheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-lecheniyu-i-profilaktike-posobie-dlya-vrachey/viewer> (in Russian).
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Clinical guidelines]. 8th Edn. *Sakharnyy diabet*. 2017; 20 (1, Suppl.): 1–121. Available at: https://www.dia-endojournals.ru/dia/article/view/8341?locale=ru_RU (in Russian).
- Rachina S.A., Kozlov R.S., Shal' E.P. et al. [Assessment of the adequacy of medical care for community-acquired pneumonia in hospitals in various regions of the Russian Federation: experience in using quality indicators]. *Pul'monologiya*. 2009; (3): 5–13. DOI: 10.18093/0869-0189-2009-3-5-13 (in Russian).

14. Bewick T., Greenwood S., Lim W.S. What is the role of pulse oximetry in the assessment of patients with community-acquired pneumonia in primary care? *Prim. Care Respir. J.* 2010; 19 (4): 378–382. DOI: 10.4104/pcrj.2010.00049.
15. Rachina S.A., Ivanchik N.V., Kozlov R.S. [Features of microbiological diagnosis in community-acquired pneumonia in adults.] *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2016; (4): 40–47. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-mikrobiologicheskoy-diagnostiki-pri-vnebolnichnoy-pnevmonii-u-vzroslykh/viewer> (in Russian).
16. Rachina S., Belkova Y., Kozlov R. et al. Longitudinal point prevalence survey of antimicrobial consumption in Russian hospitals: results of the Global-PPS project. *Antibiotics (Basel).* 2020; 9 (8): 446. DOI: 10.3390/antibiotics9080446.
17. Harris A.M., Beekmann S.E., Polgreen P.M., Moore M.R. Rapid urine antigen testing for *Streptococcus pneumoniae* in adults with community-acquired pneumonia: clinical use and barriers. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2014; 79 (4): 454–457. DOI: 10.1016/j.diag-microbio.2014.05.008.
18. Houck P.M., Bratzler D.W., Nsa W. et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 2004; 164 (6): 637–644. DOI: 10.1001/archinte.164.6.637.
19. Strachunskiy L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N., eds. [A practical guide to anti-infective chemotherapy]. Smolensk: MAKMACH, 2007. Available at: <https://microbius.ru/library/pod-red-l-s-strachunskogo-yu-b-belousova-s-n-kozlova-prakticheskoe-rukovodstvo-po-anti-infektsionnoy-himioterapii> (in Russian).
20. Smirnova O.M. [The role of metformin in the modern strategy of treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus] *Diabetes.* 2010; 13 (3): 83–90 Available at: https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/5494?locale=ru_RU (in Russian).

Received: January 01, 2022

Accepted for publication: June 20, 2022

Информация об авторах / Author Information

Роза Элим-Пашаевна Байсултанова – аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 936-87-87; e-mail: rozapulm@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6091-0637>)

Roza E.-P. Baysultanova, Postgraduate Student, Department of Internal Diseases with a course of cardiology and functional diagnostics, The Peoples' Friendship University, Ministry of Science and Higher Education of Russia; tel.: (499) 936-87-87; e-mail: rozapulm@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6091-0637>)

Рачина Светлана Александровна – д. м. н., заведующая кафедрой госпитальной терапии № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель отдела фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии Межрегиональной ассоциации общественных объединений «Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и анти-микробной химиотерапии»; тел.: (495) 434-53-00; e-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru (SPIN 1075-7329, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3329-7846>)

Svetlana A. Rachina, Doctor of Medicine, Head of Department of Hospital Therapy No.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), Head of the Department of Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; tel.: (495) 434-53-00; e-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru (SPIN 1075-7329, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3329-7846>)

Котидис Иоаннис Михайлович – ассистент кафедры общей врачебной практики Федерального государственного автономного образовательного

учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 936-87-87; e-mail: ioanniskotidism@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7467-7079>)

Ioannis M. Kotidis, Assistant Professor, Department of General Medical Practice, The Peoples' Friendship University, Ministry of Science and Higher Education of Russia; tel.: (499) 936-87-87; e-mail: ioanniskotidism@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7467-7079>)

Купришина Ольга Александровна – старший лаборант кафедры госпитальной терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: Olga.kupriushina@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0670-5792>)

Olga A. Kupriushina, Senior Laboratory Assistant, Department of Hospital Therapy No.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); tel.: (495) 609-14-00; e-mail: Olga.kupriushina@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0670-5792>)

Альхаласех Саиф Аутман Халиль – врач-стоматолог, ординатор кафедры ортопедической стоматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 936-87-87; e-mail: 1052200333@pfur.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7364-6123>)

Saif A.Kh. Alhalaseh, Dentist, Resident of the Department of Orthopedic Dentistry, The Peoples' Friendship University, Ministry of Science and Higher Education of Russia; tel.: (499) 936-87-87; e-mail: 1052200333@pfur.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7364-6123>)

Участие авторов

Байсултанова Р.Э. – сбор данных, их анализ, статистическая обработка, написание текста статьи

Рачина С.А. – концепция и дизайн исследования, анализ результатов, окончательное редактирование текста

Котидис И.М. – анализ данных, написание и редактирование текста статьи

Купришина О.А. – анализ данных, написание и редактирование текста статьи

Альхаласех С. – анализ данных, написание и редактирование текста статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Authors Contribution

Baysultanova R.E. – collection of data, their analysis, statistical processing, writing the text of the article

Rachina S.A. – concept and design of the study, analysis of the results, final editing of the text

Kotidis I.M. – data analysis, writing and editing the text of the article

Kupriushina O.A. – data analysis, writing and editing of the text of the article

Alhalaseh S. – data analysis, writing and editing of the text of the article.

All authors have read and approved the final version of the article before publication.

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) в диагностике туберкулеза легких в пульмонологической практике

А.Т.Шубина¹ ✉, Е.А.Бородулина¹, Д.А.Кудлай^{2,3}, Б.Е.Бородулин¹, Е.С.Вдоушкина¹, А.Н.Герасимов³, Е.П.Еременко¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Россия, Самара, Чапаевская, 89

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24

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

Дифференциальная диагностика туберкулеза легких и внебольничной пневмонии, несмотря на совершенствование методов лучевой и лабораторной диагностики, остается актуальной проблемой первичного звена здравоохранения. **Целью** исследования являлась оценка возможности использования в диагностическом комплексе дифференциальной диагностики туберкулеза легких и пневмонии кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®, АО Генериум, Россия). **Материалы и методы.** Проанализированы 119 впервые выявленных случаев туберкулеза легких при проведении дифференциальной диагностики. Диагноз верифицирован с помощью культурального метода на жидких средах в системе ВАСТЕС MGIT 960 (BD, США). При поступлении в стационар у всех пациентов при подозрении на туберкулез выполнялась кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** Отягощающие социальные факторы риска отмечены у 49 (41,2 %) пациентов трудоспособного возраста, наличие инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека – у 75 (63,0 %), наркозависимость – у 44 (36,9 %), вирусный гепатит С – у 33 (24,2 %). По клиническим формам преобладали инфильтративный и диссеминированный туберкулез. При оценке результатов «быстрых» методов диагностического минимума положительный результат кожной пробы Диаскинтест® отмечался практически в 3 раза чаще такового при использовании метода бактериоскопии мазка мокроты с окраской по Цилю–Нильсену. У пациентов с положительным результатом кожной пробы Диаскинтест® и отрицательным анализом бактериоскопии мокроты в 92,6 % случаев установлено наличие ДНК микобактерий туберкулеза в мокроте методом картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF. **Заключение.** Таким образом, у пациентов пульмонологического стационара целесообразно применение кожной пробы Диаскинтест® в ранние сроки, а при получении положительного результата – применение GeneXpert MTB/RIF, что позволит сократить сроки диагностики туберкулеза и пребывания пациента в непрофильном медицинском учреждении.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, туберкулез, вирус иммунодефицита человека, диагностика, аллерген туберкулезный рекомбинантный, Диаскинтест®, картриджная технология GeneXpert MTB/RIF, маркеры ДНК микобактерий туберкулеза, ВАСТЕС MGIT 960. **Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование исследования и спонсорская поддержка отсутствовали.

Этическая экспертиза. Исследование было одобрено комитетом по биоэтике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 202 от 09.10.19).

Для цитирования: Шубина А.Т., Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Бородулин Б.Е., Вдоушкина Е.С., Герасимов А.Н., Еременко Е.П. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) в диагностике туберкулеза легких в пульмонологической практике. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 576–584. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-576-584

Test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in pulmonological practice

Anastasia T. Shubina¹ ✉, Elena A. Borodulina¹, Dmitry A. Kudlay^{2,3}, Boris E. Borodulin¹, Elizaveta S. Vdoushkina¹, Andrey N. Gerasimov³, Ekaterina P. Eremenko¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Chapaevskaya 89, Samara, 443099, Russia

² National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical and Biological Agency of Russia: Kashirskoe sh. 24, build. 2, Moscow, 115478, 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

Differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and community-acquired pneumonia remains an urgent problem in primary health care despite the improvement of radiological and laboratory diagnostic methods. **The aim** of study was to evaluate the possibility of using a skin test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®, Generium, Russia) for the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and pneumonia. **Methods.** 119 cases of pulmonary tuberculosis first detected in the pulmonology department during differential diagnosis were analyzed. The diagnosis was verified by a liquid media culture in the BACTEC MGIT 960 system (BD, USA). All patients with suspected tuberculosis had a skin test with recombinant tuberculosis allergen upon admission. Statistical analysis was carried out using the statistical software package IBM SPSS Statistics 22.0. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** Most patients were of working age and had aggravating social risk factors 49 (41.2%), HIV-infection 75 (63.0%), drug addiction 44 (36.9%), or viral hepatitis C 33 (24.2%). As for the clinical forms, infiltrative and disseminated tuberculosis prevailed. Evaluation of the results of the «fast» methods of the diagnostic minimum showed that a positive result of the test with Diaskintest® was almost three times more likely than the positive result of bacterioscopy of a sputum smear with Ziehl–Neelsen staining. *Mycobacterium tuberculosis* DNA was detected in sputum using the GeneXpert MTB/RIF cartridge technology in 92.6% patients with a positive result of Diaskintest® skin test and a negative sputum bacterioscopy analysis. **Conclusion.** Is advisable to use Diaskintest® skin test in patients of a pulmonological hospital in the early stages and confirm the positive result with GeneXpert MTB/RIF to reduce the time for diagnosing tuberculosis and the patient's bed-days in a non-specialized medical institution.

Key words: community-acquired pneumonia, tuberculosis, HIV, diagnostics, recombinant tuberculosis allergen, Diaskintest®, GeneXpert MTB/RIF cartridge technology, *Mycobacterium tuberculosis* DNA markers, BACTEC MGIT 960.

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

Funding. The study had no funding or sponsorship.

Ethical expertise. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Protocol No.202, October 09, 2019).

For citation: Shubina A.T., Borodulina E.A., Kudlay D.A., Borodulin B.E., Vdoushkina E.S., Gerasimov A.N., Eremenko E.P. Test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in pulmonological practice. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 576–584 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-576-584

Наиболее частая причина обращений за медицинской помощью во всем мире — инфекционные поражения дыхательных путей [1, 2], при этом врачи общей практики и пульмонологи часто сталкиваются с проблемой дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии и туберкулеза легких (ТЛ). Сроки установления диагноза ТЛ в среднем составляют > 1–2 мес., это связано в т. ч. со случаями лечения внебольничной пневмонии при отсутствии достоверных данных, подтверждающих туберкулезный процесс [3, 4].

Выполнение стандартного диагностического минимума не всегда позволяет быстро диагностировать ТЛ [5]. Так, исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) методом микроскопии мазка по Цилю–Нильсену дает положительный результат в среднем в 5–20 % случаев [6–9].

Большой вклад в ухудшение эпидемической обстановки вносят социально-экономические факторы, неполноценное питание, а также рост числа больных с сопутствующими заболеваниями, которые являются факторами риска развития ТЛ. Наиболее распространенные из них — инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и сахарный диабет [10, 11], болезни желудочно-кишечного тракта (гастрит, язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки, дуоденит). При сочетании данных заболеваний создаются новые комплексные болезненные состояния, затрудняются диагностика и лечение [12]. Случаи ТЛ часто выявляются у заключенных в местах лишения свободы, где риски развития туберкулеза одни из самых высоких. В многопрофильной больнице следственного изолятора диагностика туберкулеза почти в 50 % случаев занимает 1,5–2 мес. до получения положительного результата обнаружения микобактерий туберкулеза (МБТ) методом посева. При отрицательных результатах культуральных методов поиска МБТ в 24 % случаев диагноз ТЛ устанавливается на осно-

вании отсутствия эффекта от неспецифической антибактериальной терапии и положительной клинической и рентгенологической динамики от пробного лечения противотуберкулезными препаратами [13].

С 2005 г. намечился и продолжается рост сочетанной патологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции, особенно в регионах с высокой пораженностью населения ВИЧ-инфекцией. Отмечается неуклонный рост заболеваемости ТЛ среди популяции больных в целом, независимо от стадии болезни, при этом невыявленные больные туберкулезом являются источником заражения для населения. Это обуславливает фтизионастороженность и необходимость знания врачами общей лечебной сети особенностей течения и алгоритма диагностики коморбидности ВИЧ + туберкулез [14, 15]. В настоящее время пневмония также стала индикаторным заболеванием при наличии синдрома приобретенного иммунодефицита; клинико-рентгенологическая картина течения обоих заболеваний часто схожа [16].

В отличие от туберкулеза, когда чаще заболевают лица молодого трудоспособного возраста, пневмония характерна больше для лиц пожилого возраста. ТЛ у лиц пожилого и старческого возраста имеет особенности течения, чаще связанные с наличием хронических заболеваний [17].

В конце XX — начале XXI в. выполнены исследования по выделению антигенов *Mycobacterium tuberculosis*, которые отсутствовали в вакцинном штамме *M. bovis* (BCG). Этими антигенами являются ESAT-6 и CFP-10. В России разработан препарат Диаскинтест® — аллерген туберкулезный рекомбинантный (АО Генериум, Россия), который представляет собой рекомбинантный белок CFP-10–ESAT-6, продуцируемый *Escherichia coli* BL21 (DE3)/pCFP–ESAT. Действие препарата Диаскинтест® основано на выявлении клеточного иммунного ответа на спе-

цифические для *M. tuberculosis* антигены. При внутрикожном введении пробы Диаскинтест® у лиц с туберкулезной инфекцией развивается специфическая кожная реакция, являющаяся проявлением гиперчувствительности замедленного типа. Показаны высокая информативность препарата в педиатрической практике [18], а также различные результаты применения кожной пробы Диаскинтест® в дифференциальной диагностике ТЛ и нетуберкулезных заболеваний легких у взрослых пациентов. Описаны также трудности, связанные с особенностями иммунных механизмов при коморбидной патологии ВИЧ-инфекция + ТЛ. Высокая восприимчивость больных ВИЧ к МБТ связана со снижением количества CD4⁺-клеток, играющих ключевую роль в формировании противотуберкулезного иммунитета. Именно снижением числа CD4⁺-клеток и объясняется низкая эффективность иммунологических тестов [19–23]. Несмотря на противоречивость данных и учитывая высокие риски развития туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, применение теста в целях улучшения дифференциальной диагностики ТЛ и пневмонии на этапе проведения диагностического минимума в условиях общей лечебной сети является перспективным в пульмонологической практике.

Целью исследования явилась оценка возможности использования в диагностическом комплексе дифференциальной диагностики ТЛ и пневмонии кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®).

Материалы и методы

В исследовании принимали участие пациенты, поступившие пульмонологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница №4» с диагнозом внебольничная пневмония ($n = 119$: 86 (72,3 %) мужчин) (доверительный интервал (ДИ) – 64,2–79,3 %; $p < 0,001$). Средний возраст всех пациентов составил $41,27 \pm 1,06$ года (рис. 1); средний возраст мужчин – $41,63 \pm 1,21$ года; женщин – $40,31 \pm 2,21$ года ($p = 0,583$).

При наличии факторов риска туберкулеза (социальных, эпидемиологических, установленной ВИЧ-инфекции), характерных изменений на рентгенограмме (верхнедолевая локализация изменений, двусторонняя диссеминация, наличие деструкции легочной ткани), затяжного характера течения, отсутствия эффекта от проводимой антибактериальной терапии при лечении пневмонии в обязательном порядке проводилась дифференциальная диагностика с туберкулезом.

У всех пациентов выполнялся диагностический минимум для исключения туберкулеза – тщательный целенаправленный сбор анамнеза, запрос результата предшествующей флюорографии, 3-кратный анализ мокроты на КУМ с окраской мазка по Цилю–Нильсену.

Для решения поставленной цели в алгоритм обследования была включена кожная проба с аллерге-

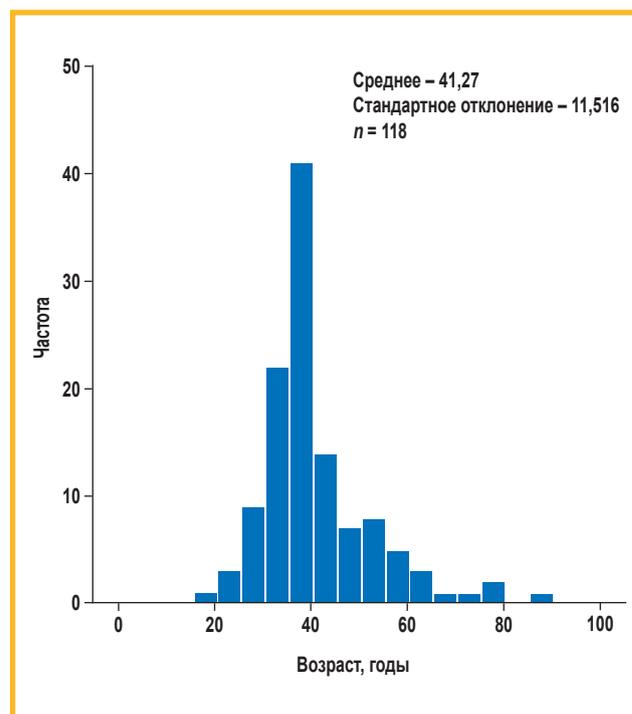


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту

Figure 1. Distribution of patients by age

ном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) в дозе 0,2 мкг в 0,1 мл. Выполнение пробы и ее оценка проводились согласно инструкциям по применению в соответствии с действующими нормативными документами. Оценка результата проводилась через 72 ч с момента ее выполнения путем измерения поперечного (по отношению к оси предплечья) размера гиперемии и инфильтрата (папулы) в миллиметрах прозрачной линейкой.

Ответной реакцией на кожную пробу Диаскинтест® считались следующие результаты:

- отрицательный – при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии реакции на укол до 2 мм или подкожной гематомы до 1–3 мм в диаметре;
- сомнительный – при наличии гиперемии без инфильтрата;
- положительный – при наличии инфильтрата (папулы) любого размера.

В рамках исследования сомнительный результат пробы был приравнен к положительному.

В дополнение к стандартному исследованию на поиск МБТ в биологическом материале (мокрота или бронхоальвеолярная лаважная жидкость) материал направлялся в лабораторию противотуберкулезной службы, где он исследовался на наличие маркеров ДНК МБТ молекулярно-генетическим методом GeneXpert MTB/RIF (*Cepheid*, США) согласно инструкции изготовителя; культуральными методами исследования на жидких средах в системе ВАСТЕС MGIT 960 (BD, США) и питательной среде Левенштейна–Йенсена согласно стандартному протоколу изготовителя. Верификация диагноза ТЛ выполнена на основании результата посева на жидкую среду

ВАСТЕС MGIT 960 в условиях противотуберкулезного диспансера (ПТД). При установлении диагноза ТЛ пациенты переводились на дальнейшее обследование и лечение в ПТД.

Данные для анализа заносились в таблицу MS Excel и не содержали персональных данных участников исследования. Исследование было одобрено комитетом по биоэтике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 202 от 09.10.19).

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0. Доверительные границы к частотам рассчитывались на основе биномиального распределения. Для сравнения возраста пациентов и длительности госпитализации использовались параметрические методы. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для определения достоверности различия частот при попарном сравнении 2 методов использовался тест χ^2 в точном решении Фишера; величина Δ при этом рассчитывалась следующим образом:

$$\Delta = \sum_{i,j} \frac{(n_{i,j} - N_{i,j})^2}{N_{i,j}}$$

где $n_{i,j}$ – фактическое число наблюдений i, j -ого варианта, $N_{i,j}$ – ожидаемое количество наблюдений при выполнении нулевой гипотезы [24].

Результаты

Отягощающие социальные факторы риска по данным анамнеза отмечены у 49 (41,2 %) пациентов трудоспособного возраста, ВИЧ-инфекция – у 75 (63,0 %), наркозависимость – у 44 (36,9 %), вирусный гепатит С – у 33 (24,2 %). При наличии всех этих факторов у пациентов изучаемой группы предполагается высокий риск заболевания туберкулезом. Наличие контакта с больным туберкулезом в исследуемой вы-

борке не выявлено. Результаты флюорографии за текущий год имелись только у 35 (29,4 %) пациентов, у 65 (54,6 %) флюорография не выполнялась > 2 лет.

При оценке клинической картины жалобы на одышку отмечались в 43 (36,44 %) случаях, болезненность в области грудной клетки – в 22 (18,49 %), жалобы на кашель – в 106 (89,1 %).

ВИЧ-инфицированных пациентов было 75 (63,0 %) (ДИ – 54,6–70,9 %; $p = 0,001$), антиретровирусную терапию принимали 18 (24 %) ($p = 0,001$).

При распределении пациентов по клиническим формам ТЛ у 68 (57,1 %) из них установлен инфильтративный ТЛ (рис. 2).

Достоверных различий в зависимости от клинической формы ТЛ по долевого соотношению мужчин и женщин ($p = 0,175$) и среднему возрасту ($p = 0,781$) не выявлено.

Ретроспективно по завершённым обследованиям и верификации диагноза ТЛ проведена оценка результативности используемых скрининговых методов ранней диагностики заболевания (табл. 1).

При определении достоверности различия частот при попарном сравнении 2 методов диагностики положительный результат пробы Диаскинтест® выявлялся статистически значимо чаще по сравнению с таковым при использовании мазка по Цилю–Нильсену.

Чувствительность кожной пробы Диаскинтест® выше таковой при использовании бактериоскопического метода, но ниже ВАСТЕС MGIT 960. Для некоторых клинических форм ТЛ различия в чувствительности статистически недостоверны из-за малого количества случаев.

В клинической практике информативность метода Диаскинтест® при диагностике диссеминированного ТЛ и туберкулезного плеврита является важной из-за малой вероятности выявления КУМ при бактериоскопии. Так, при диагностике туберкулезного плеврита микроскопия мазка была отрицательной при достоверно высоком положительном результате кожной пробы Диаскинтест® ($p < 0,001$), подтвержденного по результатам ВАСТЕС MGIT 960. При

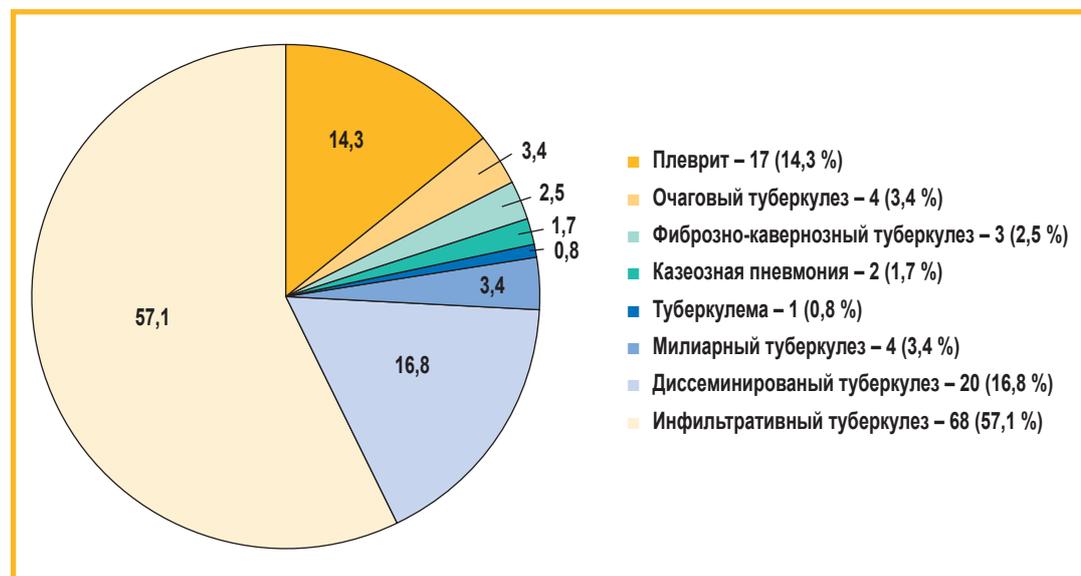


Рис. 2. Распределение по клиническим формам туберкулеза легких; %

Figure 2. Distribution by clinical forms of pulmonary tuberculosis; %

Таблица 1
Результативность используемых специфических методов диагностики туберкулеза по его клиническим формам, n

Table 1
Efficiency of the studied specific methods for diagnosing tuberculosis in its clinical forms, n

Клинические формы туберкулеза	Наличие ВИЧ, n (%)	Методы (положительные результаты)			Сравнение кожной пробы Диаскинтест®, p	
		мазок по Цилю–Нильсену	кожная проба Диаскинтест®	БАСТЕС MGIT 960	мазок по Цилю–Нильсену	БАСТЕС MGIT 960**
		n = 26	n = 74	n = 119		
Милиарный (n = 4)	4 (100)	0	3	4	0,071	0,5
Диссеминированный (n = 20)	19 (95)	5	12	20	0,027	0,002
Инфильтративный (n = 68)	34 (50,0)	16	37	68	< 0,001	< 0,001
Туберкулезный плеврит (n = 17)	14 (82,35)	0	15	17	< 0,001	0,242
Очаговый (n = 4)	1 (25,0)	0	4	4	0,014	1
Фиброзно-кавернозный (n = 3)	1 (33,3)	3	0	3	0,05	1
Казеозная пневмония (n = 2)	2 (100)	2	2	2	1	1
Туберкулема (n = 1)	0	0	1	1	0,5	1
Всего (n = 119)	75 (63,0)	26	74	119	< 0,001	< 0,001

Примечание: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; значение p рассчитано с применением точного критерия Фишера; * – статистическая значимость кожной пробы Диаскинтест® при $p < 0,05$; ** – статистическая значимость БАСТЕС MGIT при $p < 0,05$.

Note: p value calculated using Fisher's exact test; *, statistical significance of the Diaskintest® skin test at $p < 0.05$; **, statistical significance of BACTEC MGIT at $p < 0.05$.

диссеминированном ТЛ микроскопия мазка была в 2,5 раза реже положительного результата кожной пробы Диаскинтест® ($p = 0,027$), но положительный результат БАСТЕС MGIT выявлялся чаще такового по результатам пробы Диаскинтест® ($p = 0,002$).

У пациентов с ВИЧ-инфекцией в половине случаев выявлялся инфильтративный ТЛ, преобладали диагнозы диссеминированный ТЛ и туберкулезный плеврит ($p = 0,001$) (рис. 3).

При оценке результатов «быстрых» методов диагностического минимума положительный результат кожной пробы Диаскинтест® отмечен у 74 пациентов,

в то время как положительный результат бактериоскопии мокроты с окраской по Цилю–Нильсену – у 27. При сравнении их как самостоятельных методов чаще отмечался положительный результат кожной пробы Диаскинтест®. При этом совпадение положительных результатов обоих методов отмечено только у 20 (19 %) пациентов. У пациентов с положительным результатом бактериоскопии положительный результат кожной пробы Диаскинтест® отмечен в 9 (68,9 %) из 29 случаев; при отрицательном результате бактериоскопии положительный результат кожной пробы Диаскинтест® выявлен в 54 (72,9 %) случаях из 74

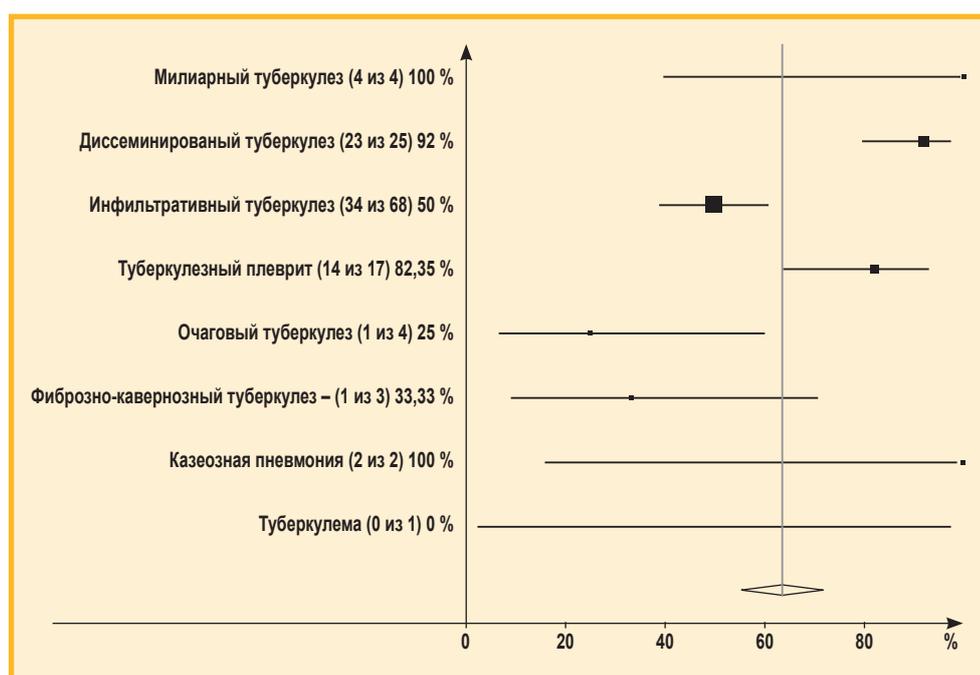


Рис 3. Доля пациентов с инфекцией вирусом иммунодефицита человека по клиническим формам туберкулеза
Figure 3. Proportions of HIV-infected patients with various clinical forms of tuberculosis

Таблица 2
Сопоставление результатов бактериоскопии мокроты и иммунодиагностикиTable 2
Comparison of the results of sputum bacterioscopy and immunodiagnosics

Результат кожной пробы Диаскинтест®	Результат бактериоскопии мазка с окраской по Цилю–Нильсену		
	отрицательный	положительный	всего
Отрицательный	20	9	29
Положительный	54	20	74
Всего	74	29	103

Примечание: достоверность различий частот ($p = 0,429$).

Note: Significance of the frequency differences ($p = 0,429$).

(для четырехпольной таблицы – критерий $\chi^2 = 0,165$ ($p = 0,685$), критерий Пирсона с поправкой Йетса $\chi^2 = 0,027$ ($p = 0,871$); точный критерий Фишера – 0,8; $p > 0,05$) (табл. 2).

Чувствительность теста различалась в зависимости от клинической формы ТЛ. Положительные результаты кожной пробы Диаскинтест® достоверно чаще отмечались при диссеминированном, инфильтративном и очаговом ТЛ, туберкулезном плеврите ($p < 0,001$). МБТ в мазке чаще обнаруживались при наличии деструкции легочной ткани и продуктивном кашле ($p < 0,001$) (рис. 4).

При оценке связи с уровнем иммунодефицита по количеству CD4⁺-лимфоцитов у пациентов с положительным результатом кожной пробы Диаскинтест® медиана числа клеток составила 240, с отрицательным результатом – 62 ($p < 0,001$).

У всех пациентов с положительным результатом кожной пробы Диаскинтест® и отрицательным анализом бактериоскопии мокроты ($n = 54$) проведен анализ мокроты с применением картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF на наличие ДНК МБТ. Положительный результат получен у 50 (92,6 % пациентов),

у 4 пациентов выявлен рост только на жидких средах в системе ВАСТЕС MGIT 960.

Сроки госпитализации до назначения и использования картриджной технологии GeneXpert составили 1–25 дней (в среднем – $9,06 \pm 4,41$ дня) (рис. 5).

Обсуждение

Выявления КУМ методом микроскопии мокроты с окраской по Цилю–Нильсену, применяемым при диагностическом минимуме первичного обследования пациента, недостаточно для диагностики ТЛ, его эффективность составляет 14,9 % – для новых случаев и 10,8 % – для рецидивов. В связи с этим сроки выявления ТЛ в пульмонологическом отделении в среднем составляют от 2 нед. до 1 мес. [25, 26].

В проведенном исследовании включение в диагностический минимум пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным Диаскинтест® позволило увеличить число выявленных случаев ТЛ при сокращении сроков госпитализации в пульмонологическое отделение. При внедрении алгоритма в практику возможно сокращение сроков диагностики ТЛ до 1–3 дней.

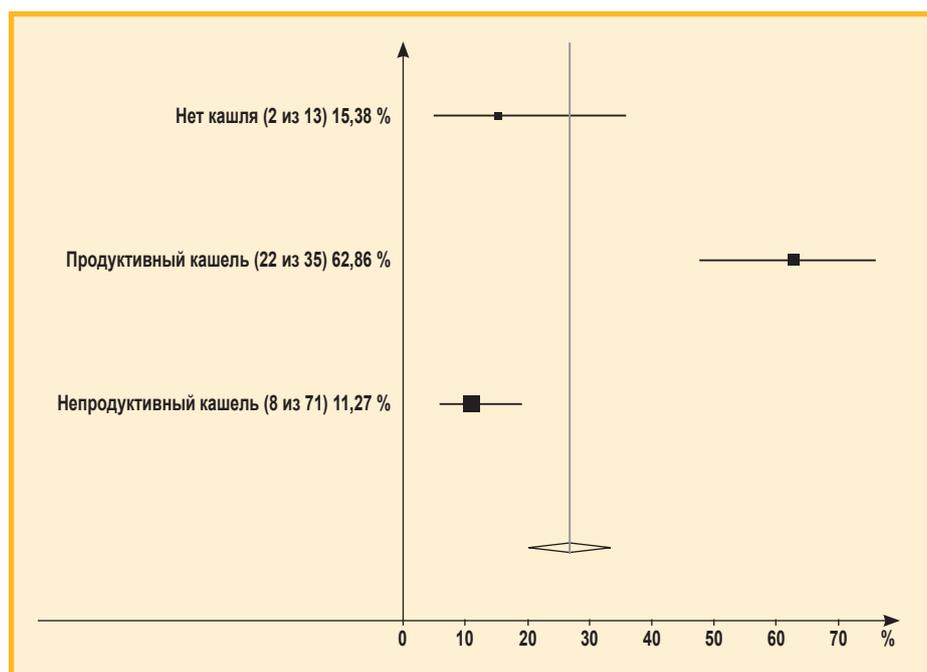


Рис. 4. Частота положительных результатов бактериоскопии мокроты с окраской по Цилю–Нильсену в зависимости от характера кашля

Figure 4. The frequency of positive results of sputum bacterioscopy by Ziehl–Neelsen staining, depending on the nature of the cough

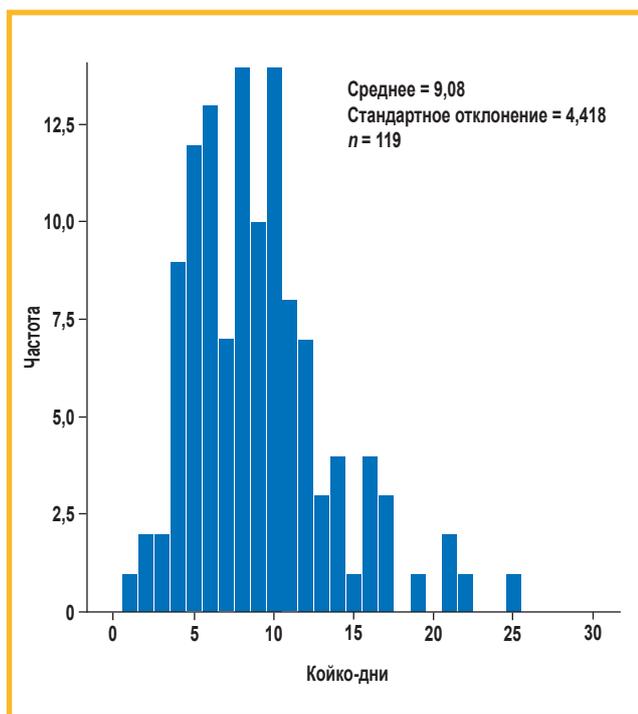


Рис. 5. Распределение по длительности госпитализации
Figure 5. Distribution by duration of hospitalization

Отмечается, что пациенты со впервые выявленным ТЛ в пульмонологическом отделении в основном являлись лицами молодого работоспособного возраста с социально отягощенным анамнезом, из них 63,0 % — с ВИЧ-инфекцией.

КУМ методом бактериоскопии с окраской мазка по Цилю–Нильсену выявлялись лишь у 26 (21,8 %) пациентов, что свидетельствует о низкой информативности методики для раннего выявления ТЛ. При оценке результатов «быстрых» методов диагностического минимума чувствительность кожной пробы Диаскинтест® была практически в 3 раза выше, чем при использовании метода бактериоскопии мазка мокроты с окраской по Цилю–Нильсену, несмотря на наличие у пациентов распространенного ТЛ. Применение кожной пробы Диаскинтест® в алгоритме дифференциальной диагностики ТЛ и внебольничной пневмонии является ранним индикатором необходимости углубленного обследования пациентов, в т. ч. с коморбидной патологией ВИЧ + ТЛ. У пациентов с положительным результатом кожной пробы Диаскинтест® и отрицательным анализом бактериоскопии мокроты в 92,6 % случаев установлено наличие ДНК МБТ в мокроте методом картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF.

Заключение

Таким образом, у пациентов пульмонологического стационара целесообразно применение кожной пробы Диаскинтест® в ранние сроки, а при получении положительного результата — метода GeneXpert MTB/RIF, что позволит сократить сроки диагностики ТЛ и пребывания пациентов в стационаре,

сэкономить материальные ресурсы и снизить эпидемиологические риски по туберкулезу в непрофильных медицинских учреждениях.

Литература

1. Зайцева О.Д., Ефимова Е.Г., Еленкина О.К. Организационные аспекты диагностических и лечебных мероприятий в группе лиц, госпитализированных в связи с низкой эффективностью антибактериальной терапии внебольничной пневмонии. Туберкулез и болезни легких. 2015; (7): 46–47. Доступно на: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/675/676>
2. Бородулина Е.А., Поваляева Л.В., Бородулина Э.В. и др. Проблема диагностики туберкулеза в практике врача-пульмонолога. Вестник современной клинической медицины. 2017; 10 (1): 89–93. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).89-93.
3. Эргешов А.Э. Туберкулез в Российской Федерации: ситуация, проблемы и перспективы. Вестник Российской академии медицинских наук. 2018; 73 (5): 330–337. DOI: 10.15690/vgramn1023.
4. Морозов И.А., Мишин В.Ю., Собкин А.Л. и др. Диагностика, клиническое течение и эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста. Acta Biomedica Scientifica. 2017; 2 (2): 34–39. DOI: 10.12737/article_59a614f8816fd0.10610124.
5. Бородулина Е.А., Инькова А.Т., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. Пути оптимизации выявления туберкулеза в пульмонологическом отделении. Туберкулез и болезни легких. 2018; 96 (5): 22–27. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-5-22-26.
6. Степанян И.Э. Диагностика туберкулеза органов дыхания в XXI веке: что изменилось? Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 37–40. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190213.
7. Карпина Н.Л. Диагностика туберкулеза: основные принципы и современные возможности. Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. 2019; (Прил. 1): 181–190. DOI: 10.7868/S2587667819050947.
8. Бердюгина О.В. Лабораторная диагностика туберкулеза легких у взрослых. Медицинский альянс. 2019; (3, Прил.): 48–50. DOI: 10.13140/RG.2.2.29760.35842.
9. Дубровская И.И., Зенкова Л.А., Багишева Н.В. и др. Возможности выявления туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения, в том числе при наличии ВИЧ-инфекции. Наука и инновации в медицине. 2021; 6 (2): 60–65. DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-2-60-65.
10. Комиссарова О., Абдуллаев Р., Михайловский А. Особенности туберкулеза при его сочетании с сахарным диабетом и ВИЧ-инфекцией. Врач. 2018; (12): 18–22. DOI: 10.29296/25877305-2018-12-04.
11. Бородулина Е., Вдоушкина Е., Инькова А. Туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией. Врач. 2020; 31 (1): 37–43. DOI: 10.29296/25877305-2020-01-07.
12. Поливанчук А.И., Полякова А.С. Туберкулез легких, сочетанный с заболеваниями ЖКТ. Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. 2021; (Прил. 1): 112–113. DOI: 10.7868/S2587667821050496.
13. Аксенова К.И., Мишин В.Ю., Кононец А.С., Кузнецова А.С. Диагностика туберкулеза в многопрофильной больнице следственного изолятора. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2017; (3): 37–38. Доступно на: <http://www.tb-journal.ru/storage/app/media/online-magazine/tub0317.pdf>
14. Ласеева М.Г., Бочкаева М.В., Ермак Т.Н. Ошибки при диагностике вторичных поражений у больных ВИЧ-инфекцией. Инфекционные болезни. 2016; 14 (2): 61–64. DOI: 10.20953/1729-9225-2016-2-61-64.
15. Фролова О.П., Новоселова О.А., Шукина И.В. и др. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации, выявление и профилактика в современных условиях. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2013; (4): 44–48. Доступно на: <https://vestnik.rsmu.press/archive/2013/4/9/abstract?lang=ru>
16. Кузнецова А.Н. Сложности диагностики туберкулеза легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Медицинский альянс. 2021; 9 (4): 62–67. Доступно на: <http://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/757>

17. Дейкина О.Н., Мишин В.Ю. Особенности диагностики и течения впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у больных пожилого и старческого возраста. *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. 2019; (Прил. 2): 23–24. Доступно на: http://tb-bulletin.ru/arhiv_vseh_vipuskov/spec_vipusk_2_2019/
18. Кудлай Д.А., Старшинова А.А., Довгальук И.Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (3): 121–129. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129.
19. Мишин В.Ю., Морозов И.А., Григорьев Ю.Г. и др. Диагностическая и клиническая значимость внутрикожной пробы Манту и Диаскинтеста у здоровых лиц и больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста. *Инфекционные болезни*. 2016; 14 (4): 56–62. DOI: 10.20953/1729-9225-2016-4-56-62.
20. Стогова Н.А. Иммунологические кожные пробы при дифференциальной диагностике диссеминированных процессов в легких. *Пульмонология*. 2020; 30 (4): 446–452. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-446-452.
21. Дудченко А.В., Карпина Н.Л., Авербах М.М. Новый подход к иммунодиагностике туберкулеза у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции. *Вестник центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. 2018; (4): 31–37. Доступно на: http://tb-bulletin.ru/arhiv_vseh_vipuskov/vipusk_4_5_2018/
22. Небесная Е.Ю., Бахшиева Л.И., Багисева Н.В. и др. Результаты иммунодиагностики туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения общесоматического стационара. *Вестник центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. 2020; (2): 74–81. Доступно на: http://tb-bulletin.ru/arhiv_vseh_vipuskov/vipusk_2_11_2020/
23. Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты: экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (8): 63–74. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74.
24. Герасимов А.Н., Морозова Н.И. Параметрические и непараметрические методы в медицинской статистике. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015; 5 (84): 6–12. DOI: 10.31631/2073-3046-2015-14-5-6-12.
25. Дубровская И.И., Багисева Н.В., Мордык А.В. и др. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения с внебольничной пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 305–311. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-305-311.
26. Русакова Л.И., Галкин В.Б., Стерликов С.А. Микробиологическая диагностика туберкулеза в России в 2020 году: достижения и вызовы. *Медицинский альянс*. 2021; 9 (3): 12–21. Доступно на: <http://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/737/1039>

Поступила 01.06.22

Принята к печати: 20.06.22

References

1. Zayceva O.D., Efimova E.G., Elenkina O.K. [Organizational aspects of diagnostic and therapeutic measures in the group of people hospitalized due to the low effectiveness of antibiotic therapy for community-acquired pneumonia]. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2015; (7): 46–47. Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/675/676> (in Russian).
2. Borodulina E.A., Povalyaeva L.V., Borodulina Ye.V. et al. [Problem of tuberculous detection in pulmonologist's practice]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy mediciny*. 2017; 10 (1): 89–93. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).89-93 (in Russian).
3. Yergeshov A.Ye. [Tuberculosis in the Russian Federation: situation, challenges and perspectives]. *Vestnik Rossiyskoy akademii medicinskih nauk*. 2018; 73 (5): 330–337. DOI: 10.15690/vramn1023 (in Russian).
4. Morozov I.A., Mishin V.Yu., Sobkin A.L. et al. [Diagnosis, clinical course and effectiveness of treatment of newly diagnosed patients with tuberculosis of the respiratory organs of young age]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2 (2): 34–39. DOI: 10.12737/article_59a614f8816fd0.10610124 (in Russian).
5. Borodulina E.A., In'kova A.T., Borodulina B.E., Povalyaeva L.V. [Ways to optimize detection of tuberculosis in a pulmonology unit]. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2018; 96 (5): 22–27. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-5-22-26 (in Russian).
6. Stepanyan I.Ye. [Diagnosis of pulmonary tuberculosis in XXI century: what has changed?]. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (3): 37–40. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190213 (in Russian).
7. Karpina N.L. [Diagnosis of tuberculosis: basic principles and modern possibilities]. *Vestnik Central'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza*. 2019; (Suppl. 1): 181–190. DOI: 10.7868/S2587667819050947 (in Russian).
8. Berdyugina O.V. [Laboratory diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults]. *Meditsinskiy al'yans*. 2019; (3, Suppl.): 48–50. DOI: 10.13140/RG.2.2.29760.35842 (in Russian).
9. Dubrovskaya I.I., Zenkova L.A., Bagisheva N.V. et al. [Identification of tuberculosis in patients of pulmonology department, including patients with HIV infection]. *Nauka i innovacii v medicine*. 2021; 6 (2): 60–65. DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-2-60-65 (in Russian).
10. Komissarova O., Abdullaev R., Mihaylovskiy A. [Features of tuberculosis in its combination with diabetes mellitus and HIV infection]. *Vrach*. 2018; (12): 18–22. DOI: 10.29296/25877305-2018-12-04 (in Russian).
11. Borodulina E., Vdoushkina E., In'kova A. [Pulmonary tuberculosis in patients with HIV-infection]. *Vrach*. 2020; 31 (1): 37–43. DOI: 10.29296/25877305-2020-01-07 (in Russian).
12. Poliavchuk A.I., Polyakova A.S. [Tuberculosis of the lungs, combined with diseases of the gastrointestinal tract]. *Vestnik Central'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza*. 2021; (Suppl. 1): 112–113. DOI: 10.7868/S2587667821050496 (in Russian).
13. Aksenova K.I., Mishin V.Yu., Kononec A.S., Kuznecova A.S. [Diagnosis of tuberculosis in the multidisciplinary hospital of the pre-trial detention center]. *Tuberkulez i social'no-znachimye zabolovaniya*. 2017; (3): 37–38. Available at: <http://www.tb-journal.ru/storage/app/media/online-magazine/tub0317.pdf> (in Russian).
14. Laseeva M.G., Bochkaeva M.V., Ermak T.N. [Errors in the diagnosis of secondary lesions in patients with HIV-infection]. *Infekcionnye bolezni*. 2016; 14 (2): 61–64. DOI: 10.20953/1729-9225-2016-2-61-64 (in Russian).
15. Frolova O.P., Novoselova O.A., Shhukina I.V. et al. [Tuberculosis in patients with HIV infection: the epidemiological situation in the Russian Federation, detection and prevention in modern conditions]. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2013; (4): 44–48. Available at: <https://vestnik.rsmu.press/archive/2013/4/9/abstract?lang=ru> (in Russian).
16. Kuznecova A.N. [Lung TB diagnosing difficulties in HIV-infected patients]. *Meditsinskiy al'yans*. 2021; 9 (4): 62–67. Available at: <http://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/757> (in Russian).
17. Deykina O.N., Mishin V.Yu. [Features of diagnosis and course of newly diagnosed respiratory tuberculosis in elderly and senile patients]. *Vestnik Central'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza*. 2019; (Suppl. 2): 23–24. Available at: http://tb-bulletin.ru/arhiv_vseh_vipuskov/spec_vipusk_2_2019/ (in Russian).
18. Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. [Recombinant tuberculosis allergen: 10 years of experience with the test in children and adolescents in the Russian Federation (meta-analysis data)]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2020; 99 (3): 121–129. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129 (in Russian).
19. Mishin V.Yu., Morozov I.A., Grigor'ev Yu.G. et al. [A diagnostic and clinical significance of the intradermal Mantoux test and Diaskintest in young healthy individuals and people with pulmonary tuberculosis]. *Infekcionnye bolezni*. 2016; 14 (4): 56–62. DOI: 10.20953/1729-9225-2016-4-56-62 (in Russian).
20. Stogova N.A. [Immunological skin tests in differential diagnostics disseminated processes in the lungs]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (4): 446–452. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-446-452 (in Russian).
21. Dudchenko A.V., Karpina N.L., Averbah M.M. [A new approach to the immunodiagnosics of tuberculosis in patients at a late stage of HIV infection]. *Vestnik central'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza*. 2020; (4): 31–37. Available at: http://tb-bulletin.ru/arhiv_vseh_vipuskov/vipusk_4_5_2018/ (in Russian).
22. Nebesnaya E.Yu., Bahshieva L.I., Bagisheva N.V. et al. [Results of immunodiagnosics of tuberculosis in patients of the pulmonological department of the general somatic hospital]. *Vestnik central'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza*. 2020; (2): 74–81. Available at: http://tb-bulletin.ru/arhiv_vseh_vipuskov/vipusk_2_11_2020/ (in Russian).

23. Kudlay D.A. [Biomarkers and immunological tests: experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection]. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2020; 98 (8): 63–74. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74 (in Russian).
24. Gerasimov A.N., Morozova N.I. [Parametric and nonparametric methods in medical statistics]. *Yepidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2015; 5 (84): 6–12. DOI: 10.31631/2073-3046-2015-14-5-6-12 (in Russian).
25. Dubrovskaya I.I., Bagisheva N.V., Mordyk A.V. et al. [Detection and differential diagnosis of tuberculosis in patients of the pulmonary department with community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 305–311. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-305-311 (in Russian).
26. Ruskova L.I., Galkin V.B., Sterlikov S.A. [Microbiological diagnostics of tuberculosis in Russia in 2020: achievements and challenges]. *Meditsinskiy al'ians*. 2021; 9 (3): 12–21. Доступно на: <http://med-al-yans.ru/index.php/Hahn/article/view/737/1039> (in Russian).

Received: June 01, 2022

Accepted for publication: June 20, 2022

Информация об авторах / Author Information

Шубина Анастасия Тимуровна – очный аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04; e-mail: doc.inkova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8096-7611>)

Anastasia T. Shubina, Postgraduate Student, Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (846) 374-10-04; e-mail: doc.inkova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8096-7611>)

Бородулина Елена Александровна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04; e-mail: borodulinbe@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>)

Elena A. Borodulina, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (846) 374-10-04; e-mail: borodulinbe@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>)

Кудлай Дмитрий Анатольевич – д. м. н., член-корр. Российской академии наук, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; профессор кафедры фармакологии Института фармации Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 749-79-10; e-mail: D624254@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>)

Dmitry A. Kudlay, Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor, Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy, 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) 749-79-10; e-mail: D624254@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>)

Бородулин Борис Евгеньевич – д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образо-

вательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04; e-mail: borodulinbe@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8847-9831>)

Boris E. Borodulin, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (846) 374-10-04; e-mail: borodulinbe@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8847-9831>)

Вдоушкина Елизавета Сергеевна – к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04; e-mail: e.s.vdoushkina@samsmu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6829>)

Elizaveta S. Vdoushkina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (846) 374-10-04; e-mail: e.s.vdoushkina@samsmu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6829>)

Герасимов Андрей Николаевич – д. ф.-м. н., профессор, заведующий кафедрой медицинской информатики и статистики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 367-19-81; e-mail: andr-gerasim@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4549-7172>)

Andrey N. Gerasimov, Doctor of Physics and Mathematics, Professor, Head of the Department of Medical Informatics and Statistics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 367-19-81; e-mail: andr-gerasim@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4549-7172>)

Еременко Екатерина Павловна – к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04; e-mail: eremenko.ep@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5909-4070>)

Ekaterina P. Eremenko, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (846) 374-10-04; e-mail: eremenko.ep@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5909-4070>)

Участие авторов

Шубина А.Т. – сбор и обработка материала

Бородулина Е.А. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка

Кудлай Д.А. – концепция исследования

Бородулин Б.Е. – дизайн исследования, написание текста

Вдоушкина Е.С. – сбор материала, редактирование текста

Герасимов А.Н. – статистическая обработка

Еременко Е.П. – анализ литературных источников

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

Shubina A.T. – collection and processing of the material

Borodulina E.A. – study concept and design, statistical analysis

Kudlay D.A. – research concept

Borodulin B.E. – study design, text writing

Vdoushkina E.S. – collection of the material, text editing

Gerasimov A.N. – statistical analysis

Eremenko E.P. – analysis of literature

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 accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Evaluation of thoracic diseases with computed tomography guided biopsy

Ketaki Utpat¹, Sandeep Sharma¹, Ravi Verma², Unnati Desai¹ ✉, J.M.Joshi¹, R.N.Bharmal³

¹ Department of Pulmonary Medicine, 2nd floor, OPD bld., TNMC & BYL Nair Hospital, AL Nair Road, Mumbai Central, 400008, Mumbai, Republic of India

² Department of Radiology, TNMC & BYL Nair Hospital, AL Nair Road, Mumbai Central, Mumbai, 400008, Republic of India

³ TNMC & BYL Nair Hospital, AL Nair Road, Mumbai Central, Mumbai, 400008, Republic of India

Abstract

Computed tomography (CT) guided percutaneous procedures like the fine needle aspiration cytology (FNAC) and fine needle aspiration biopsy (FNAB) are reliable techniques for diagnosing various thoracic diseases. These modalities are used for diagnosis in suspicious lung, pleural, mediastinal and vertebral and pulmonary lesions. **The aim.** We conducted a study in a Pulmonary Medicine Department of tertiary care hospital to study the efficacy and safety of CT guided FNCA/FNAB in thoracic diseases. **Methods.** A retrospective study was conducted at a tertiary care center with Information and Ethics committee permission within a total duration of two years. The study included patients presenting with following: 1) mediastinal mass lesions, 2) pulmonary solitary pulmonary nodules/masses, 3) pulmonary cavity, cyst and consolidation of undiagnosed etiology, 4) pleural mass, nodules, loculated collections, 5) extra-pulmonary and spinal tuberculosis suspects with pre/paravertebral abscess. Procedure details, radiological images and pathological and microbiological reports were retrieved from case record book of patients available in department. **Results.** Study population consisted of 108 patients. Neoplastic diseases were 85 (78.70%) and Non- neoplastic diseases 23 (21.29%). In neoplastic diseases 78.82% patients had lung Cancer of which 85.07% non small cell carcinoma and 14.92% small cell lung cancer. Out of non small cell lung cancer adenocarcinoma of lung was the commonest. The most common non neoplastic diseases was tuberculosis. CT guided biopsy procedure was performed without any complications in 61.11%. The most common complication was pneumothorax (27.77%). The yield of CT guided biopsy was 98.14%. **Conclusion.** Percutaneous CT-guided lung biopsy is an effective, highly accurate, and safe method of obtaining tissue for the diagnosis of indeterminate pulmonary lesions especially in neoplastic diseases and tuberculosis.

Key words: CT guided biopsy, thoracic lesions, efficacy.

Conflicts of interest. There are no conflicts of interest for all authors.

Funding. The study had no sponsor support.

Informed consent. This was a retrospective Institutional Ethics Committee approved study. A consent waiver was allowed as per regulations for retrospective studies.

Acknowledgments. The authors are grateful to the staff of the department of Pulmonary Medicine and Radiology for the providing the necessary inputs for writing this article.

For citation: Utpat K., Sharma S., Verma R., Desai U., Joshi J.M., Bharmal R.N. Evaluation of thoracic diseases with computed tomography guided biopsy. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 585–590 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-585-590

Оценка заболеваний органов грудной клетки с помощью биопсии под контролем компьютерной томографии

Кетаки Утпат¹, Сандип Шарма¹, Рави Верма², Уннати Десаи¹ ✉, Дж.М. Джоши¹, Р.Н.Бхармал³

¹ Отделение легочной медицины, корпус OPD, 2-й этаж, Национальный медицинский колледж Топивала и благотворительная больница Бай Ямунабай Лакшман Наир, Ал Наир Род, Центральный Мумбаи, 400008, Мумбаи, Республика Индия

² Отделение радиологии, Национальный медицинский колледж Топивала и благотворительная больница Бай Ямунабай Лакшман Наир, Ал Наир Род, Центральный Мумбаи, Мумбаи, 400008, Республика Индия

³ Национальный медицинский колледж Топивала и благотворительная больница Бай Ямунабай Лакшман Наир, Ал Наир Род, Центральный Мумбаи, Мумбаи, 400008, Республика Индия

Резюме

Чрескожные процедуры под контролем компьютерной томографии (КТ), такие как тонкоигольная аспирационная цитология (*fine needle aspiration cytology* – FNAC) и тонкоигольная аспирационная биопсия (*fine needle aspiration biopsy* – FNAB), являются надежными методами диагностики различных заболеваний органов грудной клетки. Эти методы используются для диагностики поражений легких, плевры, средостения, позвоночника и легких. **Целью** исследования, проведенного в отделении пульмонологии больницы третичного уровня, явилось определение эффективности и безопасности FNCA / FNAB под контролем КТ при заболеваниях органов грудной клетки. **Материалы и методы.** Ретроспективное исследование проводилось в течение 2 лет в центре третичной медицинской помощи с разрешения Комитета по информации и этике. В исследование были включены следующие пациенты: 1) с новообразованиями средостения; 2) с легочными солитарными узлами / новообразованиями; 3) с полостями, кистами и консолидацией в легких невыясненной этиологии; 4) с плевральными новообразованиями, узелками, осумкованными скоплениями; 5) с плевральными массами, узелками, осумкованными скоплениями, подозрением на внелегочный туберкулез и туберкулез позвоночника с пре-, паравертебральным абсцессом. Данные о проведенной процедуре, рентгеновские снимки, патологоанатомические и микробиологические отчеты были получены из историй болезни, имеющихся в отделении. **Результаты.** Выборку составили 108 пациентов. Опухолевые заболевания выявлены у 85 (78,70 %), неопухолевые – у 23 (21,29 %) пациентов. У 78,82 % пациентов с опухолевыми заболеваниями выявлен рак легкого,

у 85,07 % из них – немелкоклеточный, у 14,92 % – мелкоклеточный рак легкого. У больных с немелкоклеточным раком легкого наиболее часто встречалась аденокарцинома легкого. Наиболее частым неопухолевым заболеванием являлся туберкулез. Биопсия под контролем КТ выполнена без каких-либо осложнений в 61,11 % случаев. Наиболее частым осложнением (27,77 %) был пневмоторакс. Биопсия под контролем КТ позволила установить диагноз в 98,14 % случаев. **Заключение.** Чрескожная биопсия легкого под контролем КТ является эффективным, высокоточным и безопасным методом получения ткани для диагностики неопределенных поражений легких, особенно при опухолевых заболеваниях и туберкулезе.

Ключевые слова: биопсия под компьютерно-томографическим контролем, торакальные поражения, эффективность.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансовый. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Информированное согласие. Исследование ретроспективное, одобренное комитетом по этике учреждения. В соответствии с правилами ретроспективных исследований, получения информированного согласия у пациентов не требовалось.

Благодарности. Авторы благодарят сотрудников отделения пульмонологии и радиологии за предоставление материалов, необходимых для написания данной статьи.

Для цитирования: Упат К., Шарма С., Верма Р., Десаи У., Джоши Дж.М., Бхармал Р.Н. Оценка заболеваний органов грудной клетки с помощью биопсии под контролем компьютерной томографии. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 585–590. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-585-590

Computed tomography (CT) guided percutaneous procedures like the fine needle aspiration cytology (FNAC) and fine needle aspiration biopsy (FNAB) are reliable techniques for diagnosing various thoracic diseases. The use of CT guidance has improved the diagnostic yield and has reduced the risk of complications. FNAC with 20 – 25 G needle, first described in 1965 by Nordenstrom, provides a cytological sample of exfoliated cells [1]. Several reports have cited cytology to be less reliable in determining the cell type in malignant lesions. This drawback can be obviated through immediate on-site evaluation by a cytopathologist but limited access of same has made the use of automated cutting needles to obtain core tissue for histologic evaluation a necessity. Core biopsy with 14 – 18 G cutting needle was described first time in early 1980 and is an established mode of evaluation for benign and malignant thoracic diseases [2].

These modalities are used for diagnosis in various undiagnosed thoracic diseases like lung, pleural, mediastinal and vertebral, para/pre-vertebral lesions; pulmonary lesions inaccessible to bronchoscopy or in which bronchoscopic biopsies are non-diagnostic/contraindicated. Their utility has been reported in previous literature [3 – 5]. The case scenarios include:

- mediastinal mass lesions [6];
- pulmonary solitary pulmonary nodules/masses [7];
- pulmonary cavity, cyst and consolidation of undiagnosed etiology [8];
- pleural mass, nodules, loculated collections [9];
- spinal tuberculosis with pre/paravertebral abscess [10].

CT guided procedures can cause certain complications like pneumothorax (8 – 64%) which is most common followed by bleeding (2 – 10%) and local hematoma formation, hemoptysis, parenchymal hemorrhage, subcutaneous emphysema, and rarely air embolism vasovagal syndrome and tumor seeding. Poor respiratory functions, noncooperative patient, lack of safe access and uncontrollable bleeding diathesis are contraindications of CT guided procedures. The most significant risk factors affecting pneumothorax are lesion size, depth and experience of the radiologist. Risk factors impacting bleeding complications were lesion size, lesion depth and absence of pleural effusions. These are manageable in most and considering the benefit of achieving the accurate diagnosis in evaluation of undiagnosed lesions CT guided procedures are an important part

of the diagnostic algorithm. We describe the efficacy and safety of computed tomography guided fine needle aspiration cytology/fine needle aspiration biopsy in evaluation of various thoracic diseases.

Aims and objectives. We conducted a study in a Pulmonary Medicine Department of tertiary care hospital to study the efficacy and safety of CT guided FNCA/FNAB in thoracic diseases.

Materials and methods

A retrospective study was conducted at a tertiary care center with IEC (information and ethics committee) permission. The study included patients referred to the pulmonary medicine department with the following:

- mediastinal mass lesions;
- pulmonary solitary pulmonary nodules/masses;
- pulmonary cavity, cyst and consolidation of undiagnosed etiology;
- pleural mass, nodules, loculated collections;
- extra-pulmonary and spinal tuberculosis suspects with pre/paravertebral abscess.

This study patients had undergone CT guided FNAC/FNAB for various thoracic diseases over 2 year period. Case record sheets were reviewed for clinical history and examination details. Procedure details, radiological images and pathological and microbiological reports were retrieved from case record book of patients available in the department of pulmonary medicine in at a tertiary care center.

The patients preparation and basic investigation like chest X Ray, HRCT thorax, coagulation profile were as per guidelines [11]. All procedures were performed under local anaesthesia. A written consent was obtained after explaining the procedure, possible complications and risk versus benefits associated with the procedure. Most of the procedures were done using a coaxial technique. A quick core biopsy needle set (cook core biopsy needle or BARD Mission Disposable biopsy needle) was used. Length of the biopsy set (9, 15, and 20 cm) was taken depending upon the depth of lesion. Mostly, an 18-gauge biopsy set was used; however a 20 gauge set was used if chances of complications were more. For aspiration, Chiba needle of varying gauge and length were used depending upon the depth of lesion and nature of sample. In general 5 – 6 core specimens were

obtained by slight change of direction of outer needle so as to sample different area. If core biopsy and aspiration (for microbial cultures) were done using same outer guiding needle, core biopsy was performed first and aspirations later. The tissue sample were place in formalin for histopathology and IHC if required in case of suspension of malignancy and normal saline for Acid fast bacilli culture and sensitivity and GeneXpert. Aspirates were directly processed for Microbial AFB culture and GeneXpert.

Diagnostic yield were analyzed for core biopsy with or without Microbial specimens, as fine needle aspiration cytology was performed in few cases. Diagnostic yield was calculated by dividing the number of procedures that resulted in diagnosis divided by total number of CT guided biopsy procedures. Complications were checked on table immediately for hemorrhage in from of hemothysis new ground glass opacities, pneumothorax and later 6 – 8 hours after procedure the repeat check scan procedure were done to detect the late complications and progression of complications detected earlier in first check CT scan. Complications were considered as minor if they were managed conservatively and major complications if required active management like pneumothorax needing chest tube drain insertion. Results were analyzed with yield and complications. Diagnostic yield and complication rates were calculated and were compared with bronchoscopic findings if feasible. Statistical analysis was done for the qualitative data using mean and percentages. Study outcomes were:

- percentage of yield of lung, pleural diseases, mediastinal, vertebral and paravertebral intrathoracic biopsies;
- percentage of complications of lung, pleural diseases, mediastinal, vertebral and paravertebral intrathoracic biopsies;
- percentage of complications requiring intervention;
- percentage of complications managed conservatively;
- comparison of CT guided procedure with percentage of bronchoscopic findings if feasible;
- repeat procedure and their yield were noted whenever applicable.

Results

Total 108 patients were enrolled in the study. Out of 108 patients, 89 (82.40%) were men and 19 (17.59%) were women who underwent CT guided biopsy for various thoracic diseases. The male to female ratio was M : F – 4.7 : 1. All 108 biopsies and aspirations were performed with a 64 – slice Multiple detector CT scanner (Philips medical systems). Mean age of patients was 53.88 years with mean age of male patients being 54.34 and female patients was 51.73 years. The Age distribution of patients who underwent CT guided biopsy is given in Table 1.

Lesions were situated most commonly in the lung (71/108), followed by Hilum (23/108), anterior mediastinum (5/108), middle mediastinum (5/108), posterior mediastinum including paravertebral and prevertebral lesions (4/108). Out of 108 patients 85 (78.70%) patients had neoplastic diseases and 23 (21.29%) had non-neoplastic diseases. Out of 85; 67 (78.82%) patients had lung cancer and 5 patients had lymphomas (1 – Hodgkin's lymphoma

Table 1
Age distribution of all patients who underwent CT guided biopsy in thoracic disease

Таблица 1
Распределение по возрасту пациентов с заболеваниями органов грудной клетки, которым была выполнена биопсия под контролем компьютерной томографии

Age Group	Number of patients
0 – 10	0
11 – 20	7
21 – 30	4
31 – 40	6
41 – 50	8
51 – 60	36
61 – 70	39
71 – 80	7
81 – 90	1
91 – 100	0

and 4 – non-Hodgkin's lymphoma), 1 – mature teratoma, 2 – sarcomas, 1 – spindle cell tumor, 3 – thymoma, 6 – metastatic cancer to lung (2 – follicular thyroid cancer and 2 – metastatic adenocarcinoma of breast, 1 – metastatic urothelial cancer from urinary bladder, 1 – metastatic renal cell cancer). In lung cancer 57 (85.07%) patients had non-small cell lung cancer i.e. NSCLC and 10 (14.92%) patients had small cell lung cancer. Out of NSCLC 28 (49.12%) were Adenocarcinoma, 24 (42.10%) Squamous cell carcinoma, 1 (1.75%) Large cell lung cancer, 1 (1.75%) Adenosquamous cell lung cancer, 3 (5.26%) other NSCLC. In 23 non-neoplastic diseases, on histology 12 patients had caseating granulomatous inflammation, 1 – Bronchiolitis obliterance organizing pneumonia, 1 – ILD- desquamated pneumocytes, 1 – Degenerated necrotic tissue, 1 – hydatid cyst with aspergillus colonization, 1 – non-viable lung parenchyma, 1 – hydatid cyst, 1 – pneumatic consolidation, 1 – PMF-hyalanized collagenous tissue and 3 had pus aspiration. Out of 23 non-neoplastic diseases; 15 were tuberculosis (12 cases – granulomatous inflammation and 3 pus aspirates). Of these 15 TB patients; 5 (33.33% of total TB patients had MDR TB).

Biopsies from different lobes of lung, hilum and mediastinum were done. Out of 108 patients 66 (61.11%) had no complication, 30 (27.77%) patients developed pneumothorax. Of them 19 (17.54%) developed mild Pneumothorax that was managed conservatively, however 11 (10.185%) developed major Pneumothorax that required intercostal drainage. 2 (1.85%) patients developed hemothorax, 7 (6.48%) hemothysis, 5 (4.62%) Pulmonary alveolar hemorrhage and 1 (0.925%) developed cerebral air embolism. Out of 42 patients who developed complications; 3 patients had more than one complications, at a time like 2 patients had pulmonary alveolar hemorrhage along with mild Pneumothorax and one patient had cerebral air embolism with massive Pneumothorax. Cerebral air embolism managed with hyperbaric oxygen therapy and anticonvulsants. Complications rate was as follows: in Right UL – 38.46%, Right LL including ML – 37.5%, left UL – 15.78%, left

Table 2
Biopsies from different lobes of lung, hilum and mediastinum were done and their complications; n (%)

Таблица 2
Выполненные биопсии из разных долей легкого, ворот легкого и средостения и их осложнения; n (%)

Complications of CT guided FNAC/FNAB in Thoracic disease											
Complications	RUL	RML	RLL	LUL	LLL	Right Hilar	Left hilar	Anterior mediastinal	Middle mediastinum	Posterior mediastinum	Total
Total No. of biopsy	26	3	13	19	10	15	8	5	5	4	108
No complications	16 (61.5)	0	10 (76.92)	16 (85.89)	5 (50)	8 (53.33)	1 (12.5)	5 (100)	3 (60)	2 (50)	66 (61.11)
Mild pneumothorax	4 (15.8)	1 (33.33)	2 (15.38)	1 (5.26)	2 (20)	2 (13.33)	4 (50)	0	2 (40)	1 (25)	19 (17.54)
Major pneumothorax	4 (15.8)	0	1 (7.69)	1 (5.26)	2 (20)	2 (13.33)	1 (12.5)	0	0	0	11 (10.185)
Aleolar hemorrhage	2 (7.69)	1 (33.33)	0	1 (5.26)	0	0	0	0	0	1 (25)	5 (4.62)
Hemoptysis	0	1 (33.33)	0	0	1 (10)	3 (20)	2 (25)	0	0	0	7 (6.48)
Others	0	0	0	0	0	2 (13.33) hemothorax	1 air embolism	0	0	0	1 (0.925) embolism + 2 (1.85) hemothorax

LL – 50%, right hilar – 46.66%, left hilar – 87.5%, mediastinal biopsy including anterior, middle and posterior – 28.57%. Complications were higher in hilar and lower lobe lesions biopsies. Pneumothorax developed in Right UL biopsy in 30.76%, right LL – 23.07%, left UL – 10.52%, left LL – 40%, Right ML – 33.33%, hilar 39.1%, mediastinal – 21.42%. Their complications are mentioned in Table 2 and figure.

Yield of CT guided biopsy procedures were – 98.14% (106/108 Patients diagnosis were achieved), however in 1 patient histopathology was suggesting Degenerative necrotic tissue and 1 patient was suggesting Non-viable lung parenchyma considered nondiagnostic; in such inconclusive histopathological reports, ambiguity over the diagnosis

could be cleared with clinical evaluation and radiological correlation and further follow up.

Discussion

A retrospective observational study was conducted with aim of to obtain efficacy and safety of computed tomography guided percutaneous biopsy of thoracic diseases. Lesions targeted were lung parenchymal lesion like mass lesions, pulmonary cavity, consolidation, cysts; mediastinal lesion; prevertebral and paravertebral lesions.

In present study total 108 patients underwent CT guided biopsy procedures which had male predominance with mean age of patients was 53.88 years. Our yield of CT guided biopsy was 98.14% which was concordant with the reported yield by other study as 93% [12]. The most common lesion obtained on CT guided biopsy procedure was Lung cancer (78.8%), out of which most common type was Non-small cell lung cancer (85.1%), and small cell carcinoma was (14.9%), which is consistent with other studies and international data in which NSCLC, which accounts for the remaining 85% of cases, is further divided into three major pathologic subtypes: adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and large cell carcinoma. Adenocarcinoma by itself accounts for 38.5% of all lung cancer cases, with squamous cell carcinoma accounting for 20%, and large cell carcinoma accounting for 2.9% [13].

In non-neoplastic lesions most common lesion was tuberculosis; however rare causes like hydatid cysts with aspergilloma, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, interstitial lung disease were also obtained. Tuberculosis, still being missed largely by healthcare systems every year and causing the continuing burden of multidrug resistant TB (MDR-TB), is an highly curable disease. Delay in diagnosis play a major role in increasing the infectious nature

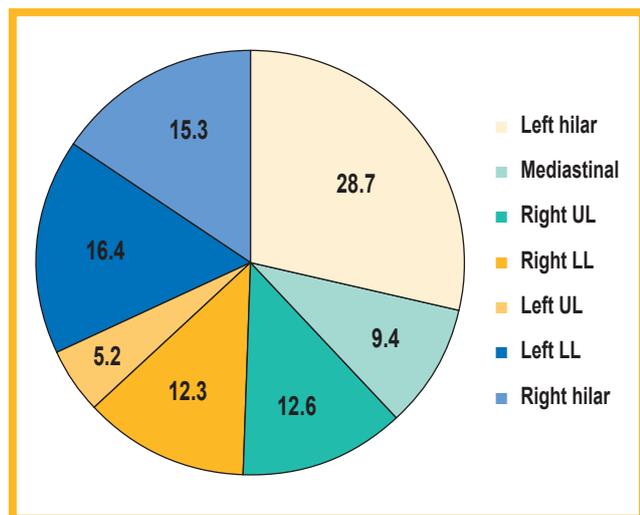


Figure. Complication rate depending on the site of biopsy; %

Рисунок. Частота осложнений в зависимости от места биопсии; %

of the disease. Faster and more sensitive diagnostic tools will be essential for challenging thoracic lesions to rule out tuberculosis in the high TB burden countries [14]. In present study, of 108 patients 15 were tuberculosis (12 caseating granulomatous inflammation and 3 puss aspirates) of them 15 TB patients 5 (33.33%) of total TB patients had MDR TB.

Most common complication in present study was Pneumothorax (27.77%) out of which 17.54% pneumothoraxes were managed conservatively and 10.18% pneumothorax managed with intercostal drain. Pneumothorax rate varies widely according to institution, and estimate from 5 – 50% have been reported. Most post procedural pneumothoraces are small and not clinically significant; however, in up to 5 to 10% of patients, a large or symptomatic Pneumothorax requires chest tube placement [15]. Pneumothorax are more in Chronic obstructive pulmonary disease [16]. Risk of pneumothorax increases with increased number of pleural puncture [17]. Careful planning is necessary to traverse the least amount of aerated lung without puncturing bullae or pneumatocele if possible. Other complications in present study were pulmonary alveolar hemorrhage (4.62%), hemoptysis (6.48%), hemothorax (1.85%) and cerebral air embolism (0.925%). In other studies Pulmonary hemorrhage was the second most common complication of needle biopsy of the chest, with reported frequencies ranging from 4% to 27% [18, 19]. Hemothorax was exceedingly rare, with an incidence of 0.092% in one study [20]. The reported overall rate of pulmonary hemorrhage after CNB and FNA was 18% and 6.4%, respectively, with hemoptysis in 4.1 and 1.7% [21]. Small lesion size and greater lesion depth or long biopsy path are associated with a higher risk of bleeding [18, 19]. Hemorrhage was also related to CT evidence of emphysema, perhaps because of the lack of effective tamponade by adjacent tissue [22]. Patients with pulmonary arterial hypertension were at higher risk for hemorrhage [23]. Air embolism was rare but potentially fatal complication of percutaneous needle biopsy of the lung. In a large series of 9 783 biopsies, there were only 6 (0.061%) cases of air embolism [24]. Several cases have been reported in the literature [25], we observed one case of air embolism. Air embolism usually manifests as fatal arrhythmias and circulatory collapse if the air enters the coronary arteries and results in coronary ischemia. Cerebral air embolism can lead to generalized seizures and neurologic deficits [25 – 26]. If air embolism is recognized in the left heart or aorta during the procedure or is clinically suspected, the patient should be placed in the mild Trendelenburg position to prevent embolization of the air into the cerebral circulation; 100% oxygen should be administered immediately, which promotes the exchange of oxygen for nitrogen within the air bubbles and accelerates their resorption. Early hyperbaric oxygen therapy is recommended for cerebral air embolism. Supportive therapy with an anticonvulsant medication or steroids may be administered as indicated for cerebral air embolism [22 – 26]. There is also experimental evidence to suggest that cerebral edema is decreased by hyperbaric oxygen due to vasoconstriction caused by hyperoxia. Reduction of increased intracranial pressure in severe cerebral ischemia secondary to air embolism may be an added benefit of hyperbaric oxygen therapy [27].

Conclusion

Percutaneous CT-guided lung biopsy is an effective, highly accurate, and safe method of obtaining tissue for the diagnosis of indeterminate pulmonary lesions especially in neoplastic diseases and tuberculosis. Appropriate pre-procedural planning, patient preparation, and adherence to strict procedural routine can minimize the risks associated with lung biopsy. This approach is an ideal approach for pulmonary lesions inaccessible to bronchoscopy or in which bronchoscopic biopsies are non-diagnostic/contraindicated. However, it is important to counsel patients appropriately in advance of the procedure regarding their individual procedural risk of complications such as pneumothorax and pulmonary hemorrhage with regard to their lesion, presence or absence of underlying lung disease, and local expertise. The spectrum of thoracic diseases like ILD and diffuse parenchymal lung diseases are excluded from this assessment method.

References / Литература

1. Haaga J.R., Alfydi R.J. Precise biopsy localization by computer tomography. *Radiology* 1976; 118 (3): 603–607. DOI: 10.1148/118.3.603.
2. Yeow K.M., Tsay P.K., Cheung Y.C. et al. Factors affecting diagnostic accuracy of CT-guided coaxial cutting needle lung biopsy: retrospective analysis of 631 procedures. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2003; 14 (5): 581–588. DOI: 10.1097/01.rvi.0000071087.76348.c7.
3. Laspas F., Roussakis A., Efthimiadou R. et al. Percutaneous CT-guided fine-needle aspiration of pulmonary lesions: results and complications in 409 patients. *J. Med. Imaging. Radiat. Oncol.* 2008; 52 (5): 458–462. DOI: 10.1111/j.1440-1673.2008.01990.x.
4. Heyer C.M., Reichelt S., Peters S.A. et al. Computed tomography-navigated transthoracic core biopsy of pulmonary lesions: which factors affect diagnostic yield and complication rates? *Acad. Radiol.* 2008; 15 (8): 1017–1026. DOI: 10.1016/j.acra.2008.02.018.
5. Hiraki T., Mimura H., Gobara H. et al. CT fluoroscopy-guided biopsy of 1,000 pulmonary lesions performed with 20-gauge coaxial cutting needles: diagnostic yield and risk factors for diagnostic failure. *Chest.* 2009; 136 (6): 1612–1617. DOI: 10.1378/chest.09-0370.
6. Neyaz Z., Lal H., Thakral A. et al. Percutaneous computed tomography-guided aspiration and biopsy of intrathoracic lesions. *Lung India.* 2016; 33 (6): 620–625. DOI: 10.4103/0970-2113.192863.
7. Yamagami T., Iida S., Kato T. et al. Combining fine-needle aspiration and core biopsy under CT fluoroscopy guidance: a better way to treat patients with lung nodules? *AJR Am. J. Roentgenol.* 2003; 180 (3): 811–815. DOI: 10.2214/ajr.180.3.1800811.
8. Zhuang Y.P., Wang H.Y., Zhang J. et al. Diagnostic accuracy and safety of CT-guided fine needle aspiration biopsy in cavitary pulmonary lesions. *Eur. J. Radiol.* 2013; 82 (1): 182–186. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.09.011.
9. Feragalli B., Storto M.L., Bonomo L. Malignant pleural disease. *Radiol. Med.* 2003; 105 (4): 266–288; quiz 289–290 (in English, Italian).
10. Michel S.C.A., Pfirrmann C.W.A., Boos N., Hodler J. CT-guided core biopsy of subchondral bone and intervertebral space in suspected spondylodiskitis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2006; 186 (4): 977–980. DOI: 10.2214/AJR.05.0109.
11. Manhire A., Charig M., Clelland C. et al. Guidelines for radiologically guided lung biopsy. *Thorax.* 2003; 58 (11): 920–936. DOI: 10.1136/thorax.58.11.920.
12. Winokur R.S., Pua B.B., Sullivan B.W., Madoff D.C. Percutaneous lung biopsy: technique, efficacy, and complications. *Semin. Intervent. Radiol.* 2013; 30 (2): 121–127. DOI: 10.1055/s-0033-1342952.
13. Rosen G.A. History of public health. Expanded ed. Baltimore, Maryland: The Johns Hopkins University Press; 1993.
14. Chen J., Byanju S., Zhang H. et al. CT-guided percutaneous core needle biopsy of pulmonary tuberculosis: Diagnostic accuracy and complications. *Radiol. Infect. Dis.* 2018; 5 (2): 69–75. DOI: 10.1016/j.jrid.2017.11.001.

15. Wiener R.S., Schwartz L.M., Woloshin S., Welch H.G. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155 (3): 137–44. DOI: 10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00003.
16. Fish G.D., Stanley J.H., Miller K.S. et al. Postbiopsy pneumothorax: estimating the risk by chest radiography and pulmonary function tests. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1988; 150 (1): 71–74. DOI: 10.2214/ajr.150.1.71.
17. Moore E.H., Shepard J.O., McLoud T.C. et al. Positional precautions in needle aspiration lung biopsy. *Radiology.* 1990; 175 (3): 733–735. DOI: 10.1148/radiology.175.3.2343123.
18. Yeow K.M., Su I.H., Pan K.T. et al. Risk factors of pneumothorax and bleeding: multivariate analysis of 660 CT-guided coaxial cutting needle lung biopsies. *Chest.* 2004; 126 (3): 748–754. DOI: 10.1378/chest.126.3.748.
19. Khan M.F., Straub R., Moghaddam S.R. et al. Variables affecting the risk of pneumothorax and intrapulmonary hemorrhage in CT-guided transthoracic biopsy. *Eur. Radiol.* 2008; 18 (7): 1356–1363. DOI: 10.1007/s00330-008-0893-1.
20. Tomiyama N., Yasuhara Y., Nakajima Y. et al. CT-guided needle biopsy of lung lesions: a survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan. *Eur. J. Radiol.* 2006; 59 (1): 60–64. DOI: 10.1016/j.ejrad.2006.02.001
21. 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.
22. Heyer C.M., Reichelt S., Peters S.A. et al. Computed tomography navigated transthoracic core biopsy of pulmonary lesions: which factors affect diagnostic yield and complication rates? *Acad. Radiol.* 2008; 15 (8): 1017–1026. DOI: 10.1016/j.acra.2008.02.018.
23. Pearce J.G., Patt N.L. Fatal pulmonary hemorrhage after percutaneous aspiration lung biopsy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1974; 110 (3): 346–349. DOI: 10.1164/arrd.1974.110.3.346.
24. Hiraki T., Fujiwara H., Sakurai J. et al. Nonfatal systemic air embolism complicating percutaneous CT-guided transthoracic needle biopsy: four cases from a single institution. *Chest.* 2007; 132 (2): 684–690. DOI: 10.1378/chest.06-3030.
25. Shepard J.O. Complications of percutaneous needle aspiration biopsy of the chest: prevention and management. *Semin. Intervent. Radiol.* 1994; 11 (3): 181–186. DOI: 10.1055/S-2008-1074754.
26. Murphy R.P., Donnellan J. A high-pressure solution for a high-pressure situation: management of cerebral air embolism with hyperbaric oxygen therapy. *Cureus.* 2019; 11 (9): e5559. DOI: 10.7759/cureus.5559.
27. Murphy B.P., Harford F.J., Cramer F.S. Cerebral air embolism resulting from invasive medical procedures: Treatment with hyperbaric oxygen. *Ann. Surg.* 1985; 201 (2): 242–245. DOI: 10.1097/00000658-198502000-00019.

Received: January 14, 2020

Accepted for publication: June 20, 2022

Поступила: 14.12.20

Принята к печати: 20.06.22

Author Information / Информация об авторах

Ketaki Utpat, MD, Associate Professor, Department of Pulmonary Medicine, TNMC & BYL Nair Hospital; tel.: (0222) 302-76-43; e-mail: nairpulmo@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7749-0461>)

Кетаки Утпат, адъюнкт-профессор отделения легочной медицины Национального медицинского колледжа Топивала и благотворительной больницы Бай Ямунабай Лаксман Наир; тел.: (0222) 302-76-43; e-mail: nairpulmo@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7749-0461>)

Sandeep Sharma, MD, Ex-Resident, Department of Pulmonary Medicine, 2nd floor, OPD bldg, TNMC & BYL Nair Hospital; tel.: (0222) 302-76-43; e-mail: nairpulmo@gmail.com

Сандип Шарма, д. м. н., экс-резидент отделения легочной медицины, 2-й этаж, корпус OPD, Национальный медицинский колледж Топивала и благотворительная больница Бай Ямунабай Лаксман Наир; тел.: (0222) 302-76-43; e-mail: nairpulmo@gmail.com

Ravi Verma, MD, Associate Professor, Department of Radiology, TNMC & BYL Nair Hospital; tel.: (0222) 302-70-00; e-mail: nairpulmo@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3112-0932>)

Раби Верма, адъюнкт-профессор, отделение радиологии, Национальный медицинский колледж Топивала и благотворительная больница Бай Ямунабай Лаксман Наир; тел.: (0222) 302-70-00; e-mail: nairpulmo@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3112-0932>)

Unnati Desai, MD, Associate Professor and Incharge, Department of Pulmonary Medicine, TNMC and BYL Nair Hospital, Mumbai; tel.: (0222) 302-76-43; e-mail: unnati-desai82@yahoo.co.in (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7647-0469>)

Уннати Десаи, д. м. н., адъюнкт-профессор, заведующий отделением легочной медицины, Национальный медицинский колледж Топивала и благотворительная больница Бай Ямунабай Лаксман Наир, Мумбаи; тел.: (0222) 302-76-43; e-mail: unnati-desai82@yahoo.co.in (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7647-0469>)

Joshi J.M., MD, Former Professor and Head, Department of Pulmonary Medicine, 2nd floor, OPD bldg, TNMC & BYL Nair Hospital; tel.: (0222) 302-76-43; e-mail: nairpulmo@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3989-0568>)

Джоши Дж. М., д. м. н., бывший профессор и заведующий отделением легочной медицины, 2-й этаж, корпус OPD, Национальный медицинский колледж Топивала и благотворительная больница Бай Ямунабай Лаксман Наир; тел.: (0222) 302-76-43; e-mail: nairpulmo@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3989-0568>)

Bharmal R.N., MD, Former Dean TNMC & BYL Nair Hospital; tel.: (0222) 302-70-00; e-mail: nairpulmo@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2704-755X>)

Бхармал Р.Н., д. м. н., экс-декан Национального медицинского колледжа Топивала и благотворительной больницы Бай Ямунабай Лаксман Наир; тел.: (0222) 302-70-00; e-mail: nairpulmo@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2704-755X>)

Authors Contribution

Utpat K. – writing text

Sharma S. – gathering and processing of material

Verma R. – patient procedural guidance

Desai U. – writing text, 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.

Участие авторов

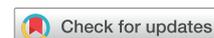
Утпат К. – написание текста

Шарма С. – сбор и обработка материала

Верма Р. – руководство по процедурам для пациента

Десаи У. – написание текста, редактирование

Все авторы внесли значительный вклад в поисково-аналитическую работу и подготовку статьи, прочитали и одобрили окончательный вариант перед публикацией.



Значение бодиплетизмографии для определения изменений функции внешнего дыхания у больных с сочетанием астмы и ожирения

Г.Л.Игнатова^{1,2}, О.В.Родионова^{1,2}, Е.А.Макарова^{1,2} ✉

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Челябинск, Воровского, 64

² Государственное автономное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница № 3»: 454021, Россия, Челябинск, пр. Победы, 287

Резюме

Распространенность бронхиальной астмы (БА) и ожирения в настоящее время возрастает. Общеизвестно, что при ожирении отягощается течение БА и ухудшается контроль. Традиционная спирометрия, являющаяся «золотым стандартом» диагностики заболеваний легких, тем не менее не позволяет получить информацию о показателях остаточного объема легких (ООЛ) и легочного сопротивления, которые также важны для понимания сути изменений функции внешнего дыхания (ФВД) при БА на фоне ожирения. **Целью** исследования явилось изучение показателей ФВД при сочетании БА и ожирения с помощью неинвазивного и безопасного метода – бодиплетизмографии. **Материалы и методы.** В исследование были включены женщины в постменопаузе с БА ($n = 46$), в т. ч. с нормальной массой тела (МТ) ($n = 25$) и ожирением ($n = 21$). В качестве контрольных групп отобраны лица с ожирением ($n = 18$) и нормальной МТ ($n = 20$). Бодиплетизмография проводилась при использовании прибора *Master Screen Body (Care Fusion, Германия)*. **Результаты.** Установлено, что вне зависимости от наличия ожирения при БА снижается показатель форсированной жизненной емкости легких и возрастает показатель ООЛ. Отмечено также снижение скоростных показателей – индекса Генслера и пиковой скорости при объемах 25, 50 и 75 % выдоха. Наибольший интерес представляют измеренные показатели специфического эффективного сопротивления, которые в группе больных БА без ожирения превышают контрольные значения на 30–40 %, а в группе больных БА на фоне ожирения – в 2,5 раза. При этом обнаружена сильная прямая корреляция ООЛ и бронхиального сопротивления. **Заключение.** Несмотря на сходный характер изменений спирометрических показателей, для больных БА на фоне ожирения специфичным является повышение эффективного бронхиального сопротивления. Данный факт подтверждает повышенную энергозатратность акта дыхания при сочетании БА и ожирения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, спирометрия, бодиплетизмография, сопротивление дыхательных путей, бронхиальное сопротивление.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено независимым Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 14.01.17).

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Родионова О.В., Макарова Е.А. Значение бодиплетизмографии для определения изменений функции внешнего дыхания у больных с сочетанием астмы и ожирения. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 591–598. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-591-598

Application of whole body plethysmography for assessment of pulmonary function in patients with asthma and obesity

Galina L. Ignatova^{1,2}, Olga V. Rodionova^{1,2}, Evgeniia A. Makarova^{1,2} ✉

¹ South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

² State Autonomous Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital No.3”: pr. Pobedy 287, Chelyabinsk, 454021, Russia

Abstract

The incidence of asthma and obesity is constantly increasing. It is commonly acknowledged that obesity can make asthma more severe and poorly controlled. Conventional spirometry, despite of being a “gold standard” in diagnostics of lung diseases, cannot provide information on residual lung volume and bronchial resistance, which can be a key to understanding the mechanics of spirometric deviations found in asthma-obesity phenotype. **The aim.** To evaluate pulmonary function in patients with asthma and obesity by non-invasive and safe clinical method – body plethysmography. **Methods.** 46 women with asthma were enrolled into the study, of which 21 were obese and 25 had normal body weight. 18 women with obesity and 20 women with normal body weight were selected as controls. All the patients were postmenopausal. Body plethysmography was performed with MasterScreen Body device, CareFusion, Germany. **Results.** Asthma is associated with a decrease in forced vital lung capacity and an increase in residual volume. Also, Gensler index and peak expiration flows at 25, 50, and 75% expiration were decreased. Interestingly, specific effective resistance in patients with asthma without obesity was 30 – 40% higher than in the control group. In patients with asthma and obesity, specific effective resistance was 2.5 times higher than in the control group. Residual volume and bronchial resistance were found to have a strong positive correlation. **Conclusion.** despite of similar spirometric changes, only asthma in obesity was marked by an increase of specific bronchial resistance. This finding can be related to higher energy load of breathing process in obese asthma.

Key words: asthma, obesity, spirometry, bodyplethysmography, airway resistance, bronchial resistance.

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

Funding. The research was not sponsored.

Ethical expertise. The research was approved by Independent Ethics Committee of South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Minutes dated January 14, 2017).

For citation: Ignatova G.L., Rodionova O.V., Makarova E.A. Application of whole body plethysmography for assessment of pulmonary function in patients with asthma and obesity. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 591–598 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-591-598

Распространенность ожирения в развитых странах, в частности в США, в настоящее время достигает $1/3$ популяции взрослого населения, что рассматривается многими авторами как «эпидемия» неинфекционного заболевания [1, 2]. По данным исследования ЭССЕ-РФ (2012–2013), распространенность ожирения в РФ составила 29,7 % [3]. Общеизвестно, что ожирение является фактором, отягощающим течение бронхиальной астмы (БА) и ухудшающим контроль над заболеванием. По данным *D.A. Beuther* и *E.R. Sutherland* (2007), порядка 250 тыс. вновь диагностируемых случаев БА в США связаны именно с ожирением, при этом риск развития БА при повышенном индексе массы тела (ИМТ) увеличивается в среднем на 50 %. Для пациентов с избыточной массой тела (МТ) риск развития БА составляет 1,38, для больных с ожирением – 1,92 [4]. Пациенты с БА и ожирением хуже отвечают на стандартную терапию. Так, с ростом ИМТ снижается ответ на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами и длительно действующими β_2 -агонистами, особенно у лиц с ИМТ $> 40 \text{ кг} / \text{м}^2$ [5]. Пациенты с ИМТ $> 25 \text{ кг} / \text{м}^2$ и показателями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), максимальной объемной скорости после выдоха 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ (МОС_{25-75}), $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$ достоверно хуже реагируют на стандартную терапию комбинацией флутиказон + сальметерол [6]. Также снижается эффективность лечения обострений БА. Больные БА на фоне ожирения чаще подвергаются госпитализации, при которой требуется интенсивная терапия с искусственной вентиляцией легких [7].

В настоящее время не вызывает сомнения существование отдельного фенотипа – БА на фоне ожирения, который в основном встречается у женщин старшего возраста и характеризуется малой выраженностью (или отсутствием) эозинофильного воспаления дыхательных путей (ДП). При этом данный фенотип необходимо классифицировать на 2 субфенотипа:

- первично возникшая (как правило, атопическая) БА, течение которой отягощается ожирением;
- БА, развившаяся во взрослом возрасте на фоне предсуществующего ожирения, чаще всего неатопической природы и предположительно опосредованная нейтрофильным воспалением [8].

Ожирение само по себе модифицирует функцию внешнего дыхания (ФВД) за счет нарушения функции дыхательных мышц и снижения эластичности грудной клетки, а также повышения уровня стояния диафрагмы при накоплении жира в брюшной полости [9]. Например, по данным *A.E. Dixon et al.* (2006), повышение ИМТ на 1 единицу приводило к достоверному снижению ОФВ_1 на 0,47 % и снижению ФЖЕЛ

на 0,4 % [10]. Больные с ожирением, как правило, дышат чаще и менее глубоко по сравнению с лицами с нормальной МТ, что приводит к недостаточности динамического растяжения гладкомышечных клеток стенок бронхов и дальнейшему снижению их эластичности с сужением просвета [11, 12].

Показатели ФВД при БА и БА на фоне ожирения достаточно хорошо изучены. Несмотря на то, что традиционная спирометрия является «золотым стандартом» современной пульмонологии [13], она не позволяет получить информацию об остаточном объеме (ООЛ) или общей емкости (ОЕЛ) легких, внутригрудном объеме и параметрах сопротивления бронхиального дерева.

Одним из современных неинвазивных методов, позволяющих получить данную информацию, является бодиплетизмография (БПГ), основу которой составляет регистрация колебаний объема тела пациента, находящегося в закрытой камере и осуществляющего как спокойное дыхание, так и определенные дыхательные маневры [14, 15].

Целью настоящего исследования явилась комплексная оценка функционального состояния дыхательной системы методом БПГ у пациенток с БА без ожирения в сравнении с таковыми при БА + ожирение и у лиц контрольных групп.

Задачами исследования являлись изучение ФВД, измерение бронхиального сопротивления, легочных объемов и емкостей и их сравнение между группами обследуемых лиц.

Материалы и методы

Исследование одобрено независимым Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации России (протокол от 14.01.17)

В исследовании приняли участие женщины ($n = 84$) в постменопаузальном периоде. Пациентки с диагнозом БА ($n = 46$) ≥ 1 года наблюдались в пульмонологическом центре на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница №3» (Челябинск) в 2017–2019 гг.

Все включенные в исследования пациентки были рандомизированы в 4 группы:

- 1-я ($n = 25$; ИМТ $< 30 \text{ кг} / \text{м}^2$) – женщины с БА и нормальной МТ;
- 2-я ($n = 21$; ИМТ $\geq 30 \text{ кг} / \text{м}^2$) – с ожирением;
- 3-я ($n = 18$; ИМТ $\geq 30 \text{ кг} / \text{м}^2$) – с ожирением без патологии органов дыхания;
- 4-я ($n = 20$; ИМТ $< 30 \text{ кг} / \text{м}^2$) – здоровые.

Средний возраст пациенток составил 58 лет (25 %о — 52 года; 75 %о — 63 года) и достоверно не различался по группам. В группах с нормальной МТ медиана ИМТ составила 24 кг / м², в группах с ожирением — 34,9 кг / м².

У всех обследуемых получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Клинико-лабораторное обследование проводилось согласно общепринятому стандарту обследования пульмонологических больных. Форсированная спирометрия и БПГ проводились на приборе *Master Screen Body (Care Fusion, Германия)*. Измерялись показатели жизненной емкости легких (ЖЕЛ), ФЖЕЛ, ОФВ₁, индекс Генслера (ОФВ₁ / ФЖЕЛ), МОС_{25–75}. Для исследования обратимости обструкции применялась проба с сальбутамолом (400 мкг). Проба считалась положительной при приросте ОФВ₁ > 12 % и 200 мл от исходного значения [16].

С помощью БПГ оценивались статические легочные объемы и емкости — функциональная остаточная емкость, ООЛ, ОЕЛ, ООЛ / ОЕЛ (%). Из резистивных параметров оценивались специфическое (sR_{эф}) и эффективное (R_{эф}) сопротивление ДП. Все показатели приведены в процентах к должному значению, рассчитываемому автоматически при помощи программного обеспечения прибора; резистивные показатели указаны в абсолютных единицах. Анализировались также ОФВ₁, ФЖЕЛ, МОС_{25–75} и длительность форсированного выдоха в абсолютных величинах.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы *Statistica v10*. В связи с тем, что распределение практически всех показателей, оцененное с помощью критерия Шапиро–Уилка, отличалось от нормального, для обработки применялись методы непараметрической статистики. Для представления центральных значений и отклонений рассчитывались медиана и 25-й и 75-й %о процентиля. Достоверность межгрупповых различий определялась с помощью

критерия Краскела–Уоллиса с последующим *post-hoc* сравнением средних рангов. Связь признаков определялась с помощью корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 приведены оценки основных антропометрических показателей. Результаты *post-hoc* сравнения позволяют судить о корректности подбора пациентов по группам в зависимости от МТ и ИМТ. Показатели ФВД представлены в табл. 2, БПГ — в табл. 3.

Из табл. 2 и 3 видно, что в группе лиц с ожирением (3-я) показатели спирометрии и БПГ не отличались от таковых в группе здоровых (4-я).

Показатели ОЕЛ значимо не различались между пациентками всех 4 групп. При этом в группе здоровых лиц отмечена статистически значимая корреляционная связь показателя ОЕЛ с показателем ИМТ ($R = -0,63$); для показателя ООЛ выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь с ИМТ ($R = -0,72$). В остальных группах такая взаимосвязь отсутствовала. Жизненная емкость легких снижалась у пациенток с БА (1-я группа) в сравнении с таковой в 3-й группе. При этом обнаружены достоверные различия ФЖЕЛ у больных БА с таковыми у лиц контрольных групп — 1-й группе она была снижена на 12 %, в 2-й — на 18 %. При этом абсолютные значения достоверно различались только между пациентками 2-й и 3-й групп.

Одновременно в 1-й и 2-й группах выявлено повышение ООЛ на 14–16 % по сравнению с таковыми у лиц контрольных групп. Аналогичным образом увеличивался относительный показатель (ООЛ / ОЕЛ), который в 1-й группе превышал таковое значение у лиц контрольных групп на 16 %, а во 2-й — на 29 %. Повышение функциональной остаточной емкости

Таблица 1
Характеристика пациентов
Table 1
Description of the study groups

Характеристика	Группа				p
	1-я (БА)	2-я (БА + ожирение)	3-я (ожирение)	4-я (здоровые)	
Число пациентов, л	25	21	18	20	
Возраст, годы	58 (51–63)	59 (54–68)	59,5 (56–64)	54 (49–56)	
Рост, см	163 (158–168)	160 (154–162)	155 (152–162)	160 (158–165)	
Масса тела, кг	59 (56–64)	90 (80–100)	82,5 (79–93)	62,6 (56–73)	< 0,001
Достоверные различия между группами	1–2*	2–4*	3–4*		
	1–3*				
ИМТ, кг / м ²	24,5 (22,6–26,4)	34,9 (34–38)	33,7 (33–36)	24 (21,4–28,5)	< 0,001
Достоверные различия между группами	1–2*	2–4*	3–4*		
	1–3*				

Примечание: БА – бронхиальная астма; ИМТ – индекс массы тела; * – достоверные различия показателей между группами при *post-hoc* сравнении (например, обозначение 1–2 соответствует наличию достоверных различий между пациентами 1-й и 2-й групп). Красным шрифтом выделены показатели, обнаруживающие достоверные межгрупповые различия.

Note: *, significant differences between the groups in *post-hoc* comparison (for example, designation 1–2 corresponds to significant differences between patients of the 1st and 2nd groups). Red type means significant intergroup differences.

Таблица 2
Показатели спирометрии
Table 2
Spirometric values

Показатель	Группа				p
	1-я (БА)	2-я (БА + ожирение)	3-я (ожирение)	4-я (здоровые)	
Число пациентов, л	25	21	18	20	
ФЖЕЛ, л	2,6 (2,3–3,3)	2,47 (1,79–2,64)	2,84 (2,5–3,1)	3,27 (2,8–3,63)	0,004
Достоверные различия между группами		2–4			
ФЖЕЛ, % _{допж.}	99 (88–108)	93 (64–110)	113 (100–118)	113 (111–124)	0,007
Достоверные различия между группами	1–3	2–3			
	1–4	2–4			
ОФВ ₁ , л	1,66 (1,50–2,35)	1,69 (1,42–2,10)	2,15 (2,0–2,3)	2,70 (2,33–2,84)	< 0,001
Достоверные различия между группами	1–4	2–4			
ОФВ ₁ , % _{допж.}	84,8 (66–97)	79 (60–96)	100 (92–116)	111 (105–121)	< 0,001
Достоверные различия между группами	1–3	2–4			
	1–4				
ОФВ, после пробы, % _{допж.}	97,2 (76–108)	91 (79–116)	105 (94–118)	114 (108–123)	0,02
Достоверные различия между группами	1–4	2–4			
ОФВ ₁ , прирост после пробы, %	15 (2,6–18,4)	11 (7–26)	2,8 (2,6–4,3)	3,5 (1,6–4,3)	0,001
Достоверные различия между группами	1–2	2–3			
	1–3				
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	71 (63–75)	73 (67–80)	78 (73–81)	82 (79–86)	< 0,001
Достоверные различия между группами	1–3	2–4			
	1–4				
ПСВ, % _{допж.}	79 (68–89)	71 (54–90)	87 (79–107)	96 (90–112)	0,01
Достоверные различия между группами	1–4	2–4			
МОС ₇₅ , л / с	3,1 (2,5–4,3)	3,0 (1,97–4,9)	4,5 (4,1–5,7)	5,8 (4,9–6,84)	< 0,001
Достоверные различия между группами	1–4	2–4			
МОС ₇₅ , % _{допж.}	58 (48–82)	60 (42–94)	86 (77–117)	107 (97–124)	< 0,001
Достоверные различия между группами	1–3	2–4			
	1–4				
МОС ₅₀ , л / с	1,6 (1,0–2,0)	1,51 (1,07–2,76)	2,45 (2,21–3,15)	3,76 (3,14–4,37)	< 0,001
Достоверные различия между группами	1–3	2–4			
	1–4				
МОС ₅₀ , % _{допж.}	42 (30–55)	45 (32–70)	71 (59–87)	98 (85–123)	< 0,001
Достоверные различия между группами	1–3	2–4			
	1–4				
МОС ₂₅ , л / с	0,39 (0,28–0,56)	0,45 (0,33–0,69)	0,66 (0,56–0,88)	1,12 (0,76–1,28)	< 0,001
Достоверные различия между группами	1–4	2–4			
МОС ₂₅ , % _{допж.}	32 (25–45)	42 (25–52)	51 (46–63)	78 (53–92)	< 0,001
Достоверные различия между группами	1–3	2–4			
	1–4				
Длительность форсированного выдоха, с	7,04 (6,8–7,38)	7,26 (7,0–7,48)	7,09 (6,8–7,22)	6,88 (6,5–7,2)	

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха; МОС₂₅₋₇₅ – максимальная объемная скорость экспираторного потока форсированного выдоха между 25-м и 75-м % форсированной жизненной емкости легких; * – достоверные различия показателей между группами при *post-hoc* сравнении (например, обозначение 1–2 соответствует наличию достоверных различий между пациентами 1-й и 2-й групп). Красным шрифтом выделены показатели, обнаруживающие достоверные межгрупповые различия.

Note: *, significant differences between the groups in *post-hoc* comparison (for example, designation 1–2 corresponds to significant differences between patients of the 1st and 2nd groups). Red type means significant intergroup differences.

легких отмечено исключительно в 1-й группе и при этом отличалась от показателя в 3-й группе. При этом в группе здоровых лиц отмечена отрицательная

корреляция данного показателя с ИМТ ($R = -0,71$). Следовательно, БА вне зависимости от наличия ожирения сопровождается перераспределением структуры

Таблица 3
Показатели бодиплетизмографии
Table 3
Plethysmographic values

Показатель	Группа				p
	1-я (БА)	2-я (БА + ожирение)	3-я (ожирение)	4-я (здоровые)	
Число пациентов, n	25	21	18	20	
ОЕЛ, % _{долж.}	108 (98–113)	107 (100–133)	100,5 (90–117)	102 (84–106)	
ЖЕЛ, % _{долж.}	79 (74–92)	95 (78–102)	103 (87–110)	97 (91–108)	0,03
Достоверные различия между группами	1–3				
ФОЕЛ, % _{долж.}	113 (96–138)	107 (76–147)	90 (72–99)	96 (82–106)	0,015
Достоверные различия между группами	1–3				
ООЛ, % _{долж.}	127 (111–153)	131 (113–186)	111 (79–124)	112 (80–127)	0,008
Достоверные различия между группами	1–3	1–3			
	1–4	1–4			
ООЛ / ОЕЛ, % _{долж.}	119 (109–132)	132 (116–146)	102 (89–116)	108 (98–110)	< 0,001
Достоверные различия между группами	1–3	2–3			
	1–4	2–4			
sR _{эфф} , кПа × с	1,70 (0,78–1,66)	2,20 (1,14–3,10)	0,81 (0,66–1,22)	0,74 (0,62–0,80)	0,003
Достоверные различия между группами	1–4	2–3			
		2–4			
R _{эфф} , кПа × с / л	0,35 (0,2–0,54)	0,61 (0,52–0,76)	0,31 (0,26–0,48)	0,25 (0,2–0,27)	0,002
Достоверные различия между группами	1–2	2–3			
		2–4			

Примечание: ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФОЕЛ – функциональная остаточная емкость легких; sR_{эфф} – специфическое эффективное сопротивление дыхательных путей; R_{эфф} – эффективное сопротивление дыхательных путей; * – достоверные различия показателей между группами при post-hoc сравнении (например, обозначение 1–2 соответствует наличию достоверных различий между пациентами 1-й и 2-й групп). Красным шрифтом выделены показатели, обнаруживающие достоверные межгрупповые различия.

Note: *, significant differences between the groups in post-hoc comparison (for example, designation 1–2 corresponds to significant differences between patients of the 1st and 2nd groups). Red type means significant intergroup differences.

легочных объемов – снижается ФЖЕЛ и увеличивается ООЛ.

Обнаружены существенные отличия от контроля скоростных показателей ФВД (табл. 2) как в группе больных БА, так и в группе БА + ожирение. В обеих группах больных отмечены снижение показателей ОФВ₁, отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ и пиковой скорости выдоха в сравнении с соответствующими показателями у пациенток контрольных групп. Абсолютное значение ОФВ₁ по сравнению с таковым в контрольной группе снижалось только в 1-й группе – у пациенток с БА без ожирения. Проба с бронхолитическим препаратом была положительной у 10 из 25 пациенток с БА и у 7 из 11 пациенток в группе с БА + ожирение. При использовании критерия χ^2 показано отсутствие различия частот между этими двумя группами, следовательно, можно считать, что чувствительность к бронхолитическому препарату не зависит от наличия ожирения. Однако значения прироста отличались в среднем на 15 % – для больных БА, и на 11 % – для группы БА с ожирением.

В группах больных с БА и сочетанием БА и ожирения аналогично были снижены показатели пиковой скорости выдоха по сравнению с таковыми в контрольных группах. Показатели МОС_{25–75} для паци-

ентов 1-й и 2-й групп были снижены в абсолютных и процентных показателях по отношению к должному значению в отношении как группы с ожирением, так и контрольных групп.

Показатель длительности форсированного выдоха между пациентами всех групп достоверно не различался. По данным D. G. Kern и S. R. Patel указывается, что данный показатель действительно обладает низкой чувствительностью и специфичностью для выявления обструкции крупных ДП [17].

Наряду с объемными и скоростными показателями, при БПГ возможно определить уникальный для данного метода показатель sR_{эфф}, который считается интегральной мерой общей бронхиальной проходимости, с большим вкладом периферических ДП [18]. Особый смысл данного показателя заключается в том, что с его помощью оценивается условная механическая работа по изменению объема легких, которая необходима для движения воздуха по ДП со скоростью 1 л / с; при этом показатель sR_{эфф} принимает в расчет полный дыхательный цикл. Также при помощи БПГ измеряется показатель R_{эфф}, который имеет другой физический смысл – давление, которое необходимо для движения воздуха по ДП со скоростью 1 л / с. Данный показатель в большей степени зависит от состояния

проксимальных ДП и менее чувствителен к умеренным степеням обструкции [14].

При оценке показателей sR_{eff} и R_{eff} у пациентов исследуемых групп выявлено, что в группе больных БА sR_{eff} на 28 % выше такового у лиц соответствующей контрольной группы, а R_{eff} — на 39 %. В группе больных БА + ожирение показатели отличались от таковых у пациенток контрольных групп более чем в 2 раза. Таким образом, несмотря на относительно сходные показатели спирометрии, у лиц с сочетанием БА и ожирения существенно повышена механическая работа, совершаемая дыхательной мускулатурой при спокойном дыхании, по сравнению с таковой у больных БА без ожирения.

Обсуждение

В течение многих лет БА считалась заболеванием, поражающим преимущественно ДП среднего и крупного калибра. В первую очередь это связано с тем, что исследование состояния мелких ДП неинвазивными методами затруднено и большинство знаний об их состоянии при БА получены при патологоанатомическом исследовании. Наиболее часто в качестве показателя функции мелких ДП используется значение $MOC_{25-75\%}$. Однако этот показатель напрямую зависит от ФЖЕЛ и может оцениваться самостоятельно только при нормальных значениях ФЖЕЛ, что ставит под вопрос его применимость [19]. *R.L.Sorkness et al.* (2008) бронхиальная обструкция (независимо от ее генеза) рассматривается как сочетание двух компонентов — повышение воздушности легочной ткани и ограничение воздушного потока (например, измеренного по соотношению $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$). Воздушность легочной ткани нельзя измерить при традиционной спирометрии, поскольку для этого необходимо знать ОЕЛ и ООЛ. БПГ позволяет рассчитать данные показатели, а наилучшим маркером повышения воздушности легкого является соотношение $ООЛ / ОЕЛ$, поскольку сам по себе ООЛ зависит от ОЕЛ и не должен оцениваться самостоятельно. При невозможности измерения показателя $ООЛ / ОЕЛ$ в качестве суррогата может использоваться показатель ФЖЕЛ [20].

Показатели $ООЛ / ОЕЛ$ и ФЖЕЛ действительно имеют отрицательную корреляционную взаимосвязь средней силы в группе больных БА (но не на фоне ожирения) ($R = -0,55$). Несмотря на небольшое абсолютное снижение ФЖЕЛ, которое не выходило за традиционные нормальные границы, самый низкий показатель был обнаружен в группе больных БА без ожирения и составлял 93 %_{долж.}, данные снижения были достоверны по сравнению с таковыми у лиц контрольных групп. Показано, что при БА вне зависимости от наличия ожирения доля $ООЛ$ в общей структуре повышается примерно на 20 % от таковых показателей у лиц контрольных групп. Частично сходные результаты продемонстрированы *Е.Е.Минеевой и соавт.* Так, в группе больных с БА на фоне ожирения показатель $ООЛ / ОЕЛ$ повышался на 20 %, при этом в группе больных БА без ожирения различия с контролем были недостоверны [21].

Измерение общего легочного сопротивления исторически производилось с помощью инвазивной методики, включающей введение эластичного баллона в пищевод. Таким образом (с известной долей погрешности) оценивалось внутригрудное давление. С помощью БПГ показатели sR_{eff} и R_{eff} можно оценить неинвазивным путем. В основном показатели легочного сопротивления на 50 % определяются состоянием ДП V–VIII порядка, на 40 % — эластической тягой паренхимы легких, а вклад ДП мелкого калибра составляет порядка 10 % [22, 23]. Бронхиальное сопротивление рассматривается как более чувствительный маркер гиперчувствительности бронхов при проведении теста провокации с метахолином [14]. Однако *S.A. van Nederveen-Bendien et al.* (2018) показано, что у больных БА бронхиальное сопротивление изменяется раньше, чем появляются клинически значимые отклонения показателя $ОФВ_1$ [24]. Вместе с тем в доступной литературе практически отсутствуют оценки бронхиального сопротивления у больных с сочетанием БА и ожирения. Так, *S.Svenningsen et al.* указано, что sR_{aw} при БА (без ожирения) достоверно повышается примерно в 2 раза [25]. *Е.Е.Минеевой и соавт.* (2019) приводятся следующие данные: сопротивление вдоху и выдоху у пациентов группы больных БА с ожирением оказались повышены в 2–3 раза, а при БА без ожирения показатели сопротивления не повышались. Однако не указано, какие конкретно плевтизографические показатели сопротивления оценивались [21].

Установлено, что sR_{eff} больше повышается у больных БА и ожирением по сравнению с таковым только при БА, но при этом в обеих группах отмечена статистически значимая отрицательная корреляция между sR_{eff} и $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ ($R = -0,71$; ранговая корреляция Спирмена). Одновременно в группах БА ($R = 0,56$) и БА + ожирение ($R = 0,84$) обнаружена корреляция sR_{eff} и показателя воздушности $ООЛ / ОЕЛ$; в контрольных группах указанная взаимосвязь отсутствовала. Следовательно, при БПГ подтверждается однонаправленная связь состояния мелких и крупных ДП при БА. При этом показатель R_{eff} был достоверно повышен только у пациентов группы с ожирением по сравнению с таковым у лиц контрольной группы. Вероятно, его использование менее эффективно, т. к. при его расчете не учитывается показатель общего внутригрудного объема.

Заключение

БА как без ожирения, так и в сочетании с ожирением характеризуется типовым набором спирометрических и БПГ характеристик — снижением скоростных показателей выдоха, ФЖЕЛ, увеличением $ООЛ$. Повышение показателя sR_{eff} при нормальном R_{eff} является типичным для больных БА без ожирения. При сочетании БА и ожирения достоверно повышается показатель sR_{eff} . С учетом физического смысла показателя можно предположить, что при сочетании БА и ожирения по данным БПГ достоверно подтверждается рост энергозатрат на акт дыхания.

Литература

- Flegal K.M., Kruszon-Moran D., Carroll M.D. et al. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*. 2016; 315 (21): 2284–2291. DOI: 10.1001/jama.2016.6458.
- Bates J.H.T. Physiological mechanisms of airway hyperresponsiveness in obese asthma. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2016; 54 (5): 618–623. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0019PS.
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13 (6): 4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- 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.
- Boulet L.P., Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir. Med.* 2007; 101 (11): 2240–2247. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.06.031.
- Razi E., Razi A., Moosavi G.A. Influence of body mass indexes on response to treatment in acute asthma. *Acta Med. Iran.* 2014; 52 (3): 192–196. Available at: https://applications.emro.who.int/imemrf/Acta_Med_Iran/Acta_Med_Iran_2014_52_3_192_196.pdf
- Holguin F., Bleecker E.R., Busse W.W. et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (6): 1486–1493.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.03.036.
- Rasmussen F., Hancox R.J. Mechanisms of obesity in asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 14 (1): 35–43. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000024.
- Boriek A.M., Lopez M.A., Velasco C. et al. Obesity modulates diaphragm curvature in subjects with and without COPD. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2017; 313 (5): R620–629. DOI: 10.1152/ajpregu.00173.2017.
- Dixon A.E., Shade D.M., Cohen R.I. et al. Effect of obesity on clinical presentation and response to treatment in asthma. *J. Asthma*. 2006; 43 (7): 553–558. DOI: 10.1080/02770900600859123.
- Sampson M.G., Grassino A.E. Load compensation in obese patients during quiet tidal breathing. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1983; 55 (4): 1269–1276. DOI: 10.1152/jap-1983.55.4.1269.
- Bergeron C., Boulet L., Hamid Q. Obesity, allergy and immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115 (5): 1102–1104. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.03.018.
- Ferguson G.T., Enright P.L., Buist A.S., Higgins M.W. Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the national lung health education program. *Chest*. 2000; 117 (4): 1146–1161. DOI: 10.1378/chest.117.4.1146.
- Cr e e C.P., Soricther S., Smith H.J. et al. Body plethysmography – Its principles and clinical use. *Respir. Med.* 2011; 105 (7): 959–971. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.02.006.
- Coates A.L., Peslin R., Rodenstein D. et al. Measurement of lung volumes by plethysmography. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (6): 1415–1427. DOI: 10.1183/09031936.97.10061415.
- 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.
- Kern D.G., Patel S.R. Auscultated forced expiratory time as a clinical and epidemiologic test of airway obstruction. *Chest*. 1991; 100 (3): 636–639. DOI: 10.1378/chest.100.3.636.
- Goldman M., Smith H., Ulmer W. Whole body plethysmography. Chapter 2. *Eur. Respir. Mon.* 2005; 31: 15–31. Available at: <http://bert.ca/wp-content/uploads/2010/09/bodypleth.pdf>
- Hansen J.E., Sun X.G., Wasserman K. Discriminating measures and normal values for expiratory obstruction. *Chest*. 2006; 129 (2): 369–377. DOI: 10.1378/chest.129.2.369.
- Sorkness R.L., Bleecker E.R., Busse W.W. et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2008; 104 (2): 394–403. DOI: 10.1152/jap-physiol.00329.2007.
- Минеева Е.Е., Антонюк М.В., Юренко А.В. и др. Функциональное состояние малых дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (1): 60–63. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000031.
- Kaminsky D.A. What does airway resistance tell us about lung function? *Respir. Care*. 2012; 57 (1): 85–99. DOI: 10.4187/respcare.01411.
- Macklem P.T., Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J. Appl. Physiol.* 1967; 22 (3): 395–401. DOI: 10.1152/jap-1967.22.3.395.
- van Nederveen-Bendien S.A., Vahl J., Heijerman H.G.M. Specific airway resistance is a better outcome parameter in bronchial provocation testing compared to FEV1 in patients with bronchial asthma. *J. Asthma*. 2018; 55 (12): 1338–1342. DOI: 10.1080/02770903.2017.1414238.
- Svenningsen S., Kirby M., Starr D. et al. What are ventilation defects in asthma? *Thorax*. 2014; 1 (69): 63–71. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2013-203711.

Поступила: 28.06.20
Принята к печати: 20.06.22

References

- Flegal K.M., Kruszon-Moran D., Carroll M.D. et al. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*. 2016; 315 (21): 2284–2291. DOI: 10.1001/jama.2016.6458.
- Bates J.H.T. Physiological mechanisms of airway hyperresponsiveness in obese asthma. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2016; 54 (5): 618–623. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0019PS.
- Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. [The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014; 13 (6): 4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11 (in Russian).
- 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.
- Boulet L.P., Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir. Med.* 2007; 101 (11): 2240–2247. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.06.031.
- Razi E., Razi A., Moosavi G.A. Influence of body mass indexes on response to treatment in acute asthma. *Acta Med. Iran.* 2014; 52 (3): 192–196. Available at: https://applications.emro.who.int/imemrf/Acta_Med_Iran/Acta_Med_Iran_2014_52_3_192_196.pdf
- Holguin F., Bleecker E.R., Busse W.W. et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (6): 1486–1493.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.03.036.
- Rasmussen F., Hancox R.J. Mechanisms of obesity in asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 14 (1): 35–43. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000024.
- Boriek A.M., Lopez M.A., Velasco C. et al. Obesity modulates diaphragm curvature in subjects with and without COPD. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2017; 313 (5): R620–629. DOI: 10.1152/ajpregu.00173.2017.
- Dixon A.E., Shade D.M., Cohen R.I. et al. Effect of obesity on clinical presentation and response to treatment in asthma. *J. Asthma*. 2006; 43 (7): 553–558. DOI: 10.1080/02770900600859123.
- Sampson M.G., Grassino A.E. Load compensation in obese patients during quiet tidal breathing. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1983; 55 (4): 1269–1276. DOI: 10.1152/jap-1983.55.4.1269.
- Bergeron C., Boulet L., Hamid Q. Obesity, allergy and immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115 (5): 1102–1104. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.03.018.
- Ferguson G.T., Enright P.L., Buist A.S., Higgins M.W. Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the national lung health education program. *Chest*. 2000; 117 (4): 1146–1161. DOI: 10.1378/chest.117.4.1146.
- Cr e e C.P., Soricther S., Smith H.J. et al. Body plethysmography – Its principles and clinical use. *Respir. Med.* 2011; 105 (7): 959–971. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.02.006.
- Coates A.L., Peslin R., Rodenstein D. et al. Measurement of lung volumes by plethysmography. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (6): 1415–1427. DOI: 10.1183/09031936.97.10061415.

16. 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.
17. Kern D.G., Patel S.R. Auscultated forced expiratory time as a clinical and epidemiologic test of airway obstruction. *Chest.* 1991; 100 (3): 636–639. DOI: 10.1378/chest.100.3.636.
18. Goldman M., Smith H., Ulmer W. Whole body plethysmography. Chapter 2. *Eur. Respir. Mon.* 2005; 31: 15–31. Available at: <http://bcr.ca/wp-content/uploads/2010/09/bodypleth.pdf>
19. Hansen J.E., Sun X.G., Wasserman K. Discriminating measures and normal values for expiratory obstruction. *Chest.* 2006; 129 (2): 369–377. DOI: 10.1378/chest.129.2.369.
20. Sorkness R.L., Bleecker E.R., Busse W.W. et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2008; 104 (2): 394–403. DOI: 10.1152/jappphysiol.00329.2007.
21. Mineeva E.E., Antonyuk M.V., Jurenko A.V. et al. [Functional state of the small airways in patients with bronchial asthma associated with obesity]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2019; 91 (1): 60–63. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000031 (in Russian).
22. Kaminsky D.A. What does airway resistance tell us about lung function? *Respir. Care.* 2012; 57 (1): 85–99. DOI: 10.4187/respcare.01411.
23. Macklem P.T., Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J. Appl. Physiol.* 1967; 22 (3): 395–401. DOI: 10.1152/jappphysiol.1967.22.3.395.
24. van Nederveen-Bendien S.A., Vahl J., Heijerman H.G.M. Specific airway resistance is a better outcome parameter in bronchial provocation testing compared to FEV1 in patients with bronchial asthma. *J. Asthma.* 2018; 55 (12): 1338–1342. DOI: 10.1080/02770903.2017.1414238.
25. Svenningsen S., Kirby M., Starr D. et al. What are ventilation defects in asthma? *Thorax.* 2014; 1 (69): 63–71. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2013-203711.

Received: June 28, 2020

Accepted for publication: June 20, 2022

Информация об авторах / Author Information

Игнатова Галина Львовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая консультативно-диагностическим отделением для поликлинических больных поликлиники № 2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница № 3»; главный внештатный специалист пульмонолог Уральского федерального округа; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-655>)

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of the Consultative and Diagnostic Department for Outpatients, Polyclinic No.2, State Autonomous Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital No.3”; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-655>)

Родионова Ольга Васильевна — к. м. н., доцент кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач функциональной диагностики отделения для поликлинических больных

поликлиники № 2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница № 3»; тел.: (351) 740-17-47; e-mail: olgalim0505@mail.ru

Olga V. Rodionova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Doctor of Functional Diagnostics, Department for polyclinic patients, Polyclinic No.2, State Autonomous Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital No.3”; tel.: (351) 740-17-47; e-mail: olgalim0505@mail.ru

Макарова Евгения Андреевна — старший лаборант кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог консультативно-диагностического отделения для поликлинических больных поликлиники № 2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница № 3»; тел.: (351) 740-17-47; e-mail: eugenia.makarova@gmail.com
Evgeniia A. Makarova, Senior Laboratory Assistant, Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Pulmonologist, Consultative and Diagnostic Department for polyclinic patients, Polyclinic No.2, State Autonomous Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital No.3”; tel.: (351) 740-17-47; e-mail: eugenia.makarova@gmail.com

Участие авторов

Игнатова Г.Л. — разработка концепции и дизайна исследования, предварительный анализ публикаций по теме исследования, контроль за проведением исследования, анализ результатов исследования, формирование выводов и заключения

Родионова О.В. — организация, проведение и формирование заключений бодиплетизмографических исследований, анализ результатов исследования

Макарова Е.А. — организация исследования, предварительный анализ публикаций по теме исследования, получение информированных согласий пациентов, подбор групп пациентов, осмотр пациентов, проведение антропометрии, анализ медицинской истории пациентов, статистическая обработка данных, анализ результатов исследования.

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

Authors Contribution

Ignatova G.L. — research concept and design, preliminary literature research, general management of the study, analysis of the results, conclusions and summary.

Rodionova O.V. — organizing and conducting body plethysmography measurements, analysis of the results.

Makarova E.A. — organizing the study flow, literature review, obtaining patients’ informed consent, distribution of patients between the groups, physical examination, analysis of case histories, statistical analysis of the data, analysis of the results.

All authors made significant contribution to the study design, analytical work and preparation of the article, read and approved the final version of the article.

Сложности дифференциальной диагностики дисфункции вокальных хорд и бронхиальной астмы

С.И.Глотов , М.Ф.Бхар, О.М.Урясьев, И.Б.Пономарева, Л.А.Жукова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 390026, Рязань, ул. Высоковольная, 9

Резюме

Целью исследования явилась дифференциальная диагностика дисфункции вокальных хорд (ДВХ) и бронхиальной астмы (БА). **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ($n = 105$) с частично контролируемой БА, у которых применялись специфические методы обследования на ДВХ – психологические опросники и анкеты мониторинга симптомов при ДВХ, трансназальная оптическая ларингоскопия, традиционная и электронная аускультация легких с анализом амплитудно-частотных характеристик (АЧХ) хрипов на грудной клетке и в области гортани слева и справа. Проводилась спирометрия при помощи спирометра Vitalograph ALPHA (Англия). Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я – пациенты с БА; 2-я – больные БА с ДВХ (синдром «астма плюс»); 3-я – лица с ДВХ. **Результаты.** При традиционной аускультации у больных 1-й группы выслушивались хрипы над легкими с уменьшением их интенсивности на поверхности шеи; максимум выслушивания хрипов у пациентов 2-й и 3-й групп – передняя поверхность шеи с уменьшением их интенсивности над легкими. При электронной аускультации у больных 1-й группы выслушивались среднетональные хрипы над легкими и гортанью, 2-й и 3-й групп – высокотональные хрипы – над гортанью и среднетональные – над легкими. Наибольшая выраженность одышки по шкале Борга – 4,8 (5,2–6,5) балла отмечена у пациентов группы «астма плюс», наименьшая – 4,2 (3,7–4,9) балла – у пациентов 1-й группы; максимальное ощущение свистящего дыхания при ДВХ – 7,1 (6,5–7,9) балла. Выявлена прямая сильная корреляционная зависимость показателей опросников симптомов ДВХ и степени интенсивности хрипов, одышки и АЧХ хрипов. Близкие к нормальным показатели спирометрии отмечены при ДВХ. Обструктивные нарушения выявлены у пациентов 1-й и 2-й групп. При трансназальной ларингоскопии у больных 2-й и 3-й групп продемонстрировано парадоксальное движение голосовых связок во время вдоха. Триггеры эпизодов ДВХ у обследуемых многочисленны, преобладали голосовые нагрузки. При специфическом лечении ДВХ у больных 2-й и 3-й групп заметно улучшились респираторные показатели. **Заключение.** Продемонстрировано, что для установления первичного диагноза БА необходимо обследование на наличие ДВХ. Актуально использование психологических опросников и анкет по диагностике ДВХ. Отмечено, что в процессе диагностики важно применять электронную аускультацию над гортанью, а коррекция лечения с учетом наличия ДВХ у пациентов с БА позволяет значительно снизить дозы ингаляционных и пероральных глюкокортикостероидов.

Ключевые слова: дисфункция вокальных хорд, бронхиальная астма, синдром «астма плюс», свистящие хрипы, спирометрия, электронная аускультация, трансназальная оптическая ларингоскопия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование исследования осуществлялось за счет бюджета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Этическая экспертиза. У всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие. Исследование одобрено на заседании Локального этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 10 от 10.05.17).

Благодарности. Коллектив авторов благодарит за помощь в проведении трансназальной оптической ларингоскопии доцента кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с курсом ЛОР-болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Ларису Николаевну Старкову.

Для цитирования: Глотов С.И., Бхар М.Ф., Урясьев О.М., Пономарева И.Б., Жукова Л.А. Сложности дифференциальной диагностики дисфункции вокальных хорд и бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 599–607. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-599-607

Difficulties in differential diagnosis of vocal cord dysfunction and asthma

Sergei I. Glotov , Fares M. Bhar, Irina B. Ponomareva, Oleg M. Uryasev, Lidiya A. Zhukova

Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov, Healthcare Ministry of the Russian Federation: ul. Vysokovolnaya 9, Ryazan', 390026, Russia

Abstract

Aim. Differential diagnosis of vocal cord dysfunction (VCD) and asthma. **Methods.** 105 patients with partially controlled asthma were examined. We used specific examinations for VCD: psychological scales, questionnaires for monitoring symptoms of VCD, transnasal fiberoptic laryngoscopy, conventional and electronic lung auscultation with the analysis of the amplitude-frequency characteristics (AFC) of wheezing in the chest and in the region of the larynx on the left and right. Spirometry was performed using Vitalograph ALPHA spirometer (England). The patients were divided into three groups: group 1 included patients with asthma; group 2 included patients with asthma and VCD (asthma-plus syndrome); group 3 included patients with VCD. **Results.** Conventional auscultation revealed wheezing over the lungs with a decrease in its intensity on the neck surface in group 1. In groups 2 and 3, the maximal wheezing was observed on the anterior surface of the neck and less intense wheezing was heard over the lungs. Electronic auscultation found mid-tonal wheezing over the lungs and over the larynx in group 1; high-pitched wheezing over the larynx and mid-tonal wheezing over the lungs in groups 2 and 3. Score of dyspnea according to the Borg scale was highest in the asthma-plus group – 4,8 (5,2 –

6,5) points, and lowest in the 1st group – 4,2 (3,7 – 4,9) points. The sensation of wheezing is maximal in VCD – 7,1 (6,5 – 7,9) points. The scores of symptoms of VCD were strongly correlated with the intensity of wheezing, dyspnea, and AFC of wheezing. Spirometry was close to normal in the group of patients with VCD; obstructive disorders were noted in groups 1 and 2. Transnasal laryngoscopy demonstrated paradoxical movement of the vocal cords during inspiration in groups 2 and 3. The triggers of episodes of VCD in the subjects were numerous; vocal loads predominated. Specific treatment of VCD in groups 2 and 3 improved the respiratory performance significantly. **Conclusion.** The primary diagnosis of asthma cannot be made without an examination for VCD. Psychological questionnaires and VCD questionnaires should be used. It is important to use electronic auscultation over the larynx for diagnosis. Correction of treatment in accordance with VCD in patients with asthma can significantly reduce the doses of inhaled and oral corticosteroids.

Key words: vocal cord dysfunction, asthma, asthma-plus syndrome, wheezing, spirometry, electronic auscultation, transnasal fiberoptic laryngoscopy.

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

Funding. The study was financed from the budget of Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov, Healthcare Ministry of the Russian Federation.

Ethical expertise. Written voluntary informed consent was obtained from all patients. The study was approved at the meeting of the Local Ethics Committee of the Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov, Healthcare Ministry of the Russian Federation (Protocol No.10, May 10, 2017).

Acknowledgment. The authors would like to thank Larisa N. Starkova, Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery with the Course of ENT Diseases of the Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation for assistance in conducting transnasal fiberoptic laryngoscopy.

For citation: Glotov S.I., Bhar F.M., Ponomareva I.B., Uryasev O.M., Zhukova L.A. Difficulties in differential diagnosis of vocal cord dysfunction and asthma. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 599–607 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-599-607

Посвящается памяти профессора В.Н.Абросимова

Бронхиальная астма (БА) является значимой медико-социальной проблемой. По оценке Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. число больных БА в мире приближалось к 235 млн. По прогнозам ряда аналитических исследований, к 2025 г. эта цифра увеличится до 400 млн [1–3]. Подробное описание диагностики, лечения и профилактики БА приведены в Глобальной инициативе по лечению и профилактике БА (*Global Initiative for Asthma – GINA*, 2019) и клинических рекомендациях Российского респираторного общества «Бронхиальная астма» (2018).

БА – гетерогенное заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей. БА диагностируется при наличии следующих респираторных симптомов – свистящее дыхание, одышка, кашель [1, 4]. В разделе GINA, посвященном диагностике, отмечается необходимость проведения дифференциального диагноза БА с функциональными нарушениями дыхания – диспропорциональным дыханием и дисфункцией вокальных хорд (ДВХ), когда больные не отвечают на традиционную противоастматическую терапию, с тяжелой и трудной для лечения БА [1, 4, 5].

В работе “*The asthma-plus syndrome*”, опубликованной в журнале *Expert Review of Respiratory Medicine* (2017), отмечено существенное улучшение понимания и диагностики функциональных нарушений дыхания, часто встречающихся у больных БА [6]. Сочетание БА и функциональных нарушений дыхания принято называть синдромом «бронхиальная астма плюс». В настоящее время этот синдром считается отдельным фенотипом БА [6].

Среди функциональных нарушений дыхания значительное место занимает ДВХ, которая часто имитирует симптомологию обострения БА. В русском языке ДВХ транслируется как дисфункция голосовых связок, однако при анализе русскоязычных и англоязычных публикаций (в т. ч. GINA) наиболее часто

употребляется именно термин ДВХ. ДВХ – пароксизмальная обструкция верхних дыхательных путей в результате смыкания голосовых связок и закрытия голосовой щели на вдохе или в обеих фазах дыхания, приводящая к инспираторной обструкции верхних дыхательных путей и стридору [7]. Распространенными симптомами ДВХ являются одышка, проводные свистящие хрипы в легких с максимальным звучанием по передней поверхности шеи, «лающий» кашель, охриплость голоса вплоть до афонии [8]. Первое описание данной патологии принадлежит R.D. Dunghlison (1842) при наблюдении приступов дисфункции дыхания при истерии («истерический круп»). Спазм мышц гортани на вдохе определен W.Osler (1902) как психогенное состояние. G.H.Roger и P.M.Stell (1978) предложен термин «пародоксальное движение голосовых связок». Современный термин ДВХ впервые использован K.L.Christopher (1983) [7, 9]. P.M.Christensen (2013) предложен термин «индуцибельная обструкция гортани» [10]. Многообразие терминов (стридор Мюнхгаузена, истерический стридор, функциональный ларингеальный стридор, синдром раздраженной гортани) свидетельствует о сложности патогенеза ДВХ. Значимым фактором возникновения ДВХ является повышение ларингеальной чувствительности и усиленная моторная активность мышц гортани.

Достоверные статистические данные о частоте данной патологии отсутствуют. ДВХ чаще встречается у женщин 20–40 лет, дебют возможен в любом возрасте, наиболее высокий показатель наблюдается среди девочек-подростков [11, 12].

ДВХ ассоциируется с эпизодами острой обструкции верхних дыхательных путей и часто ошибочно принимается за БА [13]. Из 95 пациентов с ДВХ K.B.Newman БА выявлена у 56 % [14]. До установления диагноза ДВХ большинство пациентов лечились как при БА, все регулярно получали гормональные препараты.

K. Yelken показано, что ДВХ наиболее распространена (19 %) среди взрослых пациентов с БА по сравнению с лицами (5 %) без таковой [15]. Предполагаемые триггерные факторы – посттравматические стрессовые расстройства, инфекции верхних дыхательных путей, ЛОР-патология (аденоидиты, хронический тонзиллит с гипертрофией миндалин), постназальный затек, профессиональные вредности (красители, растворители), а также физические и голосовые нагрузки.

Дифференциальная диагностика ДВХ и БА затруднена. При имитирующих БА приступах нарушения дыхания при ДВХ нередко требуются вызов скорой медицинской помощи и госпитализация. Эпизоды ДВХ отмечаются также у ≤ 40 % пациентов с БА [16]. *K. V. Newman* показано, что ДВХ характеризуется рецидивирующими эпизодами респираторного дистресса. У пациентов с ДВХ без сопутствующей БА отмечается в среднем 9,7 экстренных вызовов в год, предшествующих диагностике ДВХ [14].

Y. Amimoto проведен анализ хрипов у пациентов с ДВХ и БА во время соответствующего эпизода ДВХ. Обнаружены монофонические непрерывные звуки как в инспираторной, так и в экспираторной фазах дыхания. Хрипы при ДВХ исходили из области шеи и распространялись на легочные поля [17].

Большое значение имеет анализ спирометрической кривой. Уплощение инспираторной петли поток–объем указывает на обструкцию верхних или центральных внегрудных дыхательных путей [18]. Показатели спирометрии при ДВХ могут быть в норме, а отрицательный результат метахолинового теста не позволяет исключить диагноз БА [19].

Еще одним неинвазивным методом для диагностики ДВХ является импульсная осциллометрия. Метод в основном применяется у пациентов с респираторными заболеваниями, у которых не может быть выполнена спирометрия [20]. Визуализация вокальных хорд с помощью риноларингофиброскопии является рекомендуемой процедурой для диагностики ДВХ.

Целью данного исследования явилось изучение сочетания БА и ДВХ, факторов, провоцирующих развитие ДВХ, ее клинических проявлений, а также особенностей дифференциальной диагностики ДВХ и БА.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие больные в возрасте 25–60 лет ($n = 105$: 40 мужчин, 65 женщин; средний возраст – $42,3 \pm 4,7$ года) с частично контролируемой БА (20–23 балла по данным теста по контролю над БА (*Asthma Control test* – АСТ)) среднетяжелой и тяжелой степени, оцененной согласно критериям GINA (2017, 2019) [1]. Продолжительность заболевания составила $9,8 \pm 2,9$ года.

В исследование не включались пациенты с неконтролируемой БА и другими заболеваниями органов дыхания (пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, опухоли легкого, тромбоз легочной артерии, интерстициальные заболевания легких), внелегочными причинами одышки (декомпенсация сердечной недостаточности, анемический синдром,

нервно-мышечные заболевания), заболевания центральной нервной системы, ожирение (индекс массы тела > 35 кг / м²), тяжелая артериальная гипертензия, обострение ишемической болезни сердца, тяжелый сахарный диабет с кетоацидозом, синдромом апноэ / гипопноэ сна. Пациенты были подробно осведомлены о целях и задачах исследования, на возникающие вопросы давались подробные разъяснения. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие. Исследование одобрено на заседании Локального этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 10 от 10.05.17).

Подавляющее большинство пациентов предъявляли жалобы на периодически возникающие приступы удушья как инспираторного, так и экспираторного типа, сухой непродуктивный кашель, свистящие хрипы в грудной клетке, иногда слышимые на расстоянии. Некоторые пациенты, наряду с типичными для БА жалобами, указывали на наличие «лающего» кашля, нарушение голоса (охриплость) вплоть до афонии, эпизоды инспираторного стридора, ощущение дискомфорта в горле, его раздражение, грубые свистящие хрипы, которые как будто возникали в горле и нередко носили дистанционный характер. Все пациенты получали ингаляционную терапию, соответствующую IV и V ступени по GINA [1] и короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) по требованию.

На этапе анализа жалоб и анамнеза обращалось внимание на хороший ответ на проводимую терапию при приступе БА у пациентов с классическими проявлениями БА и неудовлетворительный ответ или его отсутствие у пациентов, жалобы которых были необычны для БА, что привело к предположению о сочетании БА с ДВХ (синдром «астма плюс»), либо о наличии ДВХ без БА. Степень интенсивности одышки и свистящего дыхания (сухих хрипов) оценивались по шкале Борга CR-10 [21].

Помимо стандартного обследования, при БА проводилось специфическое обследование на ДВХ.

Все пациенты заполняли анкету мониторинга симптомов при ДВХ *Vocal Cord Dysfunction Questionnaire* (VCDQ), состоящую из 12 вопросов по 5 баллов за каждый (> 12 баллов – имеется вероятность ДВХ; чем больше пациент набирает баллов, тем больше вероятность ДВХ, максимальное число баллов – 60) (табл. 1) [22, 23], и Питтсбургскую шкалу симптомов ДВХ (*Pittsburgh Vocal Cord Dysfunction Index Symptoms Score*) (табл. 2) (при диагностике ДВХ сумма баллов ≥ 4 соответствует 83%-ной чувствительности и 95%-ной специфичности) [24].

Спирометрия осуществлялась при помощи спирометра *Vitalograph ALPHA* (Англия) в соответствии со стандартами Американского торакального (*American Thoracic Society* – ATS) / Европейского респираторного (*European Respiratory Society* – ERS) обществ с применением бронходилатационного теста (4 инга-

Таблица 1
Анкета мониторинга симптомов дисфункции вокальных хорд
Table 1
Vocal Cord Dysfunction Questionnaire

Ситуация / Situation	Насколько Вы согласны с заявлениями / How much do you agree with the statements				
Мои симптомы ограничены моим горлом / верхней частью груди / My symptoms are confined to my throat / upper chest	1	2	3	4	5
Я чувствую, что не могу дышать через горло / верхнюю часть груди из-за ограничения / I feel like I can't get breath past a certain point in my throat / upper chest because of restriction	1	2	3	4	5
Моя одышка обычно усиливается при дыхании (вдохе) / My breathlessness is usually worse when breathing in	1	2	3	4	5
Мои приступы обычно начинаются внезапно / My attacks typically come on very suddenly	1	2	3	4	5
Я чувствую, что есть что-то в моем горле, что я не могу очистить / I feel that there is something in my throat that I can't clear	1	2	3	4	5
Мои приступы связаны с изменением голоса / My attacks are associated with changes in my voice	1	2	3	4	5
Во время приступов мое дыхание может быть шумным / My breathing can be noisy during attacks	1	2	3	4	5
Мне известны другие специфические триггеры, вызывающие приступы / I'm aware of other specific triggers that cause attacks	1	2	3	4	5
Мои симптомы связаны с болью или першением в горле / My symptoms are associated with an ache or itch in my throat	1	2	3	4	5
Я разочарован, что мои симптомы не были поняты правильно / I am frustrated that my symptoms have not been understood correctly	1	2	3	4	5
Я не могу терпеть легкое давление на шею – тесную одежду или воротник / I am unable to tolerate any light pressure around the neck – e.g. tight clothes or bending the neck	1	2	3	4	5
Приступы повлияли на мою социальную жизнь / The attacks impact on my social life	1	2	3	4	5

Таблица 2
Питтсбургская шкала оценки симптомов дисфункции вокальных хорд
Table 2
Pittsburgh Vocal Cord Dysfunction Index, Symptoms Score

Ситуация / Situation	Баллы / Score
Дисфония / Dysphonia	0–2
Чувство стеснения (сдавленности) в горле / Throat tightness	0–4
Отсутствие свистящих хрипов / Absence of wheezing	0–2
Связь симптомов с триггерами / Odors identified as a trigger	0–3
Максимальный балл / Maximum score	11

ляционных дозы КДБА вентолина) и одновременной записью легочных звуков при помощи электронного стетоскопа *Littmann 3 200* во II и IV межреберье справа по срединноключичной линии и сзади справа ниже угла лопатки, а также в области шеи (горла) слева и справа до и после применения вентолина.

До спирометрии пациенты воздерживались от приема кофеин-содержащих напитков и продуктов, ледяных напитков, за 4 ч до обследования – от алкоголя, за 12 ч – от физической нагрузки. Перед исследованием исключался прием ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), за 48 ч – комбинации иГКС и β_2 -агонистов длительного действия, за 6 ч – КДБА (вентолин, сальбутамол).

Амплитудно-частотные характеристики (АЧХ) дыхательных шумов анализировались при помощи программ *Spectrogram version 5.0* и *Adobe Audition 10.0*.

Пациенты были проконсультированы оториноларингологом; для подтверждения диагноза ДВХ проводилась трансназальная оптическая ларингоскопия. На проведение ларингоскопии пациентами подписывалось отдельное добровольное информированное согласие.

После проведения специфичного исследования на ДВХ пациенты были распределены в 3 группы:

- 1-я (57 (54,3 %): 25 мужчин, 32 женщины) – большие классической БА;
- 2-я (27 (25,7 %): 12 мужчин, 15 женщин) – большие БА с ДВХ;
- 3-я (21 (20 %): 3 мужчин, 18 женщин) – лица с ДВХ.

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи программы *Statistica 13.0* (*StatSoft Inc.*, США). Количественные данные, удовлетворяющие нормальному распределению, представлены как среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD). При существенном отклонении от нормального распределения – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q1$; $Q3$) – из непараметрических критериев использовался критерий Манна–Уитни. Относительные частоты представлены в процентах. Для сравнения показателей несвязанных групп при условии нормального распределения в группах применяли t -критерий Стьюдента. При сравнении показателей зависимых групп с нормальным распределением признака в группах применялся

парный *t*-критерий Стьюдента. Результаты, полученные в ходе исследования, были подвергнуты корреляции Спирмена. Значения считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследования представлены в табл. 3.

Пациентам 2-й и 3-й групп назначалось специфическое лечение ДВХ; после 3 мес. терапии оценивались основные показатели и симптомы.

Обсуждение

При сравнении жалоб, анамнеза, показателей опросников и шкал, инструментальных методов продемонстрировано, что среди пациентов с БА ($n = 105$)

можно четко выделить 3 отличные друг от друга группы. При анализе жалоб у пациентов 2-й и 3-й групп преобладают приступообразная одышка инспираторного типа (100 %), сухие хрипы, иногда – дистанционные (89 и 72 % соответственно), сухой кашель, часто сочетание с изменением голоса (85 и 90 % соответственно). Место возникновения дыхательного дискомфорта – передняя поверхность шеи, горло. Начало острое, сопровождается страхом смерти, тревогой. При традиционной аускультации у больных 1-й группы сухие свистящие хрипы выслушивались над легочными полями с заметным уменьшением интенсивности хрипов на поверхности шеи, во 2-й и 3-й группах максимум выслушивания хрипов приходился на переднюю поверхность шеи (горло) с уменьшением интенсивности хрипов над легочными полями («проводные» хрипы).

Таблица 3

Сравнительная характеристика основных показателей / симптомов у пациентов с классической бронхиальной астмой, бронхиальной астмой + дисфункция вокальных хорд и дисфункцией вокальных хорд

Table 3

Comparative characteristics of the main indicators / symptoms in patients with classical asthma vs. the group of patients with asthma + vocal cord dysfunction and the group of patients with vocal cord dysfunction

Симптомы / показатели	Группа пациентов		
	БА ($n = 57$)	БА + ДВХ ($n = 27$)	ДВХ ($n = 21$)
Приступообразная одышка, %	75	100	100
Свистящие хрипы и кашель, %	69	89	72
Сочетание хрипов и / или кашля с изменением голоса, %	19	85	90
Триггеры	Инфекции верхних дыхательных путей, атопия	Инфекции верхних дыхательных путей, физические и голосовые нагрузки	Чаще – голосовые нагрузки
Одышка (шкала Борга), баллы	4,2 (3,7–4,9)	4,8 (5,2–6,5)*	4,6 (5,1–6,4)*
Ощущение интенсивности свистящего дыхания (шкала Борга), баллы	6 (5,3–6,7)	6,4 (5,9–7,1)**	7,1 (6,5–7,9)*
ОФВ ₁ до применения бронходилататора, % _{долж.}	46,3 ± 5,3	53,2 ± 4,2*	75,8 ± 7,1*
Индекс Тиффно до применения бронходилататора	0,53 ± 0,13	0,57 ± 0,11**	0,73 ± 0,12*
ОФВ ₁ после бронходилатационного теста, % _{долж.}	57,8 ± 4,5	58,2 ± 4,2**	78,3 ± 6,3*
Форма спирометрической кривой	Обструктивная	Обструктивная	Нормальная, изменения инспираторной части или форма «колокола»
Положительный результат теста на обратимость обструкции с сальбутамолом, %	89	22	3
АЧХ хрипов (диапазон средних частот, Гц) в легких (на грудной клетке):			
• до применения вентолина	570 ± 35	530 ± 38**	470 ± 44*
• после применения вентолина	390 ± 45	430 ± 52**	450 ± 42*
АЧХ хрипов (диапазон средних частот, Гц) над гортанью:			
• до применения вентолина	450 ± 45	820 ± 48*	1 120 ± 62*
• после применения вентолина	370 ± 38	740 ± 36*	940 ± 50*
VCDQ, баллы	11,7 (11,3–12,3)	28,9 (28,1–30,8)*	42,3 (41,3–42,7)*
Питтсбургская шкала оценки симптомов ДВХ, баллы	1,3 (1–1,6)	5,8 (5,4–6,7)*	6,8 (6,3–7,4)*
Трансназальная оптическая ларингоскопия	ДВХ не выявлено	ДВХ умеренная	ДВХ выраженная

Примечание: БА – бронхиальной астма; ДВХ – дисфункция вокальных хорд; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АЧХ – амплитудно-частотная характеристика; VCDQ (Vocal Cord Dysfunction Questionnaire) – анкета мониторинга симптомов при дисфункции вокальных хорд; * – $p < 0,05$ при сравнении групп; ** – $p > 0,05$ при сравнении групп.

Note: *, $p < 0.05$ between the groups; **, $p > 0.05$ between the groups.

Таблица 4

Корреляционные взаимоотношения показателей опросников симптомов дисфункции вокальных хорд и степени интенсивности хрипов и одышки, амплитудно-частотных характеристик хрипов на гортани

Table 4

Correlation between the scores of symptoms of vocal cord dysfunction and the intensity of wheezing and shortness of breath, as well as amplitude-frequency characteristics of wheezing in the larynx

Показатель	Группа пациентов								
	БА			БА + ДВХ			ДВХ		
	АЧХ гортани, Гц	хрипы, баллы	одышка, баллы	АЧХ гортани, Гц	хрипы, баллы	одышка, баллы	АЧХ гортани, Гц	хрипы, баллы	одышка, баллы
Питтсбургская шкала оценки симптомов ДВХ, баллы	$r = 0,15$	$r = 0,21$	$r = 0,18$	$r = 0,63$	$r = 0,51$	$r = 0,47$	$r = 0,81$	$r = 0,59$	$r = 0,44$
	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
VCDQ, баллы	$r = 0,12$	$r = 0,16$	$r = 0,15$	$r = 0,57$	$r = 0,6$	$r = 0,52$	$r = 0,78$	$r = 0,72$	$r = 0,45$
	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Примечание: БА – бронхиальная астма; ДВХ – дисфункция вокальных хорд; АЧХ – амплитудно-частотная характеристика; VCDQ (Vocal Cord Dysfunction Questionnaire) – анкета мониторинга симптомов при ДВХ.

Таблица 5

Сравнительная характеристика основных показателей / симптомов у пациентов с бронхиальной астмой + дисфункция вокальных хорд, дисфункцией вокальных хорд до специфического лечения и через 3 мес. лечения

Table 5

Comparative characteristics of the main indicators / symptoms in patients with asthma + vocal cord dysfunction and patients with vocal cord dysfunction before specific treatment and after 3 months of treatment

Показатели / симптомы	До лечения		После лечения	
	БА + ДВХ (n = 27)	ДВХ (n = 21)	БА + ДВХ (n = 27)	ДВХ (n = 21)
Приступообразная одышка, %	100	100	75	70
Свистящие хрипы и кашель, %	89	72	73	65
Сочетание хрипов и / или кашля с изменением голоса, %	85	90	67	72
Одышка (шкала Борга), баллы	4,8 (5,2–6,5)	4,6 (5,1–6,4)**	4,5 (4,2–5,2)	4,2 (3,8–4,5)**
Ощущение интенсивности свистящего дыхания (шкала Борга), баллы	6,4 (5,9–7,1)	7,1 (6,5–7,9)*	5,6 (5,2–6,1)	6,1 (5,8–6,6)*
ОФВ ₂ , до применения бронходилататора, % _{долж.}	53,2 ± 4,2	75,8 ± 7,1*	58,1 ± 3,1	78,2 ± 2,4*
Индекс Тиффно до применения бронходилататора	0,57 ± 0,11	0,73 ± 0,12*	0,63 ± 0,15	0,74 ± 0,17*
АЧХ хрипов (диапазон средних частот, Гц) над гортанью	820 ± 48	1 120 ± 62*	735 ± 58,7	890 ± 67,2*
VCDQ, баллы	28,9 (28,1–30,8)	42,3 (41,3–42,7)*	22,4 (21,7–25,8)	29,7 (27,1–32,5)*
Питтсбургская шкала оценки симптомов ДВХ, баллы	5,8 (5,4–6,7)	6,8 (6,3–7,4)*	4,2 (3,8–4,7)	5 (4,5–5,6)*
Трансназальная оптическая ларингоскопия	ДВХ умеренная	ДВХ выраженная	ДВХ определялась редко	ДВХ умеренная

Примечание: БА – бронхиальной астма; ДВХ – дисфункция вокальных хорд; ОФВ₂ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АЧХ – амплитудно-частотная характеристика; VCDQ (Vocal Cord Dysfunction Questionnaire) – анкета мониторинга симптомов при дисфункции вокальных хорд; * – $p < 0,05$ при сравнении групп; ** – $p > 0,05$ при сравнении групп.

Note: *, $p < 0.05$ between the groups; **, $p > 0.05$ between the groups.

При электронной аускультации у больных 1-й группы над легкими и гортанью выслушивались среднетональные хрипы (диапазон средних частот – 570 ± 35 Гц над легкими, 450 ± 45 Гц – на шее), во 2-й и особенно – в 3-й группе определялись высокотональные хрипы над гортанью (диапазон средних частот – 820 ± 48 Гц и $1 120 \pm 62$ Гц соответственно), и среднетональные хрипы («проводные») – над легкими (диапазон средних частот – 530 ± 38 и 470 ± 44 Гц соответственно). Наиболее выраженная одышка по шкале Борга (4,8 (5,2–6,5) балла) выявлена у пациентов группы БА + ДВХ, достаточно высокая –

в группе ДВХ (4,6 (5,1–6,4) балла), наименьшая – в 1-й группе (4,2 (3,7–4,9) балла). Максимальное ощущение свистящего дыхания (7,1 (6,5–7,9) балла) по шкале Борга установлено при ДВХ.

Словесное определение симптомов у больных всех 3 групп различается. Пациенты с ДВХ выражают свои ощущения следующими словами: «мои симптомы ограничены горлом» (верхней частью грудины), «я чувствую, что есть что-то в моем горле, что я не могу очистить», «мои приступы связаны с изменением голоса». Однако подобные высказывания никогда не звучат у пациентов с БА. Высокая вероятность ДВХ

отмечена по результатам VCDQ у пациентов 2-й (28,9 (28,1–30,8) балла) и 3-й (42,3 (41,3–42,7) балла) групп.

Выявлена прямая сильная корреляционная зависимость ($p < 0,05$) между показателями опросников симптомов ДВХ, степенью интенсивности и АЧХ хрипов, одышки во 2-й и 3-й группах, особенно у пациентов с ДВХ (см. табл. 4).

При спирографическом исследовании в группе пациентов с ДВХ отмечены близкие к референсным значениям показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и индекса Тиффно. В ряде случаев у пациентов с ДВХ при построении спирографической кривой выявлены также изменения ее инспираторной части, иногда в виде колокола; у больных 1-й и 2-й групп отмечались обструктивные нарушения. У 89 % больных 1-й группы установлен положительный результат теста на обратимость обструкции с салбутамолом. В группах пациентов с БА + ДВХ и особенно — с ДВХ положительные результаты теста на обратимость обструкции с салбутамолом отмечены в 22 и 3 % случаев соответственно.

Триггерными факторами у больных 1-й и 2-й групп чаще всего являлись инфекции верхних дыхательных путей (40 %), атопия на пыльцу, запахи краски и профессиональные вредности (60 %). У пациентов 2-й группы в качестве провоцирующих факторов отмечались физические и разговорные нагрузки (до 18 %). Триггерные факторы эпизодов ДВХ у больных 3-й группы имеют свои особенности, среди которых отмечаются инфекции верхних дыхательных путей (11 %), профессиональные вредности: аммиак, моющие химикаты, органические растворители (8 %), разговор, смех, пение (30 %), изжога (15 %), физические нагрузки (18 %), постназальный затек (7 %), эмоциональный стресс (11 %). Разрешающим триггерным фактором чаще являлись голосовые нагрузки.

По результатам трансназальной оптической ларингоскопии у 48 пациентов 2-й и 3-й групп (27 — с БА + ДВХ, 21 — с ДВХ) продемонстрировано парадоксальное движение голосовых связок во время вдоха.

При суммировании представленных результатов сделан вывод о том, что приступы нарушений дыхания при ДВХ и особом фенотипе (БА + ДВХ) имитируют БА. Согласно полученным результатам настоящего исследования, число подобных случаев составляет 45,7 %. По результатам анонимного опроса, проведенного среди врачей ($n = 220$), обучающихся на курсах повышения квалификации, информированность о данной проблеме составила 53 и 45 % соответственно по сравнению с таковой среди пульмонологов и ЛОР-врачей (30 % в среднем), что приводит к гипердиагностике БА, необоснованному назначению ингаляционных и системных ГКС и назначению терапии, которая не считается корректной и безопасной.

У пациентов с ДВХ важными компонентами лечения являются устранение триггерных факторов, психотерапия, психологический контакт, гипноз, методы биологической обратной связи, релаксирующая дыхательная гимнастика, орошение голосовых связок, седативные средства [22], в острых случаях поводятся ингаляции гелиокса [25], в тяжелых случаях — внутри-

кожные новокаиновые блокады зон Захарьина—Геда для гортани [26].

Данные, представленные в табл. 5, демонстрируют, что после 3-месячного лечения ДВХ у пациентов с ДВХ и БА + ДВХ заметно уменьшилась выраженность респираторных симптомов, интенсивность восприятия одышки и кашля. У 10 пациентов с ДВХ стандартная терапия БА была отменена, а у 20 больных группы БА + ДВХ объем терапии уменьшен до III ступени по GINA [1].

Заключение

ДВХ считается относительно редкой патологией. По данным настоящего исследования, изолированная форма ДВХ и особый фенотип БА (БА + ДВХ) составили 45,7 %, при этом, несомненно, имеет место гипердиагностика БА. Установлено, что ДВХ имитирует БА, в дальнейшем возможна некорректная терапия ГКС с хорошо известными побочными эффектами — миопатия или грибковое поражение слизистой оболочки верхнего отдела дыхательных путей, включая голосовые связки. К тому же при своевременной диагностике ДВХ и ее специфическом лечении в случае сочетания БА + ДВХ возможно снижение дозы ГКС.

При диагностике ДВХ следует использовать как рутинные (анализ жалоб, имеющих при ДВХ свои отличительные особенности; выявление триггеров (при ДВХ — это голосовые нагрузки)), так и высокотехнологичные (электронная аускультация, при которой обнаруживаются необычные звучание и топография хрипов (высокотональные — по передней поверхности шеи и среднетональные (проводные) — на грудной клетке), а также спирометрия, при которой выявляются особенности спирометрической кривой) методы.

Для своевременной диагностики ДВХ следует пользоваться простыми, доступными и информативными психологическими опросниками (анкета мониторинга симптомов при ДВХ, Питтбургская шкала оценки симптомов ДВХ).

Достоверность диагноза ДВХ подтверждается оториноларингологом по данным ринофарингоскопии с визуализацией голосовых связок. В сложных случаях используются трансназальная оптическая ларингоскопия, видеоларингоскопия, стробоскопия.

Лечение ДВХ является сложной проблемой, которая решается с привлечением ряда специалистов различного профиля — пульмонолога, оториноларинголога, психиатра или психолога, аллерголога, логопеда, специалистов по релаксирующей дыхательной гимнастике.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. 2019 GINA report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/reports/2019-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> [Accessed: May 11, 2020].
2. Урясьев О.М., Панфилов Ю.А. Влияние ожирения на клинико-функциональные показатели и эффективность противовоспалительной терапии у больных бронхиальной астмой. *Наука*

- молодых (*Eruditio Juvenium*). 2013; (4): 81–90. Доступно на: <http://naukamolod.rzgm.ru/art/84>
3. Шаханов А.В., Никифоров А.А., Урясьев О.М. Полиморфизм генов синтаза оксида азота (NOS1 84G/A и NOS3 786C/T) у больных бронхиальной астмой и гипертензивной болезнью. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2017; 25 (3): 378–390. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20173378-390.
 4. Министерство здравоохранения РФ. Бронхиальная астма: Клинические рекомендации. М.; 2018. Доступно на: <https://spulmo.ru/download/asthma2018.pdf?ysclid=1510ezx0ut376659010>
 5. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. М.; 2016. Доступно на: <https://spulmo.ru/download/Asthmarec3.pdf?ysclid=1510nk3tih440585884>
 6. Hull J.H., Walsted E.S., Backer V. et al. The asthma-plus syndrome. *Expert Rev. Respir. Med.* 2017; 11 (7): 513–515. DOI: 10.1080/17476348.2017.1335602.
 7. Morris M.J., Christopher K.L. Diagnostic criteria for the classification of vocal cord dysfunction. *Chest*. 2010; 138 (5): 1213–1212. DOI: 10.1378/chest.09-2944.
 8. Morris M.J., Allan P.F., Perkins P.J. Vocal cord dysfunction: etiologies and treatment. *Clin. Pulm. Med.* 2006; 13 (2): 73–86. DOI: 10.1097/01.cpm.0000203745.50250.3b.
 9. Christopher K.L., Wood R.P. 2nd, Eckert R.C. et al. Vocal-cord dysfunction presenting as asthma. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308 (26): 1566–1570. DOI: 10.1056/nejm198306303082605.
 10. Christensen P.M., Heimdahl J.H., Christopher K.L. et al. ERS/ELSA/ACCP 2013 international consensus conference nomenclature on inducible laryngeal obstructions. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (137): 445–450. DOI: 10.1183/16000617.00006513.
 11. Tilles S.A. Vocal cord dysfunction in children and adolescents. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2003; 3 (6): 467–472. DOI: 10.1007/s11882-003-0056-z.
 12. Hseu A., Sandler M., Ericson D. et al. Paradoxical vocal fold motion in children presenting with exercise induced dyspnea. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2016; 90: 165–169. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.09.007.
 13. Low K., Lau K.K., Holmes P. et al. Abnormal vocal cord function in difficult-to-treat asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (1): 50–56. DOI: 10.1164/rccm.20101016040C.
 14. Newman K.B., Mason U.G. 3rd, Schmalzing K.B. Clinical features of vocal cord dysfunction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (4, Pt 1): 1382–1386. DOI: 10.1164/ajrccm.152.4.7551399.
 15. Yelken K., Yilmaz A., Guven M. et al. Paradoxical vocal fold motion dysfunction in asthma patients. *Respirology*. 2009; 14 (5): 729–733. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2009.01568.x.
 16. Kenn K., Hess M.M. Vocal cord dysfunction: an important differential diagnosis of bronchial asthma. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2008; 105 (41): 699–704. DOI: 10.3238/arztebl.2008.0699.
 17. Amimoto Y., Nakano H., Masumoto N. et al. Lung sound analysis in a patient with vocal cord dysfunction and bronchial asthma. *J. Asthma*. 2012; 49 (3): 227–229. DOI: 10.3109/02770903.2012.656867.
 18. Gimenez L.M., Zafra H. Vocal cord dysfunction: an update. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106 (4): 267–274. DOI: 10.1016/j.anai.2010.09.004.
 19. Sterner J.B., Morris M.J., Sill J.M., Hayes J.A. Inspiratory flow-volume curve evaluation for detecting upper airway disease. *Respir. Care*. 2009; 54 (4): 461–466. Available at: <https://rc.rcjournal.com/content/respcare/54/4/461.full.pdf>
 20. Skylogianni E., Douros K., Anthracopoulos M.B., Fouzas S. The forced oscillation technique in paediatric respiratory practice. *Paediatr. Respir. Rev.* 2016; 18: 46–51. DOI: 10.1016/j.prrv.2015.11.001.
 21. Borg G. Simple rating methods for estimation of perceived exertion. In.: *Physical Work and Effort: Proceedings of the First International Symposium Held at the Wenner-Gren Center, Stockholm, December 2–4, 1975*. Stockholm; 1977: 39–47. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080213736500106?via%3Dihub>
 22. Абрисов В.Н. Бронхиальная астма и функциональные нарушения дыхания: синдром «бронхиальная астма-плюс». *Пульмонология*. 2018; 28 (6): 722–729. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-722-729.
 23. Fowler S.J., Thurston A., Chesworth B. et al. The VCDQ – a questionnaire for symptom monitoring in vocal cord dysfunction. *Clin. Exp. Allergy*. 2015; 45 (9): 1406–1411. DOI: 10/1111/cea.12550.
 24. Traister R.S., Fajt M.L., Petrov A.A. The morbidity and cost of vocal cord dysfunction misdiagnosed as asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37 (2): 25–31. DOI: 10.2500/aap.2016.37.3936.
 25. Hemph A.B., Jakobsson J.G. Helium-oxygen mixture for treatment in upper airway obstruction: a mini-review. *J. Acute Med.* 2016; 6 (4): 77–81. DOI: 10/1016/j.jacme.2016.08.006.
 26. Карпова О.Ю., ред. Ларингоневрозы: патогенез, клиника, диагностика и лечение: методические рекомендации. М.; 2014. Доступно на: <https://lornii.ru/upload/iblock/087/Ларингоневрозы.pdf>

Поступила: 05.03.21
Принята к печати: 20.06.22

References

1. Global Initiative for Asthma. 2019 GINA report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/reports/2019-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> [Accessed: May 11, 2020].
2. Uryas'ev O.M., Panfilov Yu.A. [Increase in obesity on clinical and functional parameters and the effectiveness of asthma therapy in patients with anti-broncho-armor asthma]. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)*. 2013; (4): 81–90. Available at: <http://naukamolod.rzgm.ru/art/84> (in Russian).
3. Shahanov A.V., Nikiforov A.A., Uryas'ev O.M. [Polymorphism of nitric oxide synthase genes (NOS1 84G/A AND NOS3 786C/T) in patients with bronchial asthma and essential hypertension]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskij vestnik im. akad. I.P. Pavlova*. 2017; 25 (3): 378–390. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20173378-390 (in Russian).
4. Ministry of Health of the Russian Federation. [Bronchial asthma: Clinical guidelines]. Moscow; 2018. Available at: <https://spulmo.ru/download/asthma2018.pdf?ysclid=1510ezx0ut376659010> (in Russian).
5. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. Russian Respiratory Society. [Federal medical guidelines for diagnosis and bronchial asthma]. Moscow; 2016. Available at: <https://spulmo.ru/download/Asthmarec3.pdf?ysclid=1510nk3tih440585884> (in Russian).
6. Hull J.H., Walsted E.S., Backer V. et al. The asthma-plus syndrome. *Expert Rev. Respir. Med.* 2017; 11 (7): 513–515. DOI: 10.1080/17476348.2017.1335602.
7. Morris M.J., Christopher K.L. Diagnostic criteria for the classification of vocal cord dysfunction. *Chest*. 2010; 138 (5): 1213–1212. DOI: 10.1378/chest.09-2944.
8. Morris M.J., Allan P.F., Perkins P.J. Vocal cord dysfunction: etiologies and treatment. *Clin. Pulm. Med.* 2006; 13 (2): 73–86. DOI: 10.1097/01.cpm.0000203745.50250.3b.
9. Christopher K.L., Wood R.P. 2nd, Eckert R.C. et al. Vocal-cord dysfunction presenting as asthma. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308 (26): 1566–1570. DOI: 10.1056/nejm198306303082605.
10. Christensen P.M., Heimdahl J.H., Christopher K.L. et al. ERS/ELSA/ACCP 2013 international consensus conference nomenclature on inducible laryngeal obstructions. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (137): 445–450. DOI: 10.1183/16000617.00006513.
11. Tilles S.A. Vocal cord dysfunction in children and adolescents. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2003; 3 (6): 467–472. DOI: 10.1007/s11882-003-0056-z.
12. Hseu A., Sandler M., Ericson D. et al. Paradoxical vocal fold motion in children presenting with exercise induced dyspnea. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2016; 90: 165–169. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.09.007.
13. Low K., Lau K.K., Holmes P. et al. Abnormal vocal cord function in difficult-to-treat asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (1): 50–56. DOI: 10.1164/rccm.20101016040C.
14. Newman K.B., Mason U.G. 3rd, Schmalzing K.B. Clinical features of vocal cord dysfunction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (4, Pt 1): 1382–1386. DOI: 10.1164/ajrccm.152.4.7551399.
15. Yelken K., Yilmaz A., Guven M. et al. Paradoxical vocal fold motion dysfunction in asthma patients. *Respirology*. 2009; 14 (5): 729–733. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2009.01568.x.
16. Kenn K., Hess M.M. Vocal cord dysfunction: an important differential diagnosis of bronchial asthma. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2008; 105 (41): 699–704. DOI: 10.3238/arztebl.2008.0699.
17. Amimoto Y., Nakano H., Masumoto N. et al. Lung sound analysis in a patient with vocal cord dysfunction and bronchial asthma. *J. Asthma*. 2012; 49 (3): 227–229. DOI: 10.3109/02770903.2012.656867.

18. Gimenez L.M., Zafra H. Vocal cord dysfunction: an update. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106 (4): 267–274. DOI: 10.1016/j.ana.2010.09.004.
19. Sterner J.B., Morris M.J., Sill J.M., Hayes J.A. Inspiratory flow-volume curve evaluation for detecting upper airway disease. *Respir. Care.* 2009; 54 (4): 461–466. Available at: <https://rc.rcjournal.com/content/respcare/54/4/461.full.pdf>
20. Skylogianni E., Douros K., Anthracopoulos M.B., Fouzas S. The forced oscillation technique in paediatric respiratory practice. *Paediatr. Respir. Rev.* 2016; 18: 46–51. DOI: 10.1016/j.prrv.2015.11.001.
21. Borg G. Simple rating methods for estimation of perceived exertion. In.: *Physical Work and Effort: Proceedings of the First International Symposium Held at the Wenner–Gren Center, Stockholm, December 2–4, 1975. Stockholm; 1977: 39–47.* Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080213736500106?via%3Dihub>
22. Abrosimov V.N. [Bronchial asthma and respiratory system disorders as an “asthma-plus” syndrome]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (6): 722–729. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-722-729 (in Russian).
23. Fowler S.J., Thurston A., Chesworth B. et al. The VCDQ – a questionnaire for symptom monitoring in vocal cord dysfunction. *Clin. Exp. Allergy.* 2015; 45 (9): 1406–1411. DOI: 10/1111/cea.12550.
24. Traister R.S., Fajt M.L., Petrov A.A. The morbidity and cost of vocal cord dysfunction misdiagnosed as asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37 (2): 25–31. DOI: 10.2500/aap.2016.37.3936.
25. Hemph A.B., Jakobsson J.G. Helium-oxygen mixture for treatment in upper airway obstruction: a mini-review. *J. Acute Med.* 2016; 6 (4): 77–81. DOI: 10/1016/j.jacme.2016.08.006.
26. Karpova O.Ju., ed. [Laryngoneuroses: pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment: guidelines]. Moscow; 2014. Available at: <https://lornii.ru/upload/iblock/087/Ларингоневрозы.pdf> (in Russian).

Received: March 05, 2021

Accepted for publication: June 20, 2022

Информация об авторах / Author Information

Глотов Сергей Иванович – к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии с курсом терапии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-19-37; e-mail: sergeyglot@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4445-4480>)

Sergei I. Glotov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of faculty therapy with course of therapy of the faculty of additional postgraduate education, Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-19-37; e-mail: sergeyglot@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4445-4480>)

Бхар Фарес Мохамед – аспирант кафедры факультетской терапии с курсом терапии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-19-37; e-mail: fares.bhar@icloud.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6721-4634>)

Fares M. Bhar – Postgraduate student, Department of faculty therapy with a course of therapy, Faculty of additional professional education, Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-19-37; e-mail: fares.bhar@icloud.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6721-4634>)

Урясьев Олег Михайлович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом терапии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-18-02; e-mail: uryasev08@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>)

Oleg M. Uryasev, Doctor of Medicine, Professor, head of Department of faculty therapy with course of therapy, Faculty of additional postgraduate education, Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-18-02; e-mail: uryasev08@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>)

Пономарева Ирина Борисовна – к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии с курсом терапии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-19-37; e-mail: docib@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0273-4388>)

Irina B. Ponomareva, Candidate of Medicine, associate Professor, Department of faculty therapy with course of therapy, Faculty of additional postgraduate education, Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-19-37; e-mail: docib@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0273-4388>)

Жукова Лидия Анатольевна – к. м. н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии с курсом терапии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-19-37; e-mail: Lidiyazhukova1949@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4539-7932>)

Lidiya A. Zhukova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of faculty therapy with course of therapy, Faculty of additional postgraduate education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education, Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-19-37; e-mail: Lidiyazhukova1949@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4539-7932>)

Участие авторов

Глотов С.И. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, обзор литературы, написание текста
Бхар М.Ф. – сбор и обработка материала, обзор литературы
Урясьев О.М. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование
Пономарева И.Б. – сбор и обработка материала, обзор литературы
Жукова Л.А. – написание текста, обзор литературы, редактирование
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Glotov S.I. – development of research concept and design, collection and processing of the material, literature review, composing the text
Bhar F.M. – collection and processing of the material, literature review
Uryasev O.M. – development of the concept and design of the study, analysis of the data, editing
Ponomareva I.B. – collection and processing of the material, literature review
Zhukova L.A. – composing the text, literature review, editing
 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.

Генетические механизмы эссенциальной эмфиземы легких

Т.О.Амирова

Клиника "Laboratoires Reunis, Dr. Amirova": 119296, Россия, Москва, Ленинский просп., 62 / 1

Резюме

Персонализированный подход к лечению полигенного заболевания, каким является эмфизема легких, предоставляет возможность выбора наиболее эффективных препаратов для каждого отдельного клинического случая. Прогресс в понимании молекулярных механизмов этого заболевания позволяет по-новому взглянуть на классификацию, причины variability фенотипа, прогноз, возможность превентивных мер до развития развернутой клинической картины. **Целью** данной работы было собрать воедино имеющиеся данные о вкладе генетических мутаций в развитие эмфиземы легких, охарактеризовать эндотипы, определить направления персонализированного лечения. **Результаты.** Внимание клиницистов при диагностике эссенциальной эмфиземы сфокусировано на определении в сыворотке крови уровня α_1 -антитрипсина и мутаций гена *SERPINA1* в 3, 4, 5 и 6-м экзонах. Это важная, но не полная информация о причинах и прогнозе течения заболевания. Она не учитывает влияния генов-модификаторов и межгенных взаимодействий. При этом интактный ген *SERPINA1* не является гарантом отсутствия предпосылок к развитию эссенциальной эмфиземы. На сегодняшний день определен спектр генетических дефектов, в большей или меньшей степени способных вызывать заболевание, определять его клинические проявления, тяжесть и частоту обострений. **Заключение.** Полноэкзомное секвенирование с определением пораженных метаболических путей дает возможность увидеть полный молекулярный «портрет» эмфиземы, определить эндотип и выбрать таргетную терапию для каждого отдельного клинического случая.

Ключевые слова: генетика эмфиземы, *SERPINA1*, гены-модификаторы, полноэкзомные исследования, эндотипы эмфиземы.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Для цитирования: Амирова Т.О. Генетические механизмы эссенциальной эмфиземы легких. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 608–615. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-608-615

Genetic mechanisms of primary lung emphysema

Tatyana O. Amirova

Clinic "Laboratoires Reunis, Dr. Amirova": Leninskiy prosp. 62/1, 119296, Moscow, Russia

Abstract

A personalized approach to the treatment of a polygenic disease, such as pulmonary emphysema, provides unique opportunities for selection of effective treatment in each clinical case. Progress of understanding molecular mechanisms behind emphysema allows to take a new look at classification, causes of phenotype variability, prognosis and preventive measures before clinical manifestation. **The aim** of this review was to bring together the available data of genetic mutations impact to lung emphysema, its endotypes characteristics, and determine the personalized treatment approaches. **Results.** The attention of clinicians in the diagnosis of essential emphysema is focused on measurement the level of α_1 -antitrypsin in serum and mutations of *SERPINA1* gene in exons 3, 4, 5 and 6. This is important, though not complete information about the causes and disease prognosis. This routine approach do not take into account the influence of genes-modifiers and gene-gene interactions. At the same time, intact *SERPINA1* does not guarantee a zero risk of primary emphysema. To date, a wide range of genetic defects has been identified. These defects are capable, to a varying degree, to cause the disease, determine its clinical manifestations, severity and frequency of exacerbations. **Conclusion.** Whole-exome sequencing with the identification of affected metabolic pathways makes it possible to see a complete molecular portrait of emphysema, determine the endotype and select targeted therapy for each clinical case.

Key words: emphysema genetics, *SERPINA1*, modifier genes, whole-exome studies, emphysema endotypes.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. There was no financial support for the study.

For citation: Amirova T.O. Genetic mechanisms of primary lung emphysema. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 608–615 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-608-615

«Наблюдая больного, необходимо помнить, что диагноз есть более или менее вероятная гипотеза».

С.П.Боткин

Рассмотрим семантику термина «эссенциальный» применительно к клиническому диагнозу. Он означает, что патология возникла самостоятельно, идиопатически, без предшествующих заболеваний или других очевидных причин. Насколько оправдано использование этого термина в эпоху развития знаний о молекулярных

механизмах заболеваний? Современные возможности геномного секвенирования, протеомные и метаболомные профили позволяют охарактеризовать причинно-следственную связь возникновения и распространения патологии в организме конкретного больного. Более того, позволяют определить терапевтическую мишень.

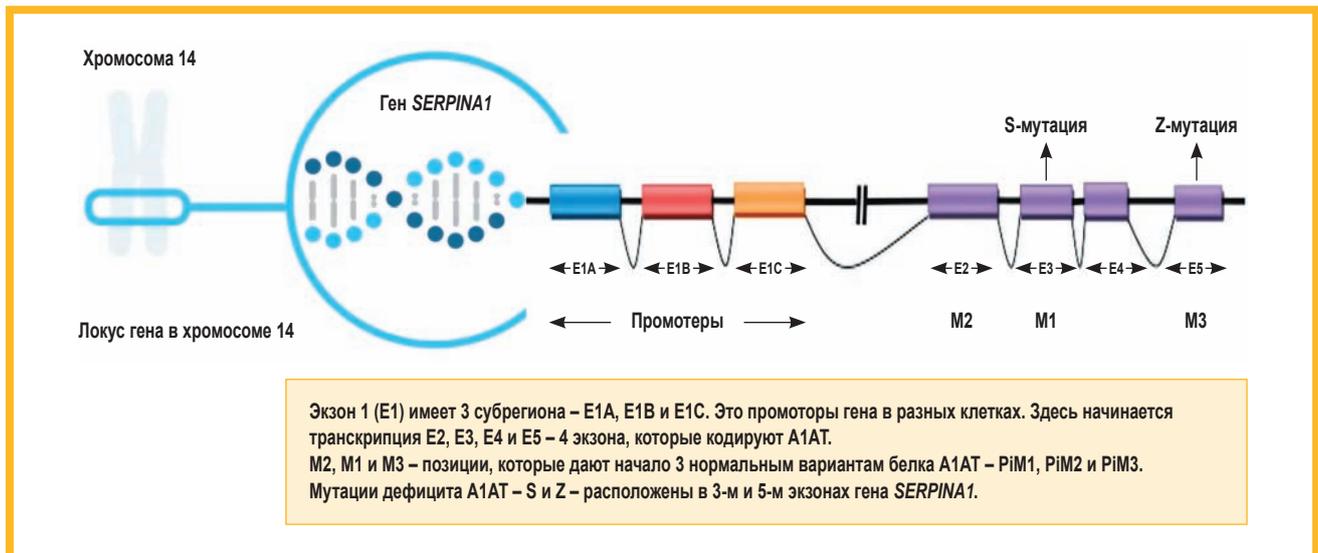


Рисунок. Геномная организация гена *SERPINA1* (ингибитор α_1 -протеиназы, α_1 Pi)

Примечание: α_1 -антитрипсин – A1AT.

Figure. Genomic organization of *SERPINA1* gen

Бесспорно, курение сигарет является наиболее значимой причиной хронической эмфиземы легких. Около 10–15 % курильщиков в течение жизни заболевают эмфиземой, и это зависит от интенсивности и продолжительности курения. Эмфизема обычно развивается после ≥ 20 пачко-лет курения. Генетические факторы, в первую очередь, дефицит α_1 -антитрипсина (A1AT) – аутомно-рецессивное заболевание, возникающее вследствие мутации в гене *SERPINA1*, также являются причиной эмфиземы. Однако считается, что фенотип такого заболевания другой: заболевание возникает в молодом возрасте, поражаются преимущественно нижние доли легких. Напротив, эмфизема, ассоциированная с курением сигарет, чаще развивается в возрасте старше 50 лет, при этом поражаются в основном верхние доли легких [1].

Однако такое деление является весьма условным. Не каждый носитель мутации в гене *SERPINA1* заболевает эмфиземой легких. Эмфизема может возникнуть в молодом возрасте в отсутствие дефицита A1AT. Почему же такой низкий процент курильщиков заболевают эмфиземой легких, а 80 % курильщиков как будто защищены от разрушительного воздействия оксидантов? Ответы на эти вопросы содержатся в данной публикации.

Задачей данной работы явилось описание молекулярно-генетического «портрета» эмфиземы с целью определения подходов для персонализированной терапии.

Дефицит α_1 -антитрипсина – сложное моногенное нарушение

Исторически принято считать, что генетической причиной эссенциальной эмфиземы легких является врожденный дефицит A1AT. Однако в клинической практике не наблюдается фенотип простого моногенного наследования: мутация – белок – фенотипический признак. Спектр клинических проявлений

весьма широк. Причина в том, что ген, кодирующий белок A1AT, имеет сложное строение. Он называется *SERPINA1* (ингибитор α_1 -протеиназы, α_1 Pi).

Ген *SERPINA1* кодирует белок A1AT. Он находится в кластере генов, включающем в себя α_1 -антихимотрипсин, псевдоген AAT, кортизол-связывающий глобулин и ингибитор протеина С. Ген *SERPINA1* имеет размер 12,2 т. п. н. и состоит из 7 экзонов (Ia, Ib, Ic и II–V) и 6 интронов (см. рисунок).

Экзоны Ia и Ib содержат элементы, предназначенные для специфичной для макрофагов транскрипции, а экзон Ic оснащен промотором, необходимым для транскрипции, направленной на гепатоциты.

Кодирующая область гена *SERPINA1* распределена по 4 экзонам, каждый из которых кодирует A1AT. Такая структура гена *SERPINA1* объясняет его свойство кодировать различающиеся белки.

Дефицит A1AT – это сложное моногенное нарушение, которое наследуется как аутомно-доминант. Кодоминирование – это полноценное проявление 2 аллелей, т. е. у гетерозигот наблюдается полноценная экспрессия обоих аллелей и образование 2 различных белков. Поэтому мутации *SERPINA1* могут обуславливать широкий спектр фенотипических проявлений.

Рассмотрим варианты генотипов *SERPINA1* (PI) и их клинические проявления. Уровень A1AT в сыворотке крови в зависимости от генотипа представлен в табл. 1.

Вариант гена, который производит нормальное количество A1AT, называется M.

Генотип PI*MM. Аллели M, составляющие около 95 % аллелей, наблюдаемых в европеоидной популяции, характеризуются нормальным уровнем A1AT в сыворотке.

Высокий риск развития эмфиземы легких обуславливается дефицитными или нулевыми аллелями, когда они сочетаются в гомозиготном, гетерозиготном или сложном гетерозиготном состояниях. При

Таблица 1
Дефицит α_1 -антитрипсина при различных вариантах генотипа

Table 1
 α_1 -Antitrypsin deficiency in different genotypes

Генотип	Сывороточный уровень α_1 -антитрипсина, мг / дл (мкмоль / л)	Риск развития эмфиземы
PI*ZZ	13,6–38 (2,5–7)	Высокий
PI*MZ	92–179 (17–33)	Повышен минимально
PI*SZ	43,5–87 (8–16)	Немного повышен
PI*SS	81,5–179 (15–33)	Повышен минимально
PI*ноль-ноль	0	Высокий
PI*Z-ноль	0–27 (0–5)	Высокий
PI*MM	109–261 (20–48)	Норма

этом уровень А1АТ в сыворотке — ниже защитного порога.

Вариант Z гена *A1AT* — наиболее распространенный дефицитный вариант. Он характеризуется выраженным снижением уровня А1АТ и встречается в европейской популяции с частотой около 1 : 2 000.

Три возможных генотипа Z — MZ, ZZ или SZ — обуславливают различные фенотипы.

Генотип PI*MZ — гетерозиготное состояние, при котором один — аллель M, а другой — Z.

Фенотип: уровень А1АТ в крови — примерно на 40 % ниже нормы. Вероятно, такой уровень А1АТ недостаточно мал, чтобы вызвать заболевание, и достаточен для защиты от повреждений. Однако, если пациент курит, риск эмфиземы резко возрастает.

Генотип PI*ZZ — гомозиготное состояние. Наличие 2 копий мутантного Z-аллеля связано с тяжелым дефицитом А1АТ (10–25 %_{долж.}). Примерно 80 % пациентов с тяжелой недостаточностью А1АТ и эмфиземой гомозиготны по Z-аллели. Заболевание развивается в возрасте 30–40 лет и моложе, особенно у курильщиков. Если пациент не курит, эмфизема может не развиться. У курильщиков с генотипом PI*ZZ продолжительность жизни ниже, чем у некурящих людей с этим же генотипом, которые, в свою очередь, живут меньше, чем курящие и некурящие люди с генотипом PI*MM.

Вариант S-аллеля А1АТ — дефицитный вариант, вызывает умеренную недостаточность А1АТ. Чаше встречается в популяции, проживающей в районе Средиземноморья.

Низкий уровень А1АТ ассоциирован с S-вариантом только в сочетании с Z-аллелем.

Генотип PI*SZ обуславливает развитие более легкой формы дефицита А1АТ. У пациентов с вариантом SZ риск заболеваний легких ниже, чем при ZZ-варианте. Курение является основным фактором риска.

Генотипы с неэкспрессирующими аллелями — **PI*Z-ноль** и **PI*ноль-ноль**. Нулевой фенотип означает, что А1АТ не синтезируется и в сыворотке крови не определяется. Заболевание развивается даже в отсутствие курения.

Очень редкие мутации — **Pi*Mmalton** и **Pi*Mduarte** — обуславливают искажение структуры А1АТ. Пациенты имеют нормальный уровень А1АТ в сыворотке

крови, однако белок не функционирует и эмфизема развивается независимо от курения.

Снижение уровня А1АТ приводит к повышению активности эластазы нейтрофилов в легких. Возникает дисбаланс протеазы и антипротеазы; вследствие деградации эластина и разрушения тканей легких развивается эмфизема. Риск заболевания легких ассоциирован с уровнем А1АТ в сыворотке крови ниже «защитного порога» — 11 мкмоль / л (50 мг / дл) [2].

Несмотря на логичность классификации риска эмфиземы по генотипам, развитие и течение заболевания легких в каждой подгруппе варибельно. Каждый конкретный пациент имеет индивидуальную историю воздействия курения, факторов окружающей среды, а также других генетических модификаций, влияющих на экспрессию белков А1АТ. Основные **модифицирующие гены** для *SERPINA1* исследованы в семьях с развитием эмфиземы, обусловленной дефицитом А1АТ.

Наиболее высокий риск развития тяжелых форм заболевания ассоциирован с мутациями в следующих генах:

- *SERPINA2* (ингибитор сериновых протеаз: тромбина, урокиназы, плазмина и трипсина) гомологичен *SERPINA1*. Нефункциональный аллель гена приводит к развитию дефицита А1АТ, эмфиземы легких и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).
- *IL-10* кодирует противовоспалительный цитокин — интерлейкин (IL)-10, участвует в развитии иммунного ответа при воспалении, ингибируя синтез цитокинов Т-хелперов (фактор некроза опухоли- α (TNF- α), IL-2, -3 и -6, интерферона- γ , антигенов МНС (*Major Histocompatibility Complex*) 2-го класса). *IL-10* усиливает выживаемость и пролиферацию В-клеток и продукцию антител; активируется микрофлорой. Дефицит IL-10 усиливает риск развития эмфиземы.

Активация генов, кодирующих провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β и IL-6), также влияет на экспрессию *SERPINA1*.

Ген *NOS* кодирует синтазу оксида азота (NO) — группа ферментов, катализирующих образование NO из аргинина + O₂ + NADPH. NO, в частности, вырабатывается фагоцитами при борьбе с бактериальной инфекцией. Дефекты *NOS* играют роль в развитии патологии легких при муковисцидозе и модифицируют экспрессию *SERPINA1*.

Нарушения антиоксидантной защиты легких определяют предрасположенность к окислительному стрессу. Соотношение восстановленной и окисленной форм глутатиона в клетке является одним из важнейших показателей уровня окислительного стресса. Дефект гена *GSTP1* (глутатион S-трансфераза P1) ассоциирован с развитием эмфиземы.

Ген *GPR126* — рецептор, связанный с G-белком адгезии. Его активация регулирует функциональную активность *SERPINA1*. Дефект *GPR126* вносит изменения в развитие клеточного цикла и пролиферацию клеток, играет роль в ремоделировании дыхательных путей и является независимым кандидатом в развитии эмфиземы и ХОБЛ.

Ген *IREB2* (белок реакции железа 2, IRP2) играет важную роль в клеточном метаболизме железа и активен при более низком напряжении кислорода. Локализуется *IREB2* в эпителиальных, эндотелиальных, гладкомышечных клетках и макрофагах дыхательных путей. Мутации в гене *IREB2* связаны со снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и развитием ХОБЛ, причем независимо от курения сигарет.

Важно отметить, что гены-модификаторы не только влияют на фенотип эмфиземы при дефиците А1АТ, но также вносят большой или меньший вклад в развитие эмфиземы и ХОБЛ при отсутствии мутаций гена *SERPINA1* [3].

Эмфизема легких как часть патогенеза хронической обструктивной болезни легких

Эмфизема является частью симптомокомплекса ХОБЛ. В группу этой легочной патологии, помимо эмфиземы, включены бронхиальная астма (БА), хронический обструктивный бронхит, бронхоэктатическая болезнь. Некоторые авторы относят к этой группе также муковисцидоз [4]. Это абсолютно верно, поскольку данные состояния имеют одни и те же молекулярные механизмы, различия в степени экспрессии тех или иных генов, вовлеченных в развитие обструкции дыхательных путей, нарушения мукоцилиарного клиренса и эластогенеза, ограничения воздушного потока, способность к репарации легочной ткани и противостоянию токсическому действию сигаретного дыма, воспалительную и иммунную реакции в ответ на факторы внешней среды и / или эндогенные факторы. В зависимости от степени нарушения того или иного метаболического пути можно ожидать преобладающий фенотип обструктивного бронхита или эмфиземы, склонность к фиброзу, частые обострения, развитие легочной гипертензии.

Мутации гена *CFTR* (трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза) — хороший пример варибельности фенотипов, зависящих от типа мутации и общего генетического контекста. Известно, что наиболее опасная мутация — делеция фенилаланина в положении 508 (F508del) — приводит к развитию муковисцидоза — аутосомно-рецессивного заболевания. Однако описаны более 2 000 вариантов гена *CFTR*, обуславливающих различные эффекты на функцию белка. Трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза обладает способностью адаптироваться к окружающей среде посредством регуляции секреции хлоридов и бикарбонатов эпителия дыхательных путей и модулировать характеристики слизи. Дефекты *CFTR* приводят к обезвоживанию и закислению поверхности дыхательных путей, повышению вязкости слизи, нарушению мукоцилиарного клиренса, хронической инфекции и воспалению дыхательных путей. Все это — условия, предрасполагающие к развитию эмфиземы и ХОБЛ. Для вариантов R75Q и M470V гена *CFTR* связь с развитием ХОБЛ доказана [5]. *CFTR* может представлять потенциальную мишень для терапии ХОБЛ.

Для понимания полигенной природы частых заболеваний требуются исследования ген-ген- и белок-

Таблица 2
Основные гены-кандидаты, ассоциированные с развитием эмфиземы и хронической обструктивной болезни легких

Table 2
Key Genes-candidates associated with Emphysema and COPD

<i>SERPINA1</i>	Антипротеаза
<i>EPHX1, GSTP1, GSTT1, GSTM1</i>	Детоксификация ксенобиотиков, окислительно-восстановительные процессы
<i>TNF-α, IL-13, IL-27, IL-1β, IL-6, IL-10</i>	Цитокины
<i>TGF-β1</i>	Фиброгенная активность
<i>TNS1</i>	Нарушение функции сократительных белков
<i>ADR-β2</i>	Активность β ₂ -адренергического рецептора
<i>SOD3</i>	Антиоксидант
<i>ACE, ADAM33</i>	Активность пептидаз
<i>CFTR</i>	Трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза
<i>HMOX1</i>	Катаболизм гема
<i>SERPINA3</i>	Антипротеаза
<i>SFTPБ</i>	Белок сурфактанта
<i>GC Vitamin D binding protein</i>	Протеин, связывающий витамин D
<i>MMP9 и MMP12</i>	Матриксные металлопротеазы
<i>SERPINE2</i>	Ингибитор сериновой протеазы
<i>CHRNA3 и CHRNA5</i>	Субъединицы никотинового холинэргического рецептора
<i>AGER</i>	Рецептор конечных продуктов гликирования
<i>HHIP</i>	Морфогенез легких
<i>FGF7</i>	Фактор роста фибробластов
<i>FBLN5, ELN, LTBP2, MFAP4</i>	Белки внеклеточного матрикса
<i>EPAS1</i>	Регулятор транскрипции генов воспаления
<i>SIGLEC14</i>	Защита легких от бактериальной инвазии

белок-взаимодействий (интерактом). Они выявляют связь между генетическим дефектом и его влиянием на метаболический путь, который, возможно, определяет фенотип заболевания. В развитии сложных заболеваний, таких как эмфизема и ХОБЛ, вовлечено несколько метаболических путей, взаимосвязанных между собой. Несмотря на общность клинического диагноза, каждый пациент имеет свою драйверную мутацию или группу мутаций, обеспечивающих причинно-следственную связь последовательного нарушения метаболических путей, приводящую к развитию заболевания. Причем эти мутации не всегда могут быть биаллельными. В зависимости от типа наследования и структуры эти мутации могут приводить к потере количества кодируемого белка или его избыточной экспрессии, нарушению структуры и функции белка, вносить вклад в дисфункциональность метаболического пути. Таким образом, каждый пациент имеет индивидуальный «молекулярный портрет» болезни и индивидуальную восприимчивость к внешним триггерам заболевания. Изучение такого «молекулярного портрета» для каждого пациента позволит проводить упреждающую диагностику воз-

можного будущего заболевания, а также определять мишени для лекарственного воздействия.

Методом GWAS (полногеномный поиск ассоциаций между геномными вариантами и фенотипическими признаками) выявлены 163 гена-кандидата для эмфиземы и ХОБЛ. GWAS идентифицирует варианты, в т. ч. распространенные, с небольшим эффектом на развитие заболевания. Экзомное секвенирование определяет гены, кодирующие белок, и позволяет выявить редкие варианты с большим вкладом в патогенез заболевания. Определенные секвенированием экзома / генома патогенные варианты генов, верифицируются по уровню их экспрессии в альвеолярных макрофагах, ткани легких, мокроте, крови у больных по сравнению с контрольной группой.

Рассмотрим некоторые варианты генов, в первую очередь ассоциированных с развитием эмфиземы легких и ХОБЛ (табл. 2).

Гены, ассоциированные с предрасположенностью к курению и риском развития эмфиземы

Гены *CHRNA3* и *CHRNA5* кодируют субъединицы никотинового холинергического рецептора. Эти белки реагируют на никотин [6]. Существует ассоциация между никотиновой зависимостью и генетическими вариантами этих генов. На модели мышей с нокаутом *CHRNA5* показано, что никотин активирует поводково-межжонковый путь (*Habenulointerpeduncularis tractus*) через α_5 -никотиновый ацетилхолиновый рецептор (nAChR), вызывая ингибирующий мотивационный сигнал. Он ограничивает потребление никотина [7]. Варианты генов *CHRNA3* и *CHRNA5* связаны с уровнем их экспрессии в образцах крови и мокроты больных эмфиземой легких [8]. *CHRNA3* и *CHRNA5* влияют на патогенез ХОБЛ двояко. Прямо — путем усиления воспалительного процесса в альвеолах и косвенно, усиливая желание курить.

Гены-кандидаты обструкции легких

Ген *HHIP* (*Hedgehog Interacting Protein*) кодирует мембранный гликопротеин и имеет решающее значение для морфогенеза легких.

У мышей с гаплонедостаточностью *HHIP*, подвергшихся окуриванию сигаретным дымом, наблюдались сильное увеличение воздушного пространства и усиление путей активации лимфоцитов в тканях легких [9].

Дефекты *HHIP* были описаны у пациентов с фенотипом максимально достигнутого ОФВ₁ ниже популяционного уровня и обструкцией дыхательных путей.

Ген *TNSI* кодирует тензин-1. Белок сшивает актиновые филаменты в местах прикрепления клетки к внеклеточному матриксу и участвует в клеточной адгезии. Существует значительная связь между обструкцией дыхательных путей и дефектами *TNSI*. Экспрессия тензина-1 в клетках гладкой мускулатуры дыхательных путей увеличивается при эмфиземе (не при БА). Тензин-1 ослабляет действие α -гладкомышечного актина и сокращение коллагеновых нитей. Нарушение функции сократительных

белков — вклад в развитие обструкции дыхательных путей. [10].

Важно отметить, что тензин-1 в гладкомышечных клетках не активируется сам по себе. Его уровень повышают 2 важных фактора: трансформирующий фактор роста- β_1 (TGF- β_1) и фибронектин-1 (FN1).

TGF- β_1 — центральный белок в развитии воспалительных заболеваний дыхательных путей. Это сигнальный белок с множеством регуляторных функций. На уровне дыхательных путей он контролирует продукцию внеклеточного матрикса и иммуносупрессию. Свои функции он выполняет совместно с фибронектином-1 (гликопротеин внеклеточного матрикса, который связывается с мембранными рецепторными белками: интегринами, коллагеном, протеогликанами гепарансульфата).

TGF- β_1 и фибронектин высвобождаются альвеолярными макрофагами и обладают фиброгенной активностью — формируют фиброз. Это спонтанное высвобождение стимулируется курением, окислительным стрессом, липополисахаридами грамотрицательных бактерий, простагландинами, лейкотриенами, брадикинином.

Избыточная экспрессия *TGF- β* и фибронектина в активированных макрофагах наблюдается при формировании эмфиземы, хроническом бронхите и, в меньшей степени, БА.

Ограничение воздушного потока

Фенотип быстрого снижения ОФВ₁ в раннем взрослом возрасте ассоциирован прежде всего с генотипом MZ гена *AIAT*.

Однако дисбаланс в оксидантно-антиоксидантной системе с последующим развитием окислительного стресса также вносит вклад в раннее развитие эмфиземы у курильщиков. Он приводит к развитию ограничения воздушного потока и обструкции.

В защите легких от вдыхаемых токсичных продуктов и активных форм кислорода важную роль играют ферменты системы биотрансформации ксенобиотиков.

Показана выраженная ассоциация между снижением ОФВ₁ в раннем взрослом возрасте и минорными вариантами микросомальной эпоксидгидролазы (EPHX1) [11].

Ген *CCDC38* (*Coiled-Coil Domain Containing 38*) экспрессирует в бронхиальных эпителиальных клетках. Мутации *CCDC38* связаны с сужением дыхательных путей и снижением показателя соотношения ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких. Интересно, что нормальное функционирование данного белка сильно коррелирует с резистентностью к курению, т. е. эмфизема не развивается, независимо от количества выкуренных сигарет и стажа курения [12].

Защита от сигаретного дыма

Ген *FAM13A* (*Family With Sequence Similarity 13 Member A*) защищает респираторный эпителий от сигаретного дыма. *FAM13A* выраженно экспрессирует в эпителии дыхательных путей, значительно повышая

резистентность эпителия за счет стимуляции синтеза E-кадгерина (мембранный гликопротеин клеточной адгезии и пролиферации эпителия).

Экспрессия *FAM13A* выражена значительно слабее в дыхательных путях пациентов с эмфиземой по сравнению с контрольной группой здоровых людей. *FAM13A* подавляется сигаретным дымом у пациентов с эмфиземой и способствует нейтрофилии эпителия дыхательных путей. Это частично объясняет различия в ответе на курение в группах пациентов в зависимости от экспрессии *FAM13A* [13].

Интересно и показательно, что дефекты гена *FAM13A* могут приводить как к эмфиземе, так и интерстициальному легочному фиброзу.

Резистентность к курению также развита у пациентов с хорошим состоянием генов цилиарного аппарата дыхательных путей. И напротив, дефект гена *RIN3* (*Ras Rab Interactor 3* — маркер цилиарной дискинезии) усиливает токсическое воздействие сигаретного дыма и вносит вклад в развитие эмфиземы.

Сигналы воспаления и иммунитета

Дисбаланс системы «протеаза-антипротеаза» — один из основных механизмов патогенеза ХОБЛ.

А1АТ — основная сериновая антипротеаза, отвечающая за защиту легких от действия сериновых протеаз нейтрофильного происхождения. Ее дефицит считается главной генетической причиной ХОБЛ.

Однако спектр протеаз, вовлеченных в развитие ХОБЛ и обуславливающих тяжесть ее течения, не ограничивается сериновыми протеазами нейтрофилов.

Существует 4 типа протеаз, участвующих в патогенезе ХОБЛ (сериновая, цистеиновая, аспарагиновая и матриксные металлопротеиназы — ММП). Среди сериновых протеаз нейтрофильная эластаза (NE), дипептидилпептидаза 4, катепсин G, протеиназа 3, катепсин С, триптаза тучных клеток и химаза связаны с развитием тяжелых форм ХОБЛ. Цистеиновые протеазы (каспазы 1, 3, 7, 8, 9 и 11, катепсины К и S, аспарагиновые протеазы — катепсин D и E) повышаются у пациентов с ХОБЛ.

ММП активируются и / или понижаются при ХОБЛ, в первую очередь при эмфиземе. Они участвуют в протеолитической атаке матрикса альвеолярной стенки. Кроме того, ММП играют важную роль в развитии или прекращении воспаления, а также в изменении высвобождения фиброгенных факторов роста.

Наиболее активную роль в развитии эмфиземы играет ММП-12, кодируемая одноименным геном. Она экспрессируется в альвеолярных макрофагах и малых дыхательных путях. Нокаут ММП-12 в эксперименте предотвращает ремоделирование малых дыхательных путей [14].

Терапия, направленная на селективное ингибирование ММП-12, может быть целесообразной стратегией лечения эмфиземы и ремоделирования мелких дыхательных путей.

Поскольку ХОБЛ — хронический воспалительный процесс с повреждением тканей и процессов репарации, неудивительно, что здесь важную роль играют

многие цитокины. Наиболее сильная ассоциация между дефектами генов, кодирующих цитокины, и развитием ХОБЛ показана для TNF- α , IL-13, -27, -1 β , -6, -10.

Дефекты IL-27 играют критическую роль в патогенезе ХОБЛ. IL-27 кодируется 2 различными генами:

- *EBI3* (ген 3, индуцированный вирусом Эпштейна–Барр и IL-27p28). IL-27 экспрессируется антигенпрезентирующими клетками и взаимодействует со своим рецептором клеточной поверхности, запуская спектр сигнальных путей. IL-27 индуцирует дифференцировку различных популяций Т-клеток в иммунной системе, а также активирует противовоспалительный цитокин IL-10. Поэтому существует 2 типа ответов (провоспалительный и противовоспалительный), в которых участвуют макрофаги, дендритные клетки, Т- и В-клетки. Активируемый ответ очень сильно зависит от типа мутаций и внешнего окружения IL-27 [15].
- *AGER* (*Advanced Glycosylation End-Product Specific Receptor*) — специфический рецептор конечных продуктов гликирования. Опосредует взаимодействие конечных продуктов гликирования (AGE), которые накапливаются в тканях и действуют как медиатор острого и хронического воспаления. Передача сигналов AGE / RAGE играет важную роль в регуляции продукции / экспрессии TNF- α и других провоспалительных медиаторов и окислительного стресса. Повреждающие эффекты, характерные для ХОБЛ, вызываются через провоспалительные сигнальные пути в RAGE-экспрессирующих альвеолярных эпителиальных клетках и резидентных альвеолярных макрофагах. Прямая стимуляция RAGE табачным дымом, генерация AGE *de novo* в среде табачного дыма или генетическая активация RAGE в легких приводят к воспалению, дестабилизации матрикса и апоптозу. Ассоциация дефектов *AGER* с развитием ХОБЛ описана у пожилых людей [16].

Частота обострений хронической обструктивной болезни легких

Существует связь между предрасположенностью к обострениям ХОБЛ и генными вариациями в *SFTPB* (белок сурфактанта В), *MBL2* (маннозосвязывающий лектин) и *CXCL1* (C-X-C Motif хемокиновый лиганд 1).

Белки, кодируемые этими генами, — поверхностно-активные. Лектин и хемокин обладают способностью защищать от бактерий или вирусов. Генетические вариации, увеличивающие эту способность, снижают восприимчивость к инфекциям и, следовательно, к обострениям ХОБЛ.

SIGLEC14 (Ig, подобный лектину 14, связывающему сиаловую кислоту) — белок, распознающий гликаны. Он вырабатывается клетками врожденного иммунитета и участвует в усилении защиты легких от бактериальной инвазии. SIGLEC14 связывается с патогенными бактериями и может вызывать чрезмерный ответ с развитием местного и системного воспаления. Было показано, что экспрессия SIGLEC14 связана с фенотипом

частых обострений ХОБЛ. Напротив, гомозиготные мутации *SIGLEC14* обуславливают резкое снижение или отсутствие данного белка. При этом у пациентов отмечается гораздо меньшее (почти на 80 %) количество эпизодов обострений по сравнению с пациентами, у которых этот белок есть [17].

Мутации *SIGLEC14* встречаются довольно часто. Например, в японской популяции примерно 1 из 4 человек не может вырабатывать *SIGLEC14*. В связи с этим было предположено стратифицировать больных ХОБЛ на основе генотипа *SIGLEC14* с целью более эффективного и персонализированного лечения. Разрабатывается соединение, которое блокирует воспалительные процессы, вызванные участием *SIGLEC14*, для предотвращения или лечения обострений ХОБЛ.

EPAS1 (Endothelial PAS Domain Protein 1) кодирует фактор транскрипции, участвующий в индукции генов, регулируемых кислородом. Он индуцируется при падении уровня кислорода. *EPAS1* — единственный ключевой регулятор транскрипции, чьи нижележащие гены связаны с тяжестью заболевания ХОБЛ. Профиль метилирования *EPAS1* в ткани легких человека с ХОБЛ ниже по сравнению с контрольной группой без заболевания. Экспрессия гена *EPAS1* снижена у мышей, хронически подвергающихся воздействию сигаретного дыма, причем ХОБЛ развивается через 2 мес. воздействия [18].

Репарация легких

Ген *FGF7* — фактор роста фибробластов-7. Передача сигналов *FGF* — эволюционно консервированный путь, который участвует в регенерации и восстановлении органов, в т. ч. легких. *FGF7* — член суперсемейства факторов роста фибробластов — играет особую роль в восстановлении поврежденных легких у курильщиков, подверженных риску развития ХОБЛ. Он обладает широким спектром физиологических действий: индуцирует пролиферацию альвеолярных пневмоцитов; стимулирует экспрессию сурфактантного белка и фосфолипидов; стимулирует трансэпителиальный транспорт жидкостей и электролитов; может ослаблять эпителиальный ответ на медиаторы воспаления. Гапло-недостаточность *FGF7* усиливает предрасположенность к развитию ХОБЛ [19]. Подкожное введение рекомбинантного *FGF7* перед введением эластазы в эксперименте защищает мышей от развития эмфиземы легких путем подавления воспалительной реакции и ингибирования альвеолярной гибели клеток.

Эластогенез

Самые активные гены, вовлеченные в эластогенез, — фибулин-5 (*FBLN5*), эластин (*ELN*) — белок эластиновых волокон, латентный трансформирующий фактор роста β , связывающий белок 2 (*LTBP2*), и микрофибрилярно-ассоциированный белок 4 (*MFAP4*). Все эти белки являются белками внеклеточного матрикса и коэкспрессируют в легочной ткани, обеспечивая формирование эластических волокон. При ХОБЛ их

экспрессия компенсаторно усиливается для восстановления ткани альвеол. Нефункциональность этих белков будет приводить к нарушению эластогенеза [20].

Обсуждение

Эмфизема — сложное гетерогенное заболевание. Стратификация пациентов по фенотипу дает ограниченную информацию о биологическом механизме патологического процесса, прогнозе и рациональной терапии. Один и тот же клинический фенотип может быть результатом различных метаболических изменений. Достаточно хорошо изучены мутации гена *SERPINA1*, которые обуславливают различные генотипы. Внутри каждого генотипа можно ожидать целый спектр клинических проявлений, зависящих не только от курения и поллютантов, но и от ген-ген взаимодействий. При этом интактный *SERPINA1* не является гарантом отсутствия предпосылок к развитию эссенциальной эмфиземы.

Дефекты генов, отвечающих за развитие обструкции легких, нарушения эластогенеза и сурфактанта, снижение процессов репарации резко повышают риск развития заболевания. Если в этом же организме генетически снижена антиоксидантная защита, защита от протеаз, нарушен врожденный иммунитет, можно ожидать фенотип раннего начала эмфиземы, развития ХОБЛ с высокой частотой обострений. У каждого пациента есть свои причинно-следственные связи, приведшие к эмфиземе, но в основе всегда лежит его уникальная генетическая конструкция.

Определение у каждого конкретного пациента «молекулярного портрета» как эмфиземы, так и других гетерогенных заболеваний, возможно уже сейчас. Полноэкзомные и полногеномные исследования с дальнейшей идентификацией пораженного метаболического пути позволяют стратифицировать пациентов по ведущему патогенетическому механизму заболевания и определить его эндотип. Будущие варианты лечения, безусловно, должны быть нацелены на эндотип конкретного больного. Простой пример — выбор бронходилататора при доминировании механизма ограничения воздушного потока или противовоспалительных препаратов, нацеленных на сигналы воспаления и / или конкретные цитокины. Например, канакинумаб — для подавления $IL-1\beta$; тоцилизумаб — для подавления $IL-6$; инфликсимаб и этанерцепт — для подавления $TNF-\alpha$. Исследуются несколько молекул, направленных на конкретные механизмы развития воспаления и повреждения легочной ткани при эмфиземе и ХОБЛ.

Антиоксиданты также могут быть выбраны индивидуально, в зависимости от преимущественного поражения. Например, активаторы *SIRT1* (сиртуин 1) — ресвератрол и другие новые молекулы; активаторы *SOD* (супероксиддисмутазы); активаторы *NRF2* (аналог 2 ядерного фактора эритроидного происхождения) — сульфарафан; субстраты глутатион-трансфераз — *N*-ацетилцистеин, глутамин.

Разрабатываются препараты, направленные на различные типы протеаз, в т. ч. *MMP-9* и *-12*.

Ингибитор TGF- β снижает фиброзное ремоделирование дыхательных путей и подавляет экспрессию MMP, ингибиторов эндотелина, предотвращает прогрессирование легочной гипертензии при ХОБЛ.

Ранняя генетическая диагностика пациентов с эмфиземой и ХОБЛ в семейном анамнезе позволит проводить таргетную профилактику и в большинстве случаев – предупредить развитие заболевания. Генетическая диагностика заболевших позволит врачу подобрать лекарственные препараты персонально для каждого пациента и быть уверенным в эффективности выбора.

Заключение

ХОБЛ – состояние со сложной генетической архитектурой, возникающее в результате сложных взаимодействий между внешней средой, генетической предрасположенностью и взаимодействием генов с окружающей средой.

Полноэкзомные и полногеномные исследования доступны, однако трудоемки и дороги, требуют квалифицированной интерпретации. Такие исследования наряду с протеомными и метаболомными измерениями – массив информации для выявления надежных биомаркеров эмфиземы и ХОБЛ. Это интересное и клинически значимое направление для дальнейших разработок.

Системно-биологический анализ болезней человека дает возможность улучшить понимание их патобиологии, помочь в разработке новых альтернативных методов лечения и, возможно, в переклассификации сложных заболеваний. Все эти разработки должны открыть путь к персонализированному лечению больных эмфиземой и ХОБЛ в клинической практике.

Литература / References

- Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (6): 585–596. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30105-3.
- Brode S.K., Ling S.C., Chapman K.R. Alpha-1 antitrypsin deficiency: a commonly overlooked cause of lung disease. *CMAJ.* 2012; 184 (12): 1365–1371. DOI: 10.1503/cmaj.111749.
- de Serres F., Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J. Intern. Med.* 2014; 276 (4): 311–335. DOI: 10.1111/joim.12239.
- Чучалин А.Г. Эмфизема. *Пульмонология.* 1998; (1): 6–13. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3206/2602> / Chuchalin A.G. [Emphysema]. *Pul'monologiya.* 1998; (1): 6–13. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3206/2602> (in Russian).
- Cantin A.M. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. Implications in cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (Suppl. 2): S150–155. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201509-588KV.
- Thorgeirsson T.E., Gudbjartsson D.F., Surakka I. et al. Sequence variants at CHRN3-CHRNA6 and CYP2A6 affect smoking behavior. *Nat. Genet.* 2010; 42 (5): 448–453. DOI: 10.1038/ng.573.
- Fowler C.D., Lu Q., Johnson P.M. et al. Habenular alpha5 nicotinic receptor subunit signalling controls nicotine intake. *Nature.* 2011; 471 (7340): 597–601. DOI: 10.1038/nature09797.
- Castaldi P.J., Cho M.H., Zhou X. et al. Genetic control of gene expression at novel and established chronic obstructive pulmonary disease loci. *Hum. Mol. Genet.* 2015; 24 (4): 1200–1210. DOI: 10.1093/hmg/ddu525.
- Tobin M. Common and rare genetic variants in respiratory health: the UK Biobank Lung Exome Variant Evaluation (UK BiLEVE) consortium. 2012. <https://www.ukbiobank.ac.uk/enable-your-research/approved-research/common-and-rare-genetic-variants-in-respiratory-health-the-uk-biobank-lung-exome-variant-evaluation-uk-bileve-consortium>
- Stylianou P., Clark K., Gooptu B. et al. Tensin1 expression and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Nature.* 2019; 9 (1): 18942. DOI: 10.1038/s41598-019-55405-2.
- Sandford A.J., Chagani T., Weir T.D. et al. Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the lung health study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (2): 469–473. DOI: 10.1164/ajrcm.163.2.2006158.
- Pare P.D. The smoking gun: Genetics and genomics reveal causal pathways for COPD. *Canadian J. Respir. Crit. Care Sleep Med.* 2017; 1 (3): 126–132. DOI: 10.1080/24745332.2017.1361203.
- Chen Q., de Vries M., Nwozor K.O. et al. A protective role of FAM13A in human airway epithelial cells upon exposure to cigarette smoke extract. *Front. Physiol.* 2021; 12: 690936. DOI: 10.3389/fphys.2021.690936.
- Churg A., Zhou S., Wright J.L. Matrix metalloproteinases in COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (1): 197–209. DOI: 10.1183/09031936.00121611.
- Qiu S.L., Duan M.C., Liang Y. et al. Cigarette smoke Induction of Interleukin-27/WSX-1 regulates the differentiation of Th1 and Th17 cells in a smoking mouse model of emphysema. *Front. Immunol.* 2016; 7: 553. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00553.
- Sharma A., Kaur S., Sarkar M. et al. The AGE-RAGE axis and RAGE genetics in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2021; 60 (2): 244–258. DOI: 10.1007/s12016-020-08815-4.
- Angata T., Ishii T., Motegi T. et al. Loss of Siglec-14 reduces the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Cell. Mol. Life Sci.* 2013; 70 (17): 3199–3210. DOI: 10.1007/s00018-013-1311-7.
- Yoo S., Takikawa S., Geraghty P. et al. Integrative analysis of DNA methylation and gene expression data identifies EPAS1 as a key regulator of COPD. *PLoS Genet.* 2015; 11 (1): e1004898. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004898.
- Brehm J.M., Hagiwara K., Tesfaigzi Y. et al. Identification of FGF7 as a novel susceptibility locus for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2011; 66 (12): 1085–1090. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2011-200017.
- Brandsma C.A., van den Berge M., Postma D.S. et al. A large lung gene expression study identifying fibulin-5 as a novel player in tissue repair in COPD. *Thorax.* 2015; 70 (1): 21–32. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2014-205091.

Поступила: 26.03.22

Принята к печати: 20.06.22

Received: March 26, 2022

Accepted for publication: June 20, 2022

Информация об авторах / Author Information

Амирова Татьяна Олеговна – врач персонализированной медицины, генетик Клиники «Laboratoires Reunis, Dr. Amirova», член исследовательской группы по изучению системных биологических моделей полигенных заболеваний, аффилированной со Школой системной биологии, Университет Джорджа Мейсона (Фэрфакс, США), руководитель Школы прецизионной метаболомной медицины, Институт PreventAge, член Коалиции персонализированной медицины, преподаватель UniCapital Corp.; тел.: (495) 347-09-39; e-mail: dr.amirova2000@gmail.com

Tatyana O. Amirova, Doctor of personalized medicine, geneticist at Laboratoires Reunis, Member of polygenic diseases biological modelling research group, affiliated with School of Systems Biology, George Mason University (Fairfax, USA), Head of Precision Metabolomic Medicine School, PreventAge Institute; Member of Personalized Medicine Coalition, Faculty member of UCPC; tel.: (495) 347-09-39; e-mail: dr.amirova2000@gmail.com

Респираторные вирусные инфекции, SARS-CoV-2 и хроническая обструктивная болезнь легких

Е.А. Зарянова , Г.Л. Осипова, В.В. Осипова

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

Резюме

Дальнейшее изучение особенностей распространения, патогенеза вирусной инфекции, роли респираторных вирусов в формировании и обострении хронических легочных заболеваний позволит разработать новые методы защиты, создать современные фармацевтические подходы для лечения и профилактики *COroNaVirus Disease-2019* (COVID-19). **Целью** работы явились изучение и оценка механизмов, особенностей патогенеза, клинической картины респираторных вирусных инфекций, включая *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2* (SARS-CoV-2). Для этого проведен аналитический обзор научной литературы баз данных *PubMed*, *Google Scholar*, *medRxiv*, *bioRxiv*. **Заключение.** Понимание специфических механизмов развития иммунного ответа организма-хозяина на респираторные вирусы позволяет выявить особенности течения новой коронавирусной инфекции, в т. ч. у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), т. к. инфекции дыхательных путей тесно связаны с формированием и обострением ХОБЛ. Респираторные вирусы вызывают активацию иммунных реакций и усугубляют основное воспаление при ХОБЛ. SARS-CoV-2 приводит к дисрегуляции иммунного ответа, а в тяжелых случаях — гиперактивному иммунному ответу, вызывающему развитие «цитокинового шторма» и острого респираторного синдрома. В отличие от сезонных респираторных вирусов, SARS-CoV-2 циркулирует в течение года и может являться источником частых и тяжелых обострений у больных ХОБЛ, при которых требуется дальнейшее наблюдение.

Ключевые слова: респираторные вирусы, SARS-CoV-2, иммунный ответ, хроническая обструктивная болезнь легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование отсутствовало.

Для цитирования: Зарянова Е.А., Осипова Г.Л., Осипова В.В. Респираторные вирусные инфекции, SARS-CoV-2 и хроническая обструктивная болезнь легких. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 616–625. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-616-625

Respiratory viral infections, SARS-CoV-2 and chronic obstructive pulmonary disease

Elena A. Zaryanova , Galina L. Osipova, Veronika V. Osipova

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Further study of the distribution, pathogenesis of viral infection, the role of respiratory viruses in the formation and exacerbation of chronic lung diseases will allow the development of new methods of protection, the creation of modern pharmaceutical approaches for the treatment and prevention of COVID-19. **The aim.** The article presents an analytical review of the scientific literature in *PubMed*, *Google Scholar*, *medRxiv*, *bioRxiv* which was conducted to study and evaluate the mechanisms, pathogenesis, and clinical picture of respiratory viral infections, including *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2* (SARS-CoV-2). **Conclusion.** Understanding the specific mechanisms of the development of the host's immune response to respiratory viruses allows a better understanding of the course of a new coronavirus infection, including in patients with COPD, since respiratory tract infections are closely associated with the formation and exacerbation of COPD. Respiratory viruses activate immune responses and exacerbate underlying inflammation in COPD. SARS-CoV-2 leads to a dysregulated immune response and, in severe cases, an overactive immune response, causing the development of a cytokine storm and acute respiratory distress syndrome (ARDS). Unlike seasonal respiratory viruses, SARS-CoV-2 circulates throughout the year and can be a source of frequent and severe exacerbations in patients with COPD which require further monitoring and research.

Key words: respiratory viruses; SARS-CoV-2; immune response; COPD.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. This study was not supported financially.

For citation: Zaryanova E.A., Osipova G.L., Osipova V.V. Respiratory viral infections, SARS-CoV-2 and chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 616–625 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-616-625

Респираторные вирусы поражают человека на протяжении всей жизни, вызывая различные заболевания — от легкой простуды до тяжелой пневмонии. Дальнейшее изучение особенностей распространения, патогенеза вирусной инфекции, роли респираторных вирусов в формировании и обострении хронических легочных заболеваний позволит разработать

новые методы защиты, создать современные фармацевтические подходы для лечения и профилактики *COroNaVirus Disease-2019* (COVID-19).

Вирусы принадлежат к разным семействам. Несмотря на то, что они имеют общие признаки, многие из них обладают уникальными свойствами и характеристиками [1–8].

Большинство сезонных респираторных вирусов — РНК-содержащие, низкой патогенности, поражают преимущественно верхние дыхательные пути (ВДП).

Целью представленного обзора явилось обобщение имеющихся данных о респираторных инфекциях для правильной оценки патогенеза и лучшего понимания особенностей клинической картины инфекции, вызванной *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2* (SARS-CoV-2).

Вирус SARS-CoV-2, впервые выделенный из образцов тканей пациентов, госпитализированных в Ухане (Китай) в декабре 2019 г., относится к группе РНК-содержащих коронавирусов, роду *Betacoronavirus* и наряду с такими коронавирусами, как SARS-CoV и *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS-CoV), имеет высокую (2-ю) группу патогенности.

Со временем вирус может мутировать и менять свои биологические свойства, которые повышают его контагиозность, патогенность и делают незаметным для вирус-нейтрализующих антител, направленных против него [9]. До появления в ноябре 2021 г. последней мутации *омикрон* инфекция, вызванная SARS-CoV-2, в 20 % случаев протекала тяжело, с поражением легких, вызывая диффузное альвеолярное повреждение с поражением микрососудистого русла легких и развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). На сегодняшний день *омикрон* потерял свою тропность к легким и поражает преимущественно ВДП. Маловероятно, что *омикрон* является финальным вариантом SARS-CoV-2, поэтому требуется дальнейшее тщательное наблюдение за последующими мутациями нового коронавируса и клинической картиной заболевания.

На декабрь 2021 г. учеными выделены 5 вариантов SARS-CoV-2 (*альфа*-, *бета*-, *гамма*-, *дельта*- и *омикрон*-), вызывающих особенную обеспокоенность по причине их склонности к мутациям и изменениям своих биологических свойств. Из них особо выделяются варианты *дельта* и *омикрон*, которые получили наиболее широкое распространение и несут в своем геноме мутации, повышающие их патогенность и контагиозность. Если вариант *дельта* вызывает бо-

лее тяжелое течение заболевания, то вариант *омикрон*, несущий множественные замены в S-белке коронавируса, обладает наивысшей контагиозностью среди всех вариантов SARS-CoV-2 [10].

Для COVID-19, в отличие от тяжелого острого респираторного (SARS-CoV, 2002–2003 гг.) и ближневосточного респираторного (MERS-CoV — с 2013 г. по настоящее время) синдрома, характерно более быстрое и широкое распространение инфекции (в настоящее время пандемия затронула более 220 стран) и возрастающая со временем летальность [11–17].

Для новой коронавирусной инфекции число R_0 (среднее число вторичных инфекций, вызываемых каждым инфицированным человеком), эпидемиологический показатель, который используется для описания контагиозности вируса, в самом начале пандемии составляло 2 с последующим развитием и увеличением до 6,49, для *омикрона* оно может достигать до 9–13 [18, 19].

Этот показатель зависит от конкретного заболевания, плотности населения и частоты контактов в изучаемой группе. Пороговая активность продемонстрирована на модели болезни:

- если базовое число воспроизводства $R_0 < 1$, то ожидается снижение числа случаев заболевания;
- если $R_0 = 1$, то болезнь эндемическая;
- если $R_0 > 1$, то болезнь перерастет в пандемию [18].

Для разработки модифицированной математической модели распространения вируса SARS-CoV-2 с самого начала пандемии использовались данные зарегистрированных как симптоматических, так и бессимптомных случаев заболевания. Для моделирования динамики передачи вируса в некоторых странах Персидского залива, Европы, городах Нью-Йорке и Москве для построения модели принимались во внимание количество незарегистрированных прогнозируемых случаев и подчеркивалась важность их учета для оценки и прогноза распространения SARS-CoV-2, определения объема и уровня необходимых мер, которые должны быть заблаговременно приняты для борьбы с COVID-19 [20–22].

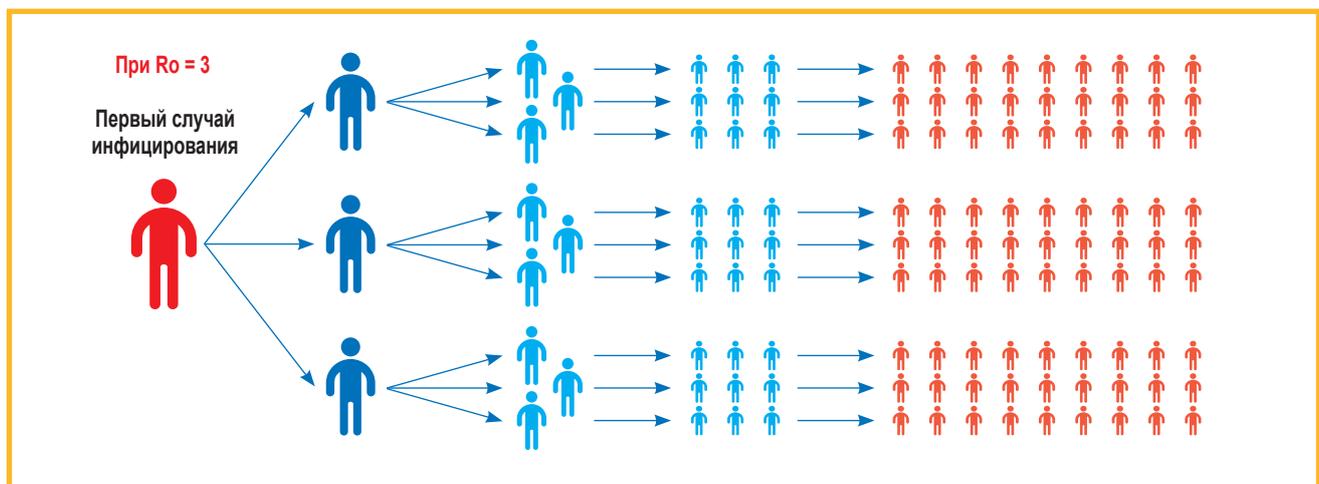


Рис. 1. Модель распространения вируса SARS-CoV-2 (адаптировано из [20])

Figure 1. Model of the spread of the SARS-CoV-2 virus (adapted from [20])

Основным путем передачи SARS-CoV-2 является воздушно-капельный, который реализуется при кашле, чихании и разговоре на близком расстоянии (< 2 м) [10].

Некоторые вирусы более уязвимы к факторам окружающей среды, чем другие. Например, самый значимый для детей респираторный синцитиальный вирус RSV не живет долго на неодушевленных поверхностях, в то время как коронавирусы гораздо более стабильны в окружающей среде и могут оставаться на поверхности, сохраняя свои патогенные свойства, до 72 ч [10, 23].

Дыхательный эпителий состоит из множества клеток, включая эпителиальные клетки верхних и нижних (НДП) дыхательных путей, бокаловидные клетки, производящие слизь, которая образует первый барьер для проникающего в организм вируса, и клетки Клара. Клетки Клара участвуют во многих процессах, включая клиренс бронхиол, синтез апопротеинов сурфактанта и белка ингибитора протеаз, обеспечивают детоксикационные процессы в легких. Клетки Клара продуцируют белок СС16 – ингибитор протеаз. Он играет важную иммуносупрессивную и противовоспалительную роль в легких. СС16 осуществляет дозозависимое подавление фактора роста тромбоцитов, индуцирующего хемотаксис фетальных легочных фибробластов и рекрутирование фибробластов при фиброзирующих легочных расстройствах [24]. Учитывая этот факт, можно предположить, что поражение клеток Клара новым коронавирусом играет свою роль в развитии фиброзных изменений у больных с COVID-19.

Респираторные вирусы по-разному поражают эпителий ВДП и НДП, эпителиальные клетки альвеол и альвеолярные макрофаги [25]. В первую очередь вирусы поражают эпителий ВДП, некоторые из них спускаются в НДП и легкие, где поражают альвеолы. Путь вируса в альвеолы достаточно сложен из-за противодействия реснитчатого аппарата дыхательных путей, состоящего из мерцательного эпителия бронхов и работающего в противотоке движению инородных частиц. Взаимодействие вируса с эпителиальными клетками может приводить к разным сценариям развития инфекции – скрытому или стремительному развитию заболевания, длительному персистированию вируса в организме хозяина и вирусоносительству. Особенность данного типа взаимодействия заключается в том, что под действием ряда иммунных, физических и химических факторов пролонгируется размножение вируса внутри клетки и процесс воспаления приобретает затяжной характер.

Патогенное воздействие вирусов проявляется в нарушении работы мукоцилиарного клиренса, который обеспечивает очищение и защиту легких от воспалительных агентов. При инфицировании клеток эпителия облегчается повреждающее действие бактерий, подавляется противовирусная и антибактериальная защитная функция клеток иммунитета, в результате чего создаются условия для формирования вирусно-бактериальных ассоциаций. Смешанная инфекция приводит к более тяжелому течению и изменению

клинической картины заболевания. Поврежденные клетки эпителия высвобождают медиаторы воспаления, что приводит к снижению функциональной активности мерцательного эпителия дыхательных путей, нарушению дренажной функции легких и, как следствие, – затяжному разрешению воспаления.

В отличие от других коронавирусов, вызывающих сезонные острые респираторные вирусные инфекции, SARS-CoV-2 плохо предсказуем. Изначально он поражает и размножается в клетках ВДП без выраженной клинической картины. Однако через несколько суток латентного периода заболевания он может привести к серьезным изменениям в альвеолах, которые резко нарушают обычный режим работы дыхательной системы и организма в целом. Альвеолы при таком состоянии не могут обеспечить нормальный газообмен в легких, они разрушаются и гибнут с развитием диффузного альвеолярного повреждения и тяжелой дыхательной недостаточности.

Важным этапом инфицирования организма является вирусная активация эпителиальных клеток и альвеолярных макрофагов с выбросом провоспалительных компонентов, стимулирующих перемещение нейтрофилов из крови через эндотелий сосудов и альвеолярный эпителий в альвеолы. Этому перемещению способствует системная воспалительная реакция и повышение проницаемости сосудистой стенки. Процессы протекают на фоне интенсивной вирусной нагрузки в легких, где в первую очередь страдают клетки альвеол – альвеолы 2-го типа, что нарушает процессы вентиляции и перфузии в легких с накоплением жидкости в межальвеолярном пространстве и альвеолах. Лейкоциты являются источником лейкотриенов, фактора агрегации тромбоцитов, протеаз, оксидантов, ангиогенных и фиброгенных факторов. Такая реакция освобождения биологически активных веществ вызывает выпадение в альвеолах фибрина, образование гиалиновых мембран, способствует тромбообразованию в микрососудистом русле легких. При этом в легких развивается интерстициальный и эксудативный отек, процесс сопровождается гипоксемией, микроангиопатией и тромбоэмболией сосудов, нарушением вентиляционной, перфузионной и дренажной функции легких. Дальнейшему прогрессированию процесса и развитию вирусно-бактериальной пневмонии способствует присоединение к вирусной вторичной бактериальной инфекции. Течение вирусно-бактериальной пневмонии не всегда сопровождается развитием ОРДС, но может оставить после себя осложнения в виде ателектазов и субателектазов, участков фиброобразования в легких. По данным клинических наблюдений показано, что организующая пневмония, ассоциированная с новой коронавирусной инфекцией, чаще носит обратимый характер и исчезает со временем при проведении правильно организованных реабилитационных мероприятий.

Присутствие на клетке организма-хозяина специфических молекул, которые являются рецепторами для прикрепления и проникновения вируса в организм, определяет, какие клетки становятся инфицированными. У каждого вируса есть свой рецептор.

Так, человеческий ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (АПФ-2) является рецептором для SARS-CoV и SARS-CoV-2, а также для коронавируса человека NL63 [26]. В последнее время говорится о клеточном рецепторе CD147, который SARS-CoV-2 также использует для проникновения в клетку хозяина [9, 10].

Рецептором коронавируса MERS-CoV является человеческая дипептидилпептидаза-4 (DPP4), а человеческий коронавирус 229E использует в качестве рецептора аминопептидазу N. Все вирусы гриппа используют сиаловую кислоту в качестве рецептора, но и здесь есть дополнительная тонкость. Вирусы гриппа человека связываются с сиаловыми кислотами $\alpha_{2,6}$, тогда как вирусы птичьего гриппа связываются с сиаловыми кислотами $\alpha_{2,3}$ [27, 28].

Присутствие на клетках соответствующего вирусного рецептора имеет решающее значение для инициации вирусной инфекции в организме человека, а клиническая картина зависит от того, где эти рецепторы расположены. Например, если клетки, несущие вирусный рецептор, присутствуют только в ВДП, то инфекция ограничится ринитом с характерным насморком и заложенностью носа или фарингитом, сопровождающимся болью в горле. Напротив, если вирусный рецептор присутствует на клетках НДП, например, если эпителиальные клетки, экспрессирующие сиаловые кислоты $\alpha_{2,6}$, находятся в бронхах или за пределами респираторных бронхиол в альвеолах, то заражающий человека вирус гриппа вызывает инфекцию НДП – бронхит и / или пневмонию [28].

После присоединения к рецептору вирус проникает в клетку, вирусный геном обнажается и высвобождает вирусный генетический материал, который представляет собой РНК в парамиксовирусах, ортомиксовирусах, коронавирусах и ДНК – в аденовирусах.

Транскрипция вируса, которая сопровождается синтезом вирусных белков и репликация вируса с копированием вирусного генома – это сложные процессы, уникальные для каждого вирусного семейства и происходящие в определенных клеточных компонентах. Репликация парамиксовирусов, включая риносинтициальный вирус и вирусы парагриппа, происходит в ядре и цитоплазме, а вирусы гриппа полностью реплицируются в ядре и используют уникальную стратегию заимствования метилированных концов РНК (мРНК) клетки-хозяина в качестве «заготовки» для синтеза собственных мРНК. Цикл репликации коронавируса полностью происходит в цитоплазме клетки организма-хозяина и включает генерацию серии субгеномных РНК.

Одноцепочечная РНК SARS-CoV-2 имеет 5'-метилованное начало и 3'-полиаденилированное окончание. Это позволяет вирусу на собственных РНК инициировать «сборку» своих белков рибосомами клетки организма-хозяина, которая не в состоянии распознать, чья это РНК – вируса или собственная РНК клетки. Вирионы потомства выделяются из инфицированной клетки в просвет кровеносных сосудов и дыхательных путей, откуда они распространяются

при кашле и чихании наружу, в окружающую среду. Основными клетками-мишенями для коронавирусов SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 являются эпителиальные клетки ВДП, альвеолярного эпителия – альвеоциты 2-го типа, в цитоплазме которых и происходит репликация вируса. После «сборки» вирионы переходят в цитоплазматические вакуоли, которые мигрируют к мембране клетки и путем экзоцитоза выходят во внеклеточное пространство. До этого времени не происходит экспрессии вируса на поверхности клетки, поэтому антителообразование и синтез интерферонов (IFN) стимулируются относительно поздно. «Собираясь» внутри клетки, новый коронавирус (особенно его последние варианты) образует своеобразный синцитий и долго не выходит из нее наружу, а продельывает своеобразные боковые ходы в другие клетки и таким образом заражает их. В этом случае он становится невидимым для атакующих и нейтрализующих его антител. Подобное ускользание от антител в начале процесса может приводить к более мощному и стремительному развитию инфекционного процесса в дальнейшем. Патогенное действие вируса вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиление транспорта жидкости, насыщенной альбумином, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол. При этом разрушается сурфактант, что приводит к коллапсу альвеол, в результате чего резко нарушается газообмен.

Когда клетки организма-хозяина, инфицированные респираторным вирусом, экспрессируют IFN I, III типов и провоспалительные цитокины, то, как правило, клеточная трансляция вируса подавляется и стимулируется местная противовирусная защита. Однако некоторые вирусы, в частности, SARS-CoV-2, блокируют активацию IFN и передачу сигналов другим клеткам, полностью или частично подавляют элиминацию вируса и клеточный апоптоз. Это не позволяет организму хозяина эффективно элиминировать инфицированные вирусом клетки, способствует дальнейшему размножению вируса в инфицированных тканях, что приводит к прогрессированию процесса, утяжелению заболевания и длительному персистенции вируса в организме [29].

Так, SARS-CoV-2 инфицирует альвеоциты 2-го типа, проникая внутрь клетки через рецептор АПФ-2, который находится на ее поверхности. В отличие от нормального противовирусного ответа, новый коронавирус запускает механизмы, которые снижают врожденный противовирусный ответ и производство IFN на вмешательство патогена.

Как правило, после первичного ответа врожденного иммунитета запускается адаптивный иммунный ответ через активацию дендритных клеток (ДК), которые стимулируют лимфоциты Th1 и активируют цитотоксические Т-клетки киллеры, участвующие в непосредственном уничтожении инфицированных вирусом клеток, наряду с выработкой плазматическими клетками противовирусных антител – иммуноглобулинов (Ig) -М и -G на более поздних стадиях инфекционного процесса.

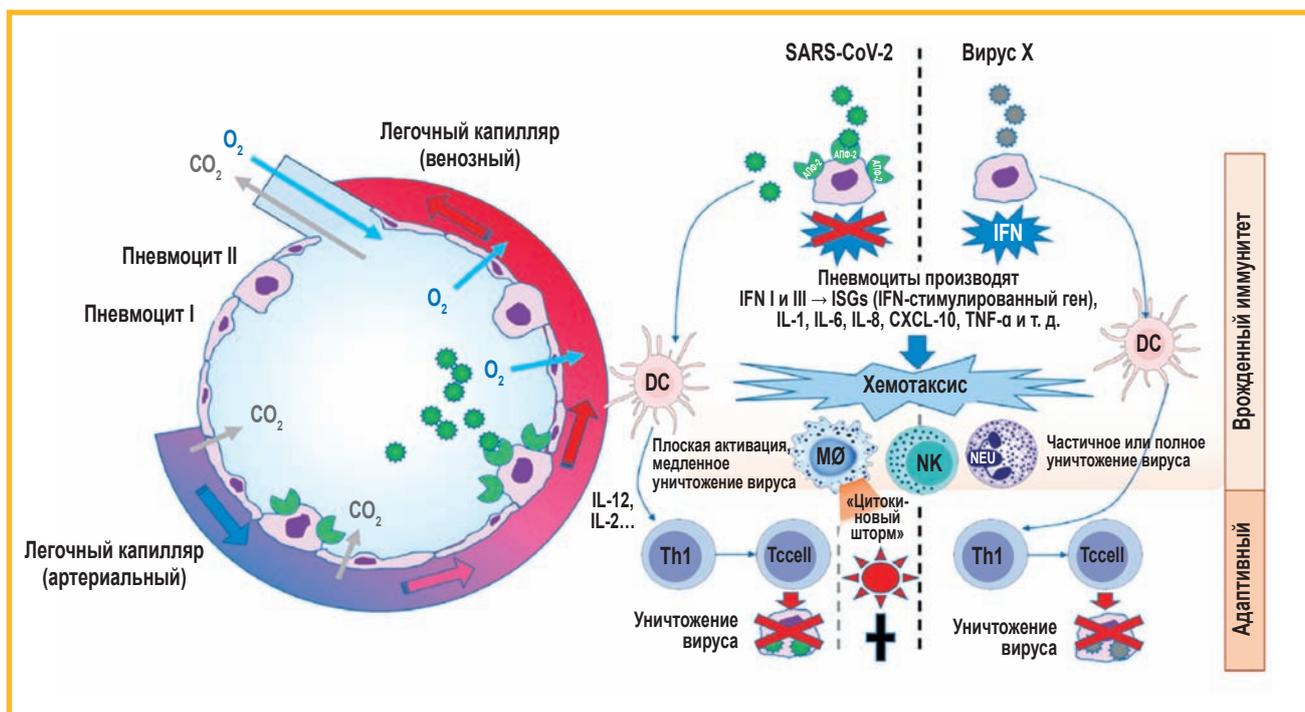


Рис. 2. Дизрегуляция иммунного ответа при SARS-CoV-2 (адаптировано из [29])

Примечание: вирус X – респираторный вирус, отличный от SARS-CoV-2; IFN – интерферон I и III типов; IL – интерлейкин; CXCL10 – CXC-хемокин-10; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; MΦ – макрофаг; NK – естественные клетки-киллеры; NEU – нейтрофилы; DC – дендритные клетки; Tcell – цитотоксические T-клетки-киллеры; Th1 – T-хелперы-1; АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа.

Figure 2. Dysregulation of the immune response in SARS-CoV-2 (adapted from [29])

Note: Virus X, a respiratory virus other than SARS-CoV-2; IFN, interferon I and III; IL, interleukin; CXCL10, CXC-chemokine-10; TNF-α, tumor necrosis factor-α; MΦ, macrophage; NK, natural killer cells; NEU, neutrophils; DC, dendritic cells; Tcell, cytotoxic T-killer cells; Th1, T-helpers-1; ACE2, angiotensin-converting enzyme type 2.

У тяжелых пациентов с COVID-19 развивается патологическая активация врожденного и приобретенного иммунитета. Наблюдается дизрегуляция синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов, гиперактивный иммунный ответ, сопровождающийся чрезмерной стимуляцией лимфоцитов с последующим их истощением (лимфопения) и повышенной активацией макрофагов с высоким выбросом интерлейкина (IL)-6, вызывающим развитие «цитокинового шторма» и системного воспаления [29].

Синдром активного высвобождения цитокинов является характерной особенностью тяжелой инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Инфицируя клетки респираторного эпителия, вирус SARS-CoV-2 активирует нейтрофилы, макрофаги (моноциты) и ДК, что приводит к секреции целого ряда провоспалительных цитокинов, включая IL-6. Высвобождение IL-6 запускает целый каскад реакций. Циркулирующие комплексы IL-6 и растворимого рецептора IL-6 косвенно активируют многие типы клеток, включая эндотелиальные клетки сосудов, что приводит к системной продукции и наводнению организма хозяина цитокинами, способствуя развитию ОРДС [30].

При инфицировании вирусом человек до появления клинических симптомов переносит скрытый период заболевания. Во время инкубационного периода вирус прикрепляется к клеткам и затем проникает в них. Если инкубационный период гриппа короткий и составляет обычно 1–2 дня, то у SARS-CoV-2 он мо-

жет колебаться от 2 до 15 дней и в среднем составляет 5–7 суток [10, 31].

Далее вирус внутри клетки размножается путем транскрипции и репликации, распространяется и заражает соседние клетки. Вирус поражает альвеолы, мелкие сосуды легких, дыхательные пути и приводит к появлению клинических симптомов, которые зависят от того, какая часть дыхательной системы инфицирована [28, 32].

Риновирусы, аденовирусы и сезонные коронавирусы обычно поражают ВДП, вирусы парагриппа вызывают круп, респираторно-синцициальный и вирус гриппа – бронхолит, а SARS-CoV, MERS-COV и SARS-CoV-2 чаще других вирусов поражают легкие и вызывают вирусную пневмонию [28].

Известно, что иммунная защита против различных патогенов, в т.ч. вирусов, осуществляется в результате скоординированной работы врожденной и адаптивной системы иммунитета, взаимодействие которых обеспечивает эффективную работу полного иммунного ответа. **Активация врожденного иммунитета является первым и обязательным условием развития адаптивного иммунитета.** Врожденный иммунитет активируется внедрением возбудителя в организм. В этот момент макрофаги сталкиваются с молекулярными фрагментами, которые образуются в результате вирусного повреждения собственных клеток и тканей (DAMP), инициируя воспалительный ответ. Макрофаги взаимодействуют и с патоген-ассоциированными молекулярными фрагментами (PAMP), такими как вирусная

РНК, которые инициируют воспалительный ответ непосредственно на возбудитель инфекции. DAMP и PAMP, высвобождаемые в начале инфицирования и лизиса альвеоцитов, активируют множественные врожденные иммунные пути через Toll-подобные рецепторы (TLR) [33].

TLR вносят вклад в регуляцию врожденного и приобретенного иммунитета. Четыре из них (TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9) распознают вирусную РНК и ДНК. TLR играют установленную роль в физиологической регуляции и продукции провоспалительных цитокинов, которые необходимы для иммунного ответа на инфекции, вызываемые не только вирусами, но и бактериями и грибами [34].

TLR3 взаимодействует с двухцепочечной вирусной РНК и является ключевым компонентом сигнального пути, который обеспечивает активацию противовирусного ответа. TLR8 распознает одноцепочечные РНК, в их числе — РНК SARS-CoV-2 [34].

Таким образом, существуют 2 клеточные сигнальные системы. Первая активирует антибактериальную защиту, а вторая — противовирусный ответ [34].

Неполный первичный иммунный ответ приводит к чрезмерной антигенной стимуляции Т- и В-клеток и может вызвать состояние невосприимчивости, известное как «истощение» Т- или В-клеток. Об этом фенотипе сообщалось при многих хронических вирусных инфекциях, часто он связан с лимфопенией [35].

Истощение Т-клеток с развитием лимфопении наблюдались во время вирусной пандемии, вызванной SARS-CoV в 2002–2004 гг. и в период пандемии, вызванной гриппом H1N1 в 2009–2010 гг.

Если адаптивных иммунных реакций недостаточно для элиминации вируса, то врожденные иммунные реакции будут усилены, что может привести к выраженному системному воспалению.

Местная противовирусная защита обеспечивается не только клеточным, но и гуморальным ответом. Сывороточные Ig, такие как IgG, являются доминирующими антителами, участвующими в защите от респираторных вирусов НДП, а секреторные sIgA слизистой оболочки играют важную роль в защите ВДП. Если клеточный и гуморальный ответ врожденного иммунитета способствует защите от первичной инфекции, то сохранившиеся после перенесенной вирусной инфекции специфические антиген-нейтрализующие антитела и клетки памяти, представленные Т-лимфоцитами, играют решающую роль в защите от повторного инфицирования [36].

В течение какого времени поддерживается длительная иммунологическая память после перенесенного COVID-19? Исчисляется ли она месяцами или годами? На этот вопрос сегодня нет ответа, но активно проводимые в этом направлении исследования помогут со временем получить необходимую информацию.

Известно, что «тренированный» ускоренный поствакцинальный иммунный ответ формируется через 2 нед. после вакцинации (в т. ч. против гриппа, пневмококка, кори и туберкулезной инфекции) и начинает активно работать практически сразу с момента инфицирования возбудителем, еще до появления

клинических симптомов заболевания. В этом случае ускоренный иммунный ответ при повторном контакте с патогеном формируется не через 7–8 дней, как ранее, а в течение первых 3–4 дней от начала инфицирования. «Тренированный» врожденный иммунитет быстро распознает патоген и не позволяет чужеродному микроорганизму встроиться и активно размножиться в организме, обеспечивая тем самым легкое течение заболевания.

На принципе «тренированного» и ускоренного иммунного ответа основан эффект любой вакцинации. Например, при введении вакцины против гриппа значительно повышается уровень экспрессии рецепторов клеток TLR8, TLR9, ответственных за распознавание РНК вирусов, в т. ч. SARS-CoV-2. Сегодня многие эксперты считают, что **полученный иммунитет против гриппа будет способствовать быстрому развитию неспецифического иммунного ответа против SARS-CoV-2, особенно при применении адьювантных вакцин.**

Новая коронавирусная инфекция прогрессирует от предсимптоматической стадии (3–7 дней) через симптоматическую (2–4 нед.) до длительной постсимптоматической стадии или стадии выздоровления (от 2–8 до 12 нед.) [28].

На определенных этапах инфекционного процесса сначала активируется врожденный, а затем формируется адаптивный иммунный ответ организма-хозяина. Процесс репликации вируса соотносится с определенными симптомами заболевания COVID-19 и может сопровождаться различными сценариями развития заболевания при развитии инфекции.

Инфицированный вирусом человек до появления клинических симптомов переживает скрытый период заболевания. Во время инкубационного периода иммунная система распознает патогены, в этом процессе большую роль играют TLR. Далее вирус проникает в клетки-мишени, где он размножается, копируя свой геном, и только затем распространяется, заражая соседние клетки и вызывая появление клинических симптомов заболевания. Инкубационный период при инфицировании SARS-CoV-2 в среднем составляет 3–5,8 дня, иногда может достигать до 14 дней [28].

Репликация вируса начинается еще до появления симптомов заболевания и заканчивается к 10-му дню болезни. **Активная репликация вируса приходится на конец инкубационного периода болезни и ее пик проецируется на первые 3–5 дней от начала заболевания. Именно в эти дни больной COVID-19 является активным выделителем вируса и представляет особую угрозу для окружающих.** Первым на вирус реагирует врожденный иммунитет, активируя местную защиту и процесс фагоцитоза. Активация врожденного иммунитета является первым и обязательным условием развития адаптивного иммунитета. От того, как происходит эта активация, зависит дальнейшее течение заболевания. Нарушение регуляции первичного иммунного ответа может привести к развитию гипериммунного ответа адаптивной системы с чрезмерной активацией лимфоцитов и макрофагов, развитием «цитокинового шторма» и системного воспаления, что определяет тяжелое течение заболевания вплоть до летального исхода.

COVID-19 легкого течения обычно заканчивается к 7–10-му дню болезни, при тяжелом течении продолжается неопределенно. Критическими днями для тяжелого COVID-19 считаются 7–10-й дни болезни, когда по клинической картине заболевания можно предположить, как справляется иммунитет человека с вирусной инфекцией и какого сценария в развитии болезни следует ожидать.

В декабре 2020 г. Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования Великобритании (*National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE*) выпущены рекомендации по COVID-19, где выделены 3 стадии:

- острый COVID-19 (≤ 4 нед.);
- продолжающиеся ≤ 12 нед. (т. н. «долгий COVID»);
- пост-COVID (т. н. «хронический COVID»), при котором характерные симптомы COVID-19 продолжаются > 12 нед. и не могут быть объяснены другими причинами (рекомендации NICE, декабрь 2020 г.).

После острого COVID-19 могут развиваться интерстициальные заболевания легких, при которых требуются более длительное наблюдение и лечение. Это может быть организуемая COVID-ассоциированная пневмония, не исключается развитие фиброзирующего заболевания легких, связанного с COVID-19.

Течение SARS-CoV-2 различается от бессимптомного до тяжелого течения с летальным исходом. У пациентов с легким течением (80 % всех инфицированных) в период заболевания наблюдаются жар, кашель, боль в горле, потеря обоняния, головная боль и ломота в теле. Умеренное течение болезни характеризуется поражением не только ВДП, но и НДП, легких с соответствующими симптомами заболевания и присоединением одышки. При гриппе количество инокулята коррелирует с более тяжелым течением инфекции. Верно ли это для SARS-CoV-2, пока неизвестно. Отмечено, что бессимптомные пациенты с COVID-19 (они составляют от 10 до 50 % всех инфицированных) могут выделять больше вирусов, чем больные с клиническими симптомами [33].

Тяжелое течение COVID-19, связанное с плохим исходом (20 % всех инфицированных), затрагивает больных с пониженным количеством лейкоцитов, лимфопенией, увеличением протромбинового времени и повышением уровня ферментов печени, лактатдегидрогеназы, D-димера, IL-6, С-реактивного белка и прокальцитонина [9, 10, 37].

Вирусные инфекции дыхательных путей тесно связаны с формированием и обострением ХОБЛ. Респираторные вирусы вызывают активацию иммунных реакций и усугубляют основное воспаление при ХОБЛ [38, 39].

Считается, что инфекция, вызванная респираторно-синцитиальным вирусом в младенческом возрасте, является возможной причиной развития детской бронхиальной астмы, а латентная аденовирусная инфекция приводит к формированию ХОБЛ [40]. Наличие стойкой респираторно-синцитиальной инфекции у пациентов с ХОБЛ приводит к быстрому снижению функции легких [40]. Риновирус чаще других вирусов

человека выявляется при обострении ХОБЛ. Однако по данным *D. Stolz et al.* [41], устоявшееся представление о том, что обострение ХОБЛ, которое развилось после инфекции ВДП, связано с теми же респираторными вирусами, не подтвердилось. Нужно отметить, что **вирусы при инфекции ВДП могут вызывать острое повреждение клеток, высвобождение активных форм кислорода и активацию транскрипционного ядерного фактора каппа-би (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells – NF- κ B*), что может приводить к невирусному обострению ХОБЛ.**

У пациентов с ХОБЛ наблюдается иммунная дисфункция, влияющая на мукоцилиарный клиренс и активность альвеолярных макрофагов, ДК, цитотоксических и регуляторных Т-клеток, а также продукцию противовирусных молекул, таких как IFN- β и sIgA. Это делает больных ХОБЛ более восприимчивыми к респираторным инфекциям, нарушающим функцию легких.

Обычно врожденные иммунные ответы включают выработку IFN I и III типов, который играет важную роль в противовирусных реакциях. При вирусном поражении эпителия дыхательных путей у больных ХОБЛ обнаруживается индуцированный вирусами дефект, который, как и при инфицировании SARS-CoV-2, проявляется нарушением и снижением выработки IFN, что делает этих людей еще более уязвимыми к вирусной инфекции.

В настоящее время ХОБЛ является 3-й по частоте причиной глобальной смертности. При обострении ХОБЛ часто требуется госпитализация для проведения интенсивной терапии. Обострения ХОБЛ связаны с ускоренным снижением функции легких и повышенным риском смерти. До недавнего времени считалось, что бактериальные патогены ответственны за большинство обострений заболевания. Однако с появлением новых методов молекулярно-генетической полимеразной цепной реакции диагностики выявлено, что вирусы выявляются почти в половине всех случаев обострения ХОБЛ и с ними связаны худшие клинические прогнозы [42]. Обострения и сопутствующие заболевания при ХОБЛ являются неотъемлемой частью этого заболевания и вносят свой значительный вклад в клиническую картину и прогноз болезни [42, 43]. ХОБЛ прогрессирует за счет возникновения и частой череды обострений, при которых могут наблюдаться ускорение снижения функции легких и увеличение смертности [44–47].

Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*, 2020) определяет обострение как «острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов пациента, которое выходит за рамки обычных повседневных изменений и приводит к смене лечения» [46]. В новой интерпретации определение обострения ХОБЛ звучит иначе: «обострение – это событие, характеризующееся одышкой и / или кашлем и выделением мокроты, которое ухудшается в течение ≤ 14 дней, что может сопровождаться тахипноэ и / или тахикардией, часто связанными с усилением местно-

го и системного воспаления, вызванное инфекцией дыхательных путей, загрязнением или другим повреждением дыхательных путей» [48]. Очевидно, новое определение предполагает, что при обострении ХОБЛ важно учитывать сопутствующие, в первую очередь, сердечно-сосудистые заболевания, при которых может ухудшиться прогноз основного заболевания.

В настоящее время выделены группы риска по возникновению серьезных осложнений при COVID-19. Тяжелое течение и осложнения при COVID-19 чаще наблюдаются у пожилых лиц с сопутствующими заболеваниями, включая ХОБЛ, сахарный диабет, гипертонию и другие сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [49]. Смертность при ХОБЛ повышается с увеличением числа обострений [45], а обострения часто приводят к госпитализации с высокими затратами на лечение [44]. Поэтому активная профилактика и эффективное лечение обострений ХОБЛ в период пандемии SARS-CoV-2 имеет большое значение [47].

Обычно обострения ХОБЛ развиваются в осенне-зимние месяцы. Среди бактерий при обострении ХОБЛ наибольшую роль играют *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. У пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ могут встречаться грамотрицательные энтеробактерии и *Pseudomonas aeruginosa*. Значимую роль в этиологии обострений ХОБЛ играют риновирусы как один из наиболее частых возбудителей острых респираторных вирусных инфекций [43].

Распространенность вирусной инфекции при обострениях ХОБЛ систематически анализировалась *A. Mohan*, в обзоре которого продемонстрирована относительно высокая распространенность пикорнавирусов и вирусов гриппа при обострениях ХОБЛ [50]. При обострении ХОБЛ вирусы обнаруживаются в образцах, взятых как из ВДП, так и НДП. Наиболее распространенными являются риновирусы, респираторно-синцитиальный и вирус гриппа. Аденовирус, метапневмовирус человека, бокавирус встречаются реже и, по-видимому, не связаны с обострением ХОБЛ. Таким образом, вклад различных респираторных вирусов в обострение ХОБЛ до конца неясен и изучается [51]. Понятно, что обострение является важным событием в естественном течении ХОБЛ и вирусная инфекция остается основным триггером этих обострений [52].

Основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование заболевания. Около 50–80 % больных с ХОБЛ умирают от прогрессирующей дыхательной недостаточности в период обострения и развития злокачественных опухолей легких.

Инфекции MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2 при обострениях ХОБЛ практически не изучались. Поэтому в настоящее время у всех пациентов с ХОБЛ, инфицированных SARS-CoV-2 и имеющих респираторные симптомы, требуется изменение и усиление терапии. Такие пациенты должны рассматриваться как больные с обострением и получать соответствующее лечение обострения ХОБЛ, как и без COVID-19 [53].

Заключение

Таким образом, для оценки течения и прогноза инфекционного заболевания, разработки эффективных мер защиты, лечения и профилактики должны учитываться общие и индивидуальные характеристики каждого респираторного вируса, включая SARS-CoV-2.

В отличие от сезонных респираторных вирусов, SARS-CoV-2 циркулирует в течение 1 года и может являться источником частых обострений ХОБЛ. При длительной персистенции SARS-CoV-2 в организме может стать причиной формирования и / или тяжелого течения, прогрессирования хронического заболевания легких и высокого риска развития серьезных осложнений у больных ХОБЛ и COVID-19.

Литература / References

- Zhao S., Lin Q., Ran J. et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 92: 214–217. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.050.
- Rocklöv J., Sjödin H., Wilder-Smith A. COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures. *J. Travel Med.* 2020; 27 (3): taaa030. DOI: 10.1093/jtm/taaa030.
- Freeman C. Magic formula that will determine whether Ebola is beaten. Available at: <https://www.telegraph.co.uk/news/worldnews/ebola/11213280/Magic-formula-that-will-determine-whether-Ebola-is-beaten.html> [Accessed: May 10, 2020].
- Guerra F.M., Bolotin S., Lim G. et al. The basic reproduction number (R_0) of measles: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* 2017; 17 (12): e420–428. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30307-9.
- Coburn B.J., Wagner B.G., Blower S. Modeling influenza epidemics and pandemics: insights into the future of swine flu (H1N1). *BMC Med.* 2009; 7: 30. DOI: 10.1186/1741-7015-7-30.
- Wallinga J., Teunis P. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 160 (6): 509–516. DOI: 10.1093/aje/kwh255.
- Kucharski A.J., Althaus C.L. The role of superspreading in Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) transmission. *Euro Surveill.* 2015; 20 (25): 14–18. DOI: 10.2807/1560-7917.es2015.20.25.21167.
- Li Q., Guan X., Wu P. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of Novel coronavirus-Infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (13): 1199–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
- Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID 19). Версия 13 (14.10.2021). Доступно на: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> / Ministry of Health of the Russian Federation. [Temporary guidelines: Prevention, diagnosis and new treatment of coronavirus infection (COVID 19)]. Version 13 (November 14, 2021). Available at: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> (in Russian).
- Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID 19). Версия 14 (27.12.2021). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf / Ministry of Health of the Russian Federation. [Temporary guidelines: Prevention, diagnosis and new treatment of coronavirus infection (COVID 19)]. Version 14 (December 27, 2021). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf (in Russian).
- Чучалин А.Г. Исторические аспекты эпидемий гриппа XX века. *Пульмонология.* 2009; (6): 5–8. DOI: 10.18093/0869-0189-2009-6-

- 5–8. / Chuchalin A.G. [Historical aspects of the epidemic comfort of the XX century]. *Pul'monologiya*. 2009; (6): 5–8. DOI: 10.18093/0869-0189-2009-6-5-8 (in Russian).
12. Харченко Е.П. Вирус гонконгского гриппа: штрихи к портрету 50 лет спустя и будущая пандемия гриппа. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020; 19 (1): 24–34. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-24-34. / Harchenko E.P. [The Hong Kong influenza virus: treats to the portrait after 50 years and the future influenza pandemic]. *Yepidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2020; 19 (1): 24–34. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-24-34 (in Russian).
 13. Медвестник. По уровню смертности коронавирус значительно уступает другим четырем инфекциям. Доступно на: <https://medvestnik.ru/content/news/Po-urovnu-smertnosti-koronavirus-znachitelno-ustupaet-drugim-chetyrem-infekciyam.html> [Дата обращения: 16.03.2020]. / Medvestnik. [In terms of increased redundancy, COVID is inferior to other four infections]. Available at: <https://medvestnik.ru/content/news/Po-urovnu-smertnosti-koronavirus-znachitelno-ustupaet-drugim-chetyrem-infekciyam.html> [Accessed: March 16, 2020] (in Russian).
 14. Вести RU. Летальность – 35%: ковидный прогноз от ученых. Доступно на: <https://www.vesti.ru/article/2594895> [Дата обращения: 31.07.2021] / Vesti RU. [Lethality – 35%: COVID forecast from scientists]. Available at: <https://www.vesti.ru/article/2594895> [Accessed: July 31, 2021] (in Russian).
 15. CSSEGISandData. COVID-19 data repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Available at: <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19> [Accessed: November 29, 2021].
 16. РИА Новости. Летальность от COVID-19 в Москве на начало июля составила почти 4%. Доступно на: <https://ria.ru/20210713/kovid-1741109284.html> [Дата обращения 13.07.2021] / RIA Novosti. [Mortality from COVID-19 in Moscow at the beginning of July was almost 4%]. Available at: <https://ria.ru/20210713/kovid-1741109284.html> [Accessed: July 13, 2021] (in Russian).
 17. Стопкоронавирус.РФ. Оперативные данные. Доступно на: <https://стопкоронавирус.рф/> [Дата обращения: 20.01.2022]. / Stopcoronavirus.RF. [Real-time data]. Available at: <https://стопкоронавирус.рф/> [Accessed: January 20, 2022] (in Russian).
 18. Liu Y., Gayle A.A., Wilder-Smith A., Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J. Travel Med.* 2020; 27 (2): taaa021. DOI: 10.1093/jtm/taaa021.
 19. PCR News. Омикрон в России и в мире: эпидемиология, диагностика и особенности клинического течения. Доступно на: <https://pcr.news/webinars/Omicron/> [Дата обращения: 01.01.22] / PCR News. [Omicron in Russia and the world: epidemiology, diagnostics and course features]. Available at: <https://pcr.news/webinars/Omicron/> [Accessed: January 01, 2022] (in Russian).
 20. Sallahi N., Park H., El Mellouhi F. et al. Using unstated cases to correct for COVID-19 pandemic outbreak and its impact on easing the intervention for qatar. *Biology (Basel)*. 2021; 10 (6): 463. DOI: 10.3390/biology10060463.
 21. Криворотько О.И., Кабанихин С.И., Зятков Н.Ю. и др. Математическое моделирование и прогнозирование COVID-19 в Москве и Новосибирской области. *Сибирский журнал вычислительной математики*. 2020; 23 (4): 395–414. DOI: 10.15372/SJNM20200404. / Krivorot'ko O.I., Kabanihin S.I., Zyat'kov N.Yu. et al. [Mathematical modeling and forecasting of COVID-19 in Moscow and the Novosibirsk region]. *Sibirskiy zhurnal vychislitel'noy matematiki*. 2020; 23 (4): 395–414. DOI: 10.15372/SJNM20200404 (in Russian).
 22. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., ред. Эволюция пандемии COVID-19. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр; 2021. Доступно на: https://bmoc-spb.ru/wp-content/uploads/2021/03/covid_19_ii.pdf?ysclid=15uobztr1w97956710 / Beljakov N.A., Bagnenko S.F., eds. [The evolution of the COVID-19 pandemic]. St. Petersburg: Baltic Medical Education Center; 2021. Available at: https://bmoc-spb.ru/wp-content/uploads/2021/03/covid_19_ii.pdf?ysclid=15uobztr1w97956710 (in Russian).
 23. van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H. et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (16): 1564–1567. DOI: 10.1056/NEJM2004973.
 24. Lesur O., Bernard A., Arsalane K. et al. Clara cell protein (CC-16) induces a phospholipase A2-mediated inhibition of fibroblast migration in vitro. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (1): 290–297. DOI: 10.1164/ajrcm.152.1.7541278.
 25. Matrosovich M.N., Matrosovich T.Y., Gray T. et al. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101 (13): 4620–4624. DOI: 10.1073/pnas.0308001101.
 26. 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.
 27. Paules C., Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 2017; 390 (10095): 697–708. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30129-0.
 28. Subbarao K., Mahanty S. Respiratory virus infections: understanding COVID-19. *Immunity*. 2020; 52 (6): 905–909. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.05.004.
 29. Larenas-Linnemann D., Rodríguez-Pérez N., Arias-Cruz A. et al. Enhancing innate immunity against virus in times of COVID-19: Trying to untangle facts from fictions. *World Allergy Organ. J.* 2020; 13 (11): 100476. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100476.
 30. Moore J.B., June C.N. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020; 368 (6490): 473–474. DOI: 10.1126/science.abb8925.
 31. Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q. et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann. Intern. Med.* 2020; 172 (9): 577–582. DOI: 10.7326/M20-0504.
 32. Chen J., Subbarao K. The immunobiology of SARS. *Annu. Rev. Immunol.* 2007; 25: 443–472. DOI: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141706.
 33. Vardhana S.A., Wolchok J.D. The many faces of the anti-COVID immune response. *J. Exp. Med.* 2020; 217 (6): e20200678. DOI: 10.1084/jem.20200678.
 34. Kostinov M.P., Akhmatova N.K., Khromova E.A. et al. The impact of adjuvanted and non-adjuvanted influenza vaccines on the innate and adaptive immunity effectors. In: Saxena S.K, ed. *Influenza – Therapeutics and Challenges*. IntechOpen; 2018: 83–109. DOI: 10.5772/intechopen.77006.
 35. Blank C.U., Haining W.N., Held W. et al. Defining “T cell exhaustion”. *Nat. Rev. Immunol.* 2019; 19 (11): 665–674. DOI: 10.1038/s41577-019-0221-9.
 36. Sant A.J., McMichael A. Revealing the role of CD4(+) T cells in viral immunity. *J. Exp. Med.* 2012; 209 (8): 1391–1395. DOI: 10.1084/jem.20121517.
 37. Gandhi R.T., Lynch J.B., Del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (18): 1757–1766. DOI: 10.1056/NEJMcp2009249.
 38. Gerayeli F.V., Milne S., Cheung C. et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *EClinical Medicine*. 2021; 33: 100789. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100789.
 39. Matsumoto K., Inoue H. Viral infections in asthma and COPD. *Respir. Investig.* 2014; 52 (2): 92–100. DOI: 10.1016/j.resinv.2013.08.005.
 40. Higashimoto Y., Elliott W.M., Behzad A.R. et al. Inflammatory mediator mRNA expression by adenovirus E1A-transfected bronchial epithelial cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (2): 200–207. DOI: 10.1164/rccm.2111032.
 41. Stolz D., Papakonstantinou E., Grize L. et al. Time-course of upper respiratory tract viral infection and COPD exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (4): 1900407. DOI: 10.1183/13993003.00407-2019.
 42. Linden D., Guo-Parke H., Coyle P.V. et al. Respiratory viral infection: a potential “missing link” in the pathogenesis of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2019; 28 (151): 180063. DOI: 10.1183/16000617.0063-2018.
 43. Министерство здравоохранения РФ. Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации. 2018. Доступно на: <https://diseases.medelement.com/disease/хроническая-обструктивная-болезнь-легких-кр-рф-2018/16551?ysclid=15uquyrls683889791> / Ministry of Health of the Russian Federation. [Chronic obstructive pulmonary disease: clinical guidelines]. 2018. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/chronic-obstructive-lung-disease-cr-rf-2018/16551?ysclid=15uquyrls683889791> (in Russian).
 44. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (4): 269–280. DOI: 10.1056/NEJM200007273430407.

45. Soler-Cataluña J.J., Martínez-García M.A., Román Sánchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60 (11): 925–931. DOI: 10.1136/thx.2005.040527.
46. Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (4): 347–365. DOI: 10.1164/rccm.201204-0596PP.
47. Zwaans W.A., Mallia P, van Winden M.E., Rohde G.G. The relevance of respiratory viral infections in the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease – a systematic review. *J. Clin. Virol.* 2014; 61 (2): 181–188. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.06.025.
48. Celli B.R., Fabbri L.M., Aaron S.D. et al. An Updated definition and severity classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: The Rome proposal. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 204 (11): 1251–1258. DOI: 10.1164/rccm.202108-1819PP.
49. 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.
50. Mohan A., Chandra S., Agarwal D. et al. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: a systematic review. *Respirology*. 2010; 15 (3): 536–542. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01722.x.
51. Cameron R.J., de Wit D., Welsh T.N. et al. Virus infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring ventilation. *Int. Care Med.* 2006; 32 (7): 1022–1029. DOI: 10.1007/s00134-006-0202-x.
52. Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M. et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: A rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15 (5): e0233147. DOI: 10.1371/journal.pone.0233147.
53. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease GOLD. 2021 Report. Доступно на https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMv.pdf

Поступила 07.02.22

Принята к печати 20.06.22

Received: February 07, 2022

Accepted for publication: June 20, 2022

Информация об авторах / Author Information

Зарянова Елена Алексеевна – к. м. н., старший научный сотрудник отдела клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: pulmofin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-1497>)

Елена А. Зарянова, Candidate of Medicine, senior researcher of the Clinical Research Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: pulmofin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-1497>)

Осипова Галина Леонидовна – д. м. н., профессор образовательного центра, заведующая отделом клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: pulmofin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0284-7438>)

Galina L. Osipova, Doctor of Medicine, Professor of the Educational Center, Head of the Clinical Research Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: pulmofin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0284-7438>)

Осипова Вероника Вячеславовна – к. м. н., старший научный сотрудник отдела клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (916) 815-03-09; e-mail: pulmofin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4894-0918>)

Veronika V. Osipova, Candidate of Medicine, senior researcher of the Clinical Research Department, Federal State Budgetary Institution «Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation»; tel.: (916) 815-03-09; e-mail: pulmofin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4894-0918>)

Участие авторов

Зарянова Е.А. – разработка концепции статьи и ее подготовка, сбор, обработка данных, анализ материала, написание текста, редактирование текста

Осипова Г.Л. – сбор и анализ материала, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи

Осипова В.В. – редактирование текста

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

Authors Contribution

Zaryanova E.A. – development of the concept of the article and its preparation, collection and processing of the data, analysis of the material, writing the text, text editing

Osipova G.L. – collection and analysis of the material, text editing, approval of the final version of the article

Osipova V.V. – text 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 accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Интерстициальный фиброз, связанный с курением: наблюдение из практики

М.В.Самсонова^{1,2} ✉, К.Ю.Михайличенко¹, А.Л.Черняев^{1,3,4}, А.В.Черняк¹, Н.А.Карчевская⁵

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина Департамента здравоохранения города Москвы»: 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86

³ «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»: 117418, Москва, ул. Цюрипы, 3

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»: 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., 3

Резюме

Интерстициальный фиброз (ИФ), связанный с курением (СК), — относительно недавно описанное заболевание, которое довольно часто выявляется у лиц, длительно курящих сигареты. **Целью** данной работы являлось ознакомление читателей с малоизвестным вариантом ИФ. Представлено клиническое наблюдение за курящим пациентом с наличием в анамнезе длительного стажа курения, плоско-клеточного рака гортани и рака легкого, у которого отмечались жалобы на непродуктивный кашель, першение в горле, осиплость голоса, затруднение носового дыхания, одышку при физической нагрузке. Обструктивные нарушения, гиперинфляция легких, выраженное снижение диффузионной способности легкого отражали выявленные по данным компьютерной томографии высокого разрешения признаки выраженной эмфиземы в сочетании с фиброзными изменениями. Рентгенологическая картина и характерные гистологические изменения позволили диагностировать ИФ СК. **Заключение.** Диагностика заболевания должна быть основана на рентгенологической картине (компьютерно-томографических признаках), характерных гистологических признаках и данных функционального исследования. Прогноз течения заболевания относительно благоприятный.

Ключевые слова: интерстициальный фиброз, эмфизема, курение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской организации. От пациента получено добровольное информированное согласие на публикацию клинического наблюдения, результатов обследования и лечения.

Для цитирования: Самсонова М.В., Михайличенко К.Ю., Черняев А.Л., Черняк А.В., Карчевская Н.А. Интерстициальный фиброз, связанный с курением: наблюдение из практики. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 626–630. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-626-630

Smoke-related interstitial fibrosis – a case report

Maria V. Samsonova^{1,2} ✉, Kirill Yu. Mikhailichenko¹, Andrey L. Cherniaev^{1,3,4}, Alexander V. Chernyak¹, Natalia A. Karchevskaya⁵

¹ Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

² A.S.Loginov Moscow State Clinical and Research Center, Moscow Healthcare Department: Shosse Entuziastov 86, Moscow, 111123, Russia

³ Federal State Budgetary Institution «A.P.Avtyn Research Institute of Human Morphology»: ul. Tsyurupy 3, Moscow, 117418, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

⁵ N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department: Bolshaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090, Russia

Abstract

Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF) is a recently described disease which is common finding in a long-term cigarette smokers. **Aim.** To acquaint readers with relatively unknown interstitial disease. We describe a case of a smoking patient with a long smoking history and squamous cell carcinomas of the larynx and lung who complained of an unproductive cough, sore throat, hoarseness, difficulty in nasal breathing, and shortness of breath during exercise. Obstructive disorders, lung hyperinflation, and a severe decrease in diffusion capacity reflected the signs of severe emphysema in combination with fibrotic changes found by high resolution computed tomography (CT). X-ray picture and characteristic histological changes made it possible to diagnose SRIF. **Conclusion.** Diagnostics of the disease should be based on CT-signs, histologic picture and functional data. The prognosis is relatively favorable.

Key words: interstitial fibrosis, emphysema, smoking.

Conflict of Interest. There is no conflict of interest.

Funding. There was no financial support for the study.

Ethical expertise. This study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association. Voluntary informed consent was obtained from patient S. for the publication of the clinical observation, the results of the examination and treatment.

For citation: Samsonova M.V., Mikhailichenko K.Yu., Cherniaev A.L., Chernyak A.V., Karchevskaya N.A. Smoke-related interstitial fibrosis – a case report. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 626–630 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-626-630

Болезни легких, связанные с курением, охватывают целый спектр нозологических форм, включая хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), рак легкого (РЛ), а также ряд заболеваний, при которых развивается преимущественно интерстициальное поражение легких. У значительной части пациентов может встречаться сочетание нескольких заболеваний. В клинической практике важно не только диагностировать заболевание, но также оценить его клиническую значимость и прогноз для пациента [1].

Интерстициальный фиброз (ИФ), связанный с курением (СК), – заболевание, описанное относительно недавно, довольно часто выявляется у лиц, длительно курящих сигареты. Несмотря на то, что рентгенологические проявления болезни могут быть выраженными, клинические симптомы – часто стерты; прогноз течения заболевания благоприятный [2]. В связи с этим крайне важно дифференцировать ИФ СК от других фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких, особенно обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) и фиброзного варианта неспецифической

интерстициальной пневмонии, с которыми описываемое заболевание может иметь сходные черты.

Целью данной работы являлось ознакомление читателей с малоизвестным вариантом ИФ.

Приводим клиническое наблюдение за пациентом с ИФ СК.

Клиническое наблюдение

Пациент 67 лет поступил в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» с жалобами на усиление непродуктивного кашля, першение в горле, осиплость голоса, затруднение носового дыхания, одышку при физической нагрузке.

В анамнезе у пациента – длительный стаж курения – 50 пачко-лет. В 2019 г. перенес бессимптомно COVID-19; 10.08.21 и 31.08.21 вакцинирован комбинированной векторной вакциной Гам-КОВИД-Вак. В 2015 г. вакцинирован поливалентной пневмококковой вакциной Пневмо-23, проходил ежегодную вакцинацию против гриппа. По результатам

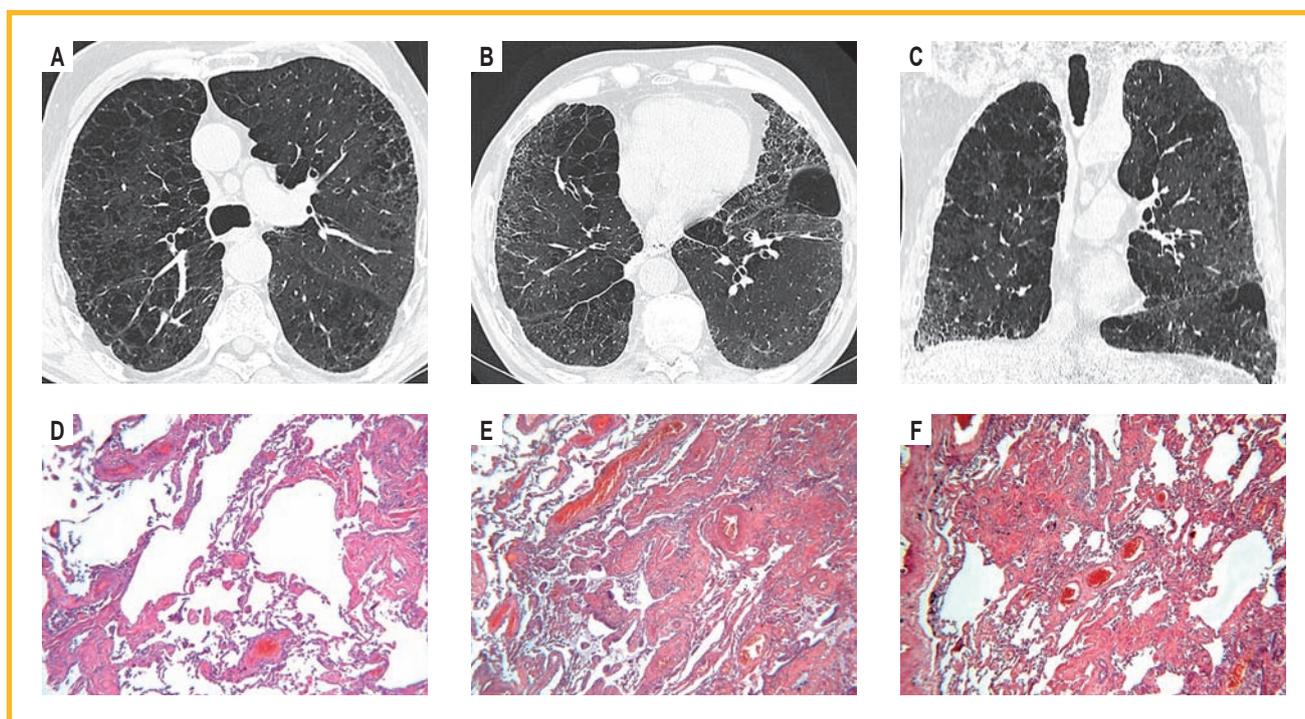


Рисунок. Данные компьютерной томографии высокого разрешения (A, B, C) и гистологического исследования (D, E, F; окраска гематоксилином и эозином): A – эмфизема в верхних долях легких; B – ретикулярные изменения интерстиция в сочетании с эмфиземой в нижних долях легких; C – реконструкция в коронарной плоскости; D – эмфизематозное расширение альвеолярных ходов с коллагенизированным фиброзом межальвеолярных перегородок; E, F – перибронхиолярный бесклеточный плотный коллагенизированный фиброз

Figure. High-resolution computed tomography findings and histological changes: A, B, C – high-resolution computed tomography findings of the chest organs; D, E, F – histological examination (staining with hematoxylin and eosin): A, emphysema in the upper lobes of the lungs; B, reticular changes in the interstitium in combination with emphysema in the lower lobes of the lungs; C, reconstruction in the coronal plane; D, emphysematous expansion of the alveolar ducts with collagenized fibrosis of the interalveolar septa; E, F, peribronchiolar acellular dense collagenous fibrosis

исследования функции внешнего дыхания (ФВД) выявлены нарушения по смешанному типу. Пациент регулярно получал ингаляционную терапию (Релвар (22 / 92 мг) и Спирива (2,5 мг 2 раза в сутки)), а также небулайзерную терапию при ухудшении дыхания.

В 2017 г. у пациента был диагностирован рак гортани. 06.07.17 проведено оперативное удаление опухоли. Гистологически верифицирован плоскоклеточный рак. Впоследствии пациент получал химиотерапию, которая была закончена 06.10.17. В 2018 г. выявлено объемное образование в нижней доле правого легкого. 03.04.18 проведена лобэктомия с билатеральной лимфодиссекцией. По результатам гистологического исследования выявлен плоскоклеточный РЛ. В ноябре 2019 г. выполнено лазерное удаление доброкачественной опухоли голосовой связки. 08.09.21 при компьютерной томографии (КТ) легких в кортикальных отделах легких выявлены ретикулярные изменения с сотовой перестройкой, воздушные полости, тракционные бронхоэктазы (см. рисунок).

При поступлении в стационар состояние пациента удовлетворительное. Грудная клетка эмфизематозная. Перкуторно выслушивается коробочный звук над легкими. При аускультации — дыхание ослаблено в нижних отделах, выдох удлинен, выслушиваются сухие хрипы в обоих легких, единичные двусторонние крепитирующие хрипы — в нижних отделах легких. Частота дыхания — 16 в минуту, насыщение (сатурация) гемоглобина капиллярной крови кислородом — 95–96 %, артериальное давление — 125 / 80 мм рт. ст., пульс — 56 в минуту.

При исследовании ФВД (15.09.21) выявлены obstructивные нарушения среднетяжелой степени:

- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) — 59 %_{долж.};
- соотношение $ОФВ_1$ и форсированной жизненной емкости легких — 52 %;
- жизненная емкость легких — 84 %_{долж.} (в пределах нормы);
- снижение скорости форсированного выдоха;
- увеличение сопротивления дыхательных путей;
- гиперинфляция легких (увеличение внутригрудного объема до 136 %_{долж.} и его доли в структуре общей емкости легких (ОЕЛ) — до 71 %;
- снижение инспираторной емкости легких до 62 %_{долж.} и ее доли в структуре ОЕЛ — до 29 %;
- снижение диффузионной способности по монооксиду углерода (DL_{CO}) тяжелой степени (29 %_{долж.});
- соотношение DL_{CO} и альвеолярного объема — 37 %_{долж.}.

Систолическое давление в легочной артерии по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) от 23.09.21 составило 36 мм рт. ст.

На основании жалоб пациента, клинического исследования, исследования ФВД и ЭхоКГ сформулирован *клинический диагноз*.

Основное сочетанное заболевание. J44.8 (ХОБЛ), тяжелое течение, вне обострения. J84.1 (Интерстициальный легочный фиброз).

Сопутствующие заболевания. Микрохирургическая резекция по поводу плоскоклеточного рака гортани (06.07.17) с последующей лучевой терапией. Правосторонняя нижняя лобэктомия с билатеральной лимфодиссекцией по поводу плоскоклеточного РЛ (03.04.18).

С целью оценки интерстициальных изменений по периферии РЛ в 2021 г. проведен пересмотр гистологических препаратов операционного материала, полученного при лобэктомии (2018) по поводу периферического РЛ. При гистологическом исследовании во всех исследуемых фрагментах легкого наблюдалась картина инвазивного плоскоклеточного РЛ в сочетании с плоскоклеточной метаплазией

эпителия терминальных бронхиол и множественными фокусами плоскоклеточного РЛ *in situ*. В других кусочках легких по периферии РЛ — перибронхиолярные очаги фиброза, представленного плотной коллагенизированной соединительной тканью, межальвеолярные перегородки утолщены за счет фиброза. В участках фиброза — бронхо- и бронхолюэктазы, расширение альвеолярных ходов с обмелением части альвеол (см. рисунок).

Заключение. Плоскоклеточный РЛ. ИФ легких. Гистологическая картина соответствует ИФ СК.

Обсуждение

Термин «интерстициальный фиброз, связанный с курением» впервые предложен *A.L.Katzenstein* (2010) по результатам анализа операционного материала лобэктомий, выполненных пациентам ($n = 23$) по поводу РЛ [2]. При этом у 9 (45 %) курящих пациентов выявлены признаки выраженного ИФ при отсутствии каких-либо клинических проявлений интерстициального заболевания легких. Гистологическая картина при этом не соответствовала ранее известным вариантам интерстициальных пневмоний.

На наличие у курящих лиц патологии, при которой имеет место сочетание фиброза в нижних долях легких с эмфиземой в верхних отделах, указывалось ранее [3–5]. Так, *S.A.Yousem* (2006) сообщалось о случаях респираторного бронхолита в сочетании с фиброзом у пациентов ($n = 9$), у которых выполнена биопсия в связи с жалобами на одышку и кашель [3].

ИФ СК сходен с «комбинированной эмфиземой с фиброзом», описанным *Y.Kawabata et al.* (2006) у 99 (17,3 %) из 572 курящих пациентов, которым была выполнена лобэктомия по поводу РЛ [4]. Отличия изменений, выявленных *A.L.Katzenstein et al.* (2010), по сравнению с исследованиями *S.A.Yousem* (2006) и *Y.Kawabata et al.* (2006) отчасти связаны с большим объемом исследованного материала [2–4].

По данным *A.L.Katzenstein* (2013), при ИФ СК интерстициальные изменения в легких характеризуются выраженным утолщением альвеолярных перегородок за счет фиброза, состоящего из плотных коллагеновых пучков гиалиноподобного вида, в части наблюдений — с наличием гиперплазированных мышечных волокон. Такой вариант ИФ наиболее выражен в субплевральных и центрилобулярных зонах, хотя может иметь любую локализацию. Важно отметить, что коллагеновый фиброз тесно связан с эмфиземой и респираторным бронхолитом. Часто можно наблюдать преобладание перибронхиолярных изменений, иногда обнаруживаются участки фиброза звездчатой формы, напоминающие таковые при лангерганскоклеточном гистиоцитозе. Интерстициальное воспаление не выражено. У большинства пациентов симптомы интерстициального поражения отсутствуют или минимальны, процесс прогрессирует медленно, хотя период наблюдения за пациентами был непродолжительным [6].

Хорошо известны исследования, описывающие сочетание эмфиземы и ОИП [7–9]. В этих наблюдениях рентгенологические признаки эмфиземы отмечены в верхних долях легких, тогда как признаки ОИП

преобладали в нижних отделах. При этом отсутствует сочетание эмфиземы и фиброза в одних и тех же участках, что характерно для ИФ СК.

В исследовании *K.J. Chae et al.* (2016) предложена методика дифференциальной диагностики ИФ СК и ОИП с эмфиземой при помощи количественного и качественного анализа КТ-изображений. В исследование включились пациенты ($n = 65$), у которых проведена биопсия легкого при подозрении на ОИП при проведении КТ высокого разрешения (КТВР). После рентгеноморфологических сопоставлений эти пациенты были распределены на 3 группы:

- ОИП без эмфиземы ($n = 30$);
- ОИП с эмфиземой ($n = 26$);
- ИФ СК ($n = 9$).

Распространенность эмфиземы в легких оценивалась полуколичественным методом, а наличие фиброзных изменений — качественным и полуколичественным методами. При этом оценивались 6 признаков фиброза:

- асимметрия поражения;
- субплевральная локализация;
- наличие эмфиземы в зоне сотовых изменений;
- отсутствие «матового стекла» / ретикулярных изменений в зонах сотовых изменений;
- неоднородность и отсутствие сот в верхних долях.

В среднем по группам при ИФ СК имели место > 3 из 6 признаков фиброзных изменений, а при ОИП с эмфиземой — только 2. Кроме того, при одинаковой выраженности фиброза у пациентов с ИФ СК степень выраженности эмфиземы была более высокой, чем у больных ОИП с эмфиземой. У пациентов с ИФ СК 5-летняя выживаемость составила 85,7 %, в то время как у больных ОИП с эмфиземой — только 40,7 %.

На основании проведенного анализа *K.J. Chae et al.* предложена формула вероятностной дифференциальной диагностики ИФ СК и ОИП с эмфиземой [10]. При оценке КТВР-изменений в легких с помощью этой формулы рентгенологическая картина соответствовала ИФ СК.

По данным исследований *E. De Freitas Gonzalez* (2018) и *M.R. Wick* (2018) у пациентов с ИФ СК описаны выявленные при КТВР рентгенологические изменения в виде умеренно выраженного уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», ретикулярных изменений интерстиция и толстостенных кист без тракционных бронхоэктазов и / или нарушений легочной архитектоники [11, 12]. При проведении спирометрии с исследованием DL_{CO} у пациентов ($n = 30$; средний возраст — 69 лет; 20 % — курильщики, 80 % — экс-курильщики) выявлены obstructive нарушения ($n = 11$) и снижение DL_{CO} ($n = 26$) — легкой ($n = 9$), средней ($n = 13$) и высокой ($n = 4$) степени выраженности.

У представленного в клиническом наблюдении пациента отмечено генерализованное снижение скорости форсированного выдоха, гиперинфляция и снижение DL_{CO} тяжелой степени. Кроме того, у пациента выявлено повышение среднего давления в легочной артерии до 36 мм рт. ст. Это согласуется с результатами исследования *K. El-Kersh* (2013), по данным

которого продемонстрировано, что ИФ СК может сопровождаться развитием легочной гипертензии [13].

Большинство публикаций, описывающих ИФ СК, основаны на данных гистологических исследований операционного материала, в которых ИФ СК оказался случайной находкой. Однако в работе *L. Meira et al.* (2016) описаны 3 случая ИФ СК, подтвержденного при гистологической оценке криобиопсии легкого [14].

В описанном наблюдении у продолжающего курить пациента с наличием в анамнезе длительного стажа курения, плоскоклеточного рака гортани и РЛ отмечены жалобы на непродуктивный кашель, першение в горле, осиплость голоса, затруднение носового дыхания, одышку при физической нагрузке. Обструктивные нарушения, гиперинфляция легких, выраженное снижение DL_{CO} отражали выявленные при КТВР признаки выраженной эмфиземы в сочетании с фиброзными изменениями. По результатам рентгенографии и при наличии характерных гистологических изменений диагностирован ИФ СК.

Заключение

ИФ СК является нередким заболеванием, развивающимся у лиц с длительным стажем курения сигарет, характеризуется зачастую невыраженными клиническими симптомами. Диагностика заболевания должна быть основана на данных ФВД, рентгенографии при наличии характерных гистологических признаков, которые могут быть верифицированы в материале как хирургической биопсии, так и криобиопсии легкого. Прогноз течения заболевания относительно благоприятный. Публикации, посвященные ИФ СК, пока немногочисленны, однако с этой патологией, вероятно, будут сталкиваться все чаще в связи с широким использованием рентгенологического скрининга.

ИФ СК необходимо отличать от ОИП с эмфиземой и других интерстициальных заболеваний, в т. ч. болезней, связанных с курением, — респираторного бронхолита и интерстициальной болезнью легких.

Литература / References

1. Konopka K.E., Myers J.L. A Review of smoking-related interstitial fibrosis, respiratory bronchiolitis, and desquamative interstitial pneumonia: overlapping histology and confusing terminology. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2018; 142 (10): 1177–1181. DOI: 10.5858/arpa.2018-0240-RA.
2. Katzenstein A.L., Mukhopadhyay S., Zanardi C., Dexter E. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens. *Hum. Pathol.* 2010; 41 (3): 316–325. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.09.003.
3. Yousem S.A. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease with fibrosis is a lesion distinct from fibrotic nonspecific interstitial pneumonia: a proposal. *Mod. Pathol.* 2006; 19 (11): 1474–1479. DOI: 10.1038/modpathol.3800671.
4. Kawabata Y., Hoshi E., Murai K. et al. Smoking-related changes in the background lung of specimens resected for lung cancer: a semiquantitative study with correlation to postoperative course. *Histopathology.* 2008; 53 (6): 707–714. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03183.x.
5. Attili A.K., Kazerooni E.A., Gross B.H. et al. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical pathologic correlation radiographics. 2008; 28 (5): 1383–1398. DOI: 10.1148/rg.285075223.

6. Katzenstein A.L.A. Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF): pathologic findings and distinction from other chronic fibrosing lung diseases. *J. Clin. Pathol.* 2013; 66 (10): 882–887. DOI: 10.1136/jclinpath-2012-201338.
7. Cottin V., Nunes H., Brillet P.Y. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognized entity. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (4): 586–593. DOI: 10.1183/09031936.05.00021005.
8. Grubstein A., Bendayan D., Schactman I. et al. Concomitant upper-lobe bullous emphysema, lower-lobe interstitial fibrosis and pulmonary hypertension in heavy smokers: report of eight cases and review of the literature. *Respir. Med.* 2005; 99 (8): 948–954. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.12.010.
9. Jankowich M., Polsky M., Klein M., Rounds S. Heterogeneity in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respiration.* 2008; 75 (4): 411–417. DOI: 10.1159/000107048.
10. Chae K.J., Jin G.Y., Jung H.N. et al. Differentiating smoking-related interstitial fibrosis (SRIF) from usual interstitial pneumonia (UIP) with emphysema using CT features based on pathologically proven cases. *PLoS One.* 2016; 11 (9): e0162231. DOI: 10.1371/journal.pone.0162231.
11. De Freitas Gonzalez E., Alcázar J.V., Cabrera R.A. et al. Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF): A new entity? *Eur. Respir. J.* 2018. 52 (Suppl. 62): PA3031. DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA3031.
12. Wick M.R. Pathologic features of smoking-related lung diseases, with emphasis on smoking-related interstitial fibrosis and a consideration of differential diagnoses. *Semin. Diagn. Pathol.* 2018; 35 (5): 315–323. DOI: 10.1053/j.semmp.2018.08.002.
13. El-Kersh K., Perez R.L., Smith J.S., Fraig M. Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF) and pulmonary hypertension. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013: bcr2013008970. DOI: 10.1136/bcr-2013-008970.
14. Meira L., Boaventura R., Melo N. et al. Smoking Related Interstitial Fibrosis (SRIF) – a new entity. In: 8th International WASOG Conference on Diffuse Parenchymal Lung Diseases. Poland, Gdansk; 2016. DOI: 10.13140/RG.2.1.4323.0320.

Поступила: 04.02.22

Принята к печати: 20.06.22

Received: February 04, 2022

Accepted for publication: June 20, 2022

Информация об авторах / Author Information

Самсонова Мария Викторовна — д. м. н., заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Мария В. Самсонова, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Pathological Anatomy and Immunology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Senior Researcher, Laboratory of Pathomorphology, A.S.Loginov Moscow State Clinical and Research Center, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Михайличенко Кирилл Юрьевич — научный сотрудник лаборатории патологической анатомии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: kirt.mih@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9795-7022>)

Kirill Yu. Mikhajlichenko, Researcher, Pathology Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: kirt.mih@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9795-7022>)

Черняев Андрей Львович — д. м. н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского», профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета Федерального

государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0158-7056>)

Andrey L. Cherniaev, Doctor of Medicine, Head of the Department of Fundamental Pulmonology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”, Professor, Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0158-7056>)

Черняк Александр Владимирович — к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (465) 465-58-59; e-mail: achi2000@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000220015504>)

Aleksandr V. Chernyak, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (465) 465-58-59; e-mail: achi2000@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000220015504>)

Карчевская Наталья Анатольевна — врач-пульмонолог торакального хирургического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 620-12-85; e-mail: karchevskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8368-1056>)

Natal'ya A. Karchevskaya, Pulmonologist, Thoracic Surgical Department, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 620-12-85; e-mail: karchevskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8368-1056>)

Участие авторов

Самсонова М.В. — идея и концепция публикации

Черняев А.Л. — написание текста, научное редактирование материала

Михайличенко К.Ю. — подготовка иллюстраций

Черняк А.В. — написание текста

Карчевская Н.А. — сбор материала

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

Samsonova M.V. — idea and concept of the work

Cherniaev A.L. — writing the text, scientific editing

Mikhajlichenko K.Ju. — preparation of illustration

Cherniak A.V. — writing the text

Karchevskaya N.A. — compilation

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, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Метод зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике идиопатических интерстициальных пневмоний

И.С.Маменко¹ ✉, И.В.Васильев¹, И.А.Табанакова¹, И.В.Викулова¹, Н.Р.Асекова¹, А.Д.Ушков¹, Т.А.Новицкая^{1,2}, П.К.Яблонский^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

Резюме

Диагностика идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП) остается одним из сложных вопросов пульмонологии. В статье продемонстрированы возможности метода конфокальной лазерной эндомикроскопии (КЛЭМ) в диагностике различных форм ИИП, приведены сопоставления с данными компьютерной томографии и гистологической картины. Полученные данные свидетельствуют о том, что большинство ИИП сложно различить между собой при помощи КЛЭМ. Из специфических признаков можно отметить наличие большого количества альвеолярных клеток при КЛЭМ у некурящей пациентки с десквамативной интерстициальной пневмонией, что не характерно для других ИИП у некурящих больных. Также КЛЭМ может быть использована при дифференциальной диагностике ИИП с другими, в частности, злокачественными заболеваниями.

Ключевые слова: конфокальная лазерная эндомикроскопия, идиопатические интерстициальные пневмонии, идиопатический легочный фиброз, неспецифическая интерстициальная пневмония, криптогенная организующаяся пневмония, десквамативная интерстициальная пневмония, респираторный бронхит.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Маменко И.С., Васильев И.В., Табанакова И.А., Викулова И.В., Асекова Н.Р., Ушков А.Д., Новицкая Т.А., Яблонский П.К. Метод зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике идиопатических интерстициальных пневмоний. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 631–640. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-631-640

The method of probe-based confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of idiopathic interstitial pneumonias

Igor S. Mamenko¹ ✉, Igor V. Vasilev¹, Irina A. Tabanakova¹, Irina V. Vikulova¹, Nurzhan R. Asekova¹, Alexey D. Ushkov¹, Tatiana A. Novickaya^{1,2}, Piotr K. Yablonskii^{1,2}

¹ Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: Ligovsky pr. 2 – 4, Saint-Petersburg, 191036, Russia

² Saint-Petersburg Federal State University, Ministry of Education and Sciences of Russian Federation: Universitetskaya naberezhnaya 7/9, Saint-Petersburg, 199034, Russia

Abstract

The diagnosis of idiopathic interstitial pneumonia (IIP) remains one of the most challenging issues in pulmonology. The article demonstrates the capabilities of the method of probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) in diagnosing various forms of IIPs and provides comparisons with CT and the histological picture. According to the data obtained, it is difficult to distinguish most IIPs from each other using pCLE. Among the specific signs, a large number of alveolar cells in pCLE in a nonsmoking patient with desquamative interstitial pneumonia is not typical for other IIP in nonsmokers. Also, pCLE can be used to differentiate between IIP and other conditions, in particular, malignant lesions.

Key words: confocal laser endomicroscopy; idiopathic interstitial pneumonia; idiopathic pulmonary fibrosis; non-specific interstitial pneumonia; cryptogenic organizing pneumonia; desquamative interstitial pneumonia; respiratory bronchiolitis.

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

Funding. There was no financial support.

For citation: Mamenko I.S., Vasilev I.V., Tabanakova I.A., Vikulova I.V., Asekova N.R., Ushkov A.D., Novickaya T.A., Yablonskii P.K. The method of probe-based confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of idiopathic interstitial pneumonias. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 631–640 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-631-640

Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) — гетерогенная группа неопухолевых заболеваний неизвестной этиологии, развивающихся в ре-

зультате повреждения легочной паренхимы в виде различного сочетания воспаления и фиброза интерстициального пространства, нередко распространяющихся

Таблица 1
Классификация идиопатических интерстициальных пневмоний (ERS / ATS, 2002, пересм. 2013 г.)

Table 1
Classification of idiopathic interstitial pneumonias (ERS/ATS 2002, as amended in 2013)

Основные формы		Редкие формы	Неклассифицируемые ИИП
Хронические фиброзирующие ИИП	Идиопатический легочный фиброз	Лимфоидная интерстициальная пневмония	-
	Неспецифическая интерстициальная пневмония		
Ассоциированные с табакокурением	Респираторный бронхиолит (интерстициальное заболевание легкого)	Идиопатический плевропаренхимальный фиброэластоз	
	ДИП		
Острые / подострые пневмонии	Острая интерстициальная пневмония		
	КОП		

Примечание: ERS (European Respiratory Society) – Европейское респираторное общество; ATS (American Thoracic Society) – Американское торакальное общество; ДИП – десквамативная интерстициальная пневмония; КОП – криптогенная organizing пневмония; ИИП – идиопатические интерстициальные пневмонии.

на периферические дыхательные пути и сосуды [1]. Различные формы ИИП имеют свои клинические, рентгенологические и морфологические особенности. Наибольшее распространение получила классификация ИИП Европейского респираторного (*European Respiratory Society* – ERS) / Американского торакального (*American Thoracic Society* – ATS) обществ (2002, пересм. 2013 г.) [2, 3] (табл. 1).

Дифференциальная диагностика ИИП является чрезвычайно сложной задачей и играет важную роль для выбора последующего лечения и наблюдения за пациентом [3]. Определение формы ИИП должно осуществляться в ходе консенсуса мультидисциплинарной группы специалистов, при этом ведущими диагностическими методами являются спиральная компьютерная томография (КТ) и гистологическое исследование [2, 3].

Зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия (КЛЭМ) – это прижизненный метод морфологической диагностики ткани на микроскопическом уровне, осуществляемый во время эндоскопического исследования [4]. Этот метод получает все большее распространение, в т. ч. для диагностики патологии легких [4–7].

В отечественной и зарубежной научной литературе обнаружены единичные публикации, посвященные использованию КЛЭМ в диагностике ИИП, касающиеся в основном изучения эндомикроскопической картины наиболее распространенных форм ИИП – идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и неспецифической интерстициальной пневмонии [5–7]. При этом подробного описания КЛЭМ других форм в литературе не обнаружено.

Целью данного исследования явилось представление КЛЭМ-картины при различных формах ИИП, ее сопоставление с данными КТ и гистологической картиной, а также рассмотрение возможности использования метода в диагностике.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент М. 66 лет, бывший курильщик (стаж – 30 пачколет), с 2016 г. наблюдается по поводу ИЛФ, установленного ранее по данным КТ и гистологического исследования (рис. 1А, D). На фоне гормональной терапии – без отрицательной динамики. Больному назначена бронхоскопия с исследованием смывов из бронхов на неспецифическую флору. При проведении КЛЭМ у пациента исследованы

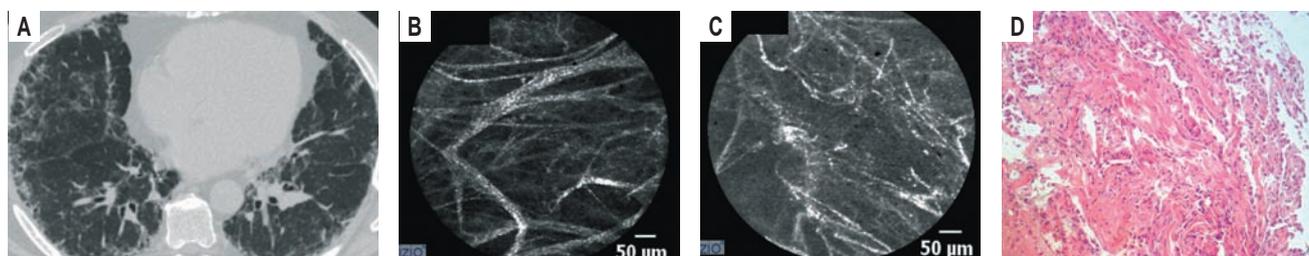


Рис. 1. Клиническое наблюдение № 1. Идиопатический легочный фиброз: А – на компьютерно-томографических сканах в кортикальных и базальных отделах легких определяются зоны ретикулярных уплотнений в сочетании с уплотнением по типу «матового стекла», на фоне которых дифференцируются бронхо- и бронхиолоэктазы; В, С – по данным конфокальной лазерной эндомикроскопии выявлены уплотнения волокон с утолщенными межальвеолярными перегородками и дезорганизации альвеолярного каркаса; D – при гистологическом исследовании отмечен очаговый фиброз (окраска гематоксилином-эозином; × 100)

Figure 1. Clinical case No.1. Idiopathic pulmonary fibrosis: A, Computed tomography scans visualize zones of reticular seals in the cortical and basal parts of the lungs in combination with “ground glass” compaction, against which bronchi- and bronchiolectases are differentiated; B, C, Confocal laser endomicroscopy revealed compaction of fibers with thickened interalveolar septa and disorganization of the alveolar frame; D, Histological examination revealed focal fibrosis (hematoxylin-eosin, × 100)

Таблица 2
Данные конфокальной лазерной эндомикроскопии у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом по сравнению с нормой

Table 2
Confocal laser endomicroscopy findings in patients with idiopathic pulmonary fibrosis compared with the reference values

Параметры	Норма [4]	Пациент № 1 (бывший курильщик)
Средний диаметр альвеол, мкм	278,0 ± 53,0	324,8 ± 70,8
Средняя толщина межальвеолярных перегородок, мкм	10,0 ± 2,7	14,0 ± 5,2
Средний диаметр альвеолярных клеток, мкм	10–30 (у курильщиков)	0
Патологические паттерны	-	Дезорганизация волокон
		Увеличение количества волокон
		Уплотнение волокон до потери легочного рисунка

14 бронхолегочных субсегментов справа. Во всех участках отмечены увеличение диаметра альвеол, утолщение межальвеолярных перегородок, дезорганизация и уплотнение волокон, вплоть до потери видимости альвеолярных структур. Клеточных элементов не обнаружено (см. рис. 1B, C) (табл. 2). Продолжены терапия и наблюдение.

Клиническое наблюдение № 2

Пациент 66 лет, активный курильщик (> 30 пачко-лет) с января 2019 г. после перенесенного острого респираторного вирусного заболевания стал отмечать эпизоды возникающей одышки. За медицинской помощью не обращался. С ноября 2019 г. начал отмечать появление одышки при

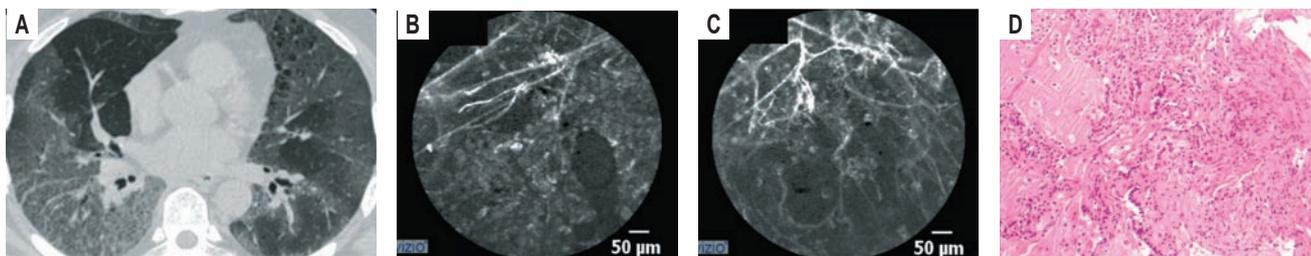


Рис. 2. Клиническое наблюдение № 2. Неспецифическая интестрициальная пневмония: А – на компьютерно-томографических сканах визуализируются диффузно распространенные в периферических и прикорневых отделах легких зоны уплотнения по типу «матового стекла» в сочетании с утолщением внутримальвеолярных перегородок; В, С – по данным конфокальной лазерной эндомикроскопии определяются уплотнение и дезорганизация эластических волокон, утолщение межальвеолярных перегородок и большое количество флуоресцирующих альвеолярных клеток; D – при гистологическом исследовании ткани легкого отмечается утолщение межальвеолярных перегородок за счет умеренного фиброза, внутримальвеолярный отек (окраска гематоксилином-эозином; × 100)

Figure 2. Clinical case No.2. Non-specific interstitial pneumonia. A, Computed tomography scans visualize diffusely distributed zones of “ground glass” compaction in combination with thickening of intralobular septa in the peripheral and hilar parts of the lungs; B, C, Confocal laser endomicroscopy revealed compaction and disorganization of elastic fibers, thickening of the interalveolar septa, and a large number of fluorescent alveolar cells; D, Histological examination of the lung tissue revealed intraalveolar edema and thickening of the interalveolar septa due to moderate fibrosis (hematoxylin-eosin, × 100)

Таблица 3
Данные конфокальной лазерной эндомикроскопии у пациента с неспецифической интерстициальной пневмонией по сравнению с нормой

Table 3
Confocal laser endomicroscopy data in a patient with non-specific interstitial pneumonia compared with the reference values

Параметры	Норма [4]	Пациент № 2 (активный курильщик)
Средний диаметр альвеол, мкм	278,0 ± 53,0	288,4 ± 53,0
Средняя толщина межальвеолярных перегородок, мкм	10,0 ± 2,7	14,2 ± 5,8
Средний диаметр альвеолярных клеток, мкм	10–30 (у курильщиков)	24,7 ± 3,7
Количество альвеолярных клеток, баллы	1–5 (в зависимости от стажа курения)	2–5
Патологические паттерны	-	Дезорганизация волокон
		Увеличение количества волокон
		Уплотнение волокон

умеренной физической нагрузке. Обратился в медицинское учреждение, где 23.12.19 выполнена мультиспиральная КТ (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК), выявлена клинко-рентгенологическая картина двусторонних изменений по типу «матового стекла», преимущественно в нижних долях (рис. 2А). В связи со схожестью КТ-картины у пациента заподозрен альвеолярный протеиноз. Больной направлен в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИФП» Минздрава России).

Принято решение выполнить бронхоскопию с КЛЭМ и трансbronхиальной биопсией легкого. При КЛЭМ осмотрены 12 бронхолегочных субсегментов справа, отмечено наличие утолщенных и уплотненных эластических волокон, частично дезорганизация альвеолярного каркаса и большое количество альвеолярных клеток (≤ 5 баллов по классификации О.В.Данилевской, 2014) и капель секрета. При осмотре не отмечено крупных флуоресцирующих альвеолярных комплексов, которые могли бы соответствовать фосфолиппротеидам, характерным для альвеолярного протеиноза (см. рис. 2В, С) (табл. 3).

По результатам гистологического исследования и клинко-рентгенологической картины установлен диагноз неспецифическая интерстициальная пневмония (см. рис. 2D).

Клиническое наблюдение № 3

Пациентка 47 лет с длительным анамнезом курения (31 пачко-год), в анамнезе – рак шейки матки T2aNxM0 G2, состоянии после дистанционной лучевой терапии области опухоли, верхних $\frac{2}{3}$ влагища и лимфатических узлов малого таза СОД 46 Гр, 2 курсов полихимиотерапии по схеме TCarb и селективной химиоэмболизации маточных артерий 120 мг цисплатина от 29.07.16. По данным флюорографии весной 2018 г. у больной выявлены изменения в легких. При выполнении КТ ОГК отмечена картина диссеминированного процесса в легких и лимфаденопатии средостения (рис. 3А). Госпитализирована для обследования и лечения.

Принято решение о выполнении бронхоскопии с КЛЭМ и трансbronхиальной биопсией. При КЛЭМ исследованы 6 бронхолегочных субсегментов, отмечены утолщение, дезорганизация и уплотнение эластических волокон, значительное увеличение среднего диаметра альвеол, наличие альвеолярного секрета и флуоресцирующих клеток ($\leq 4-5$ баллов) (см. рис. 3В, С; табл. 4). Данные гистологического исследования (пневмофиброз, лимфоидная инфильтрация) не позволили установить диагноз, в связи с этим выполнена торакоскопическая биопсия легкого, по данным которой установлен диагноз респираторный бронхит (см. рис. 3D).

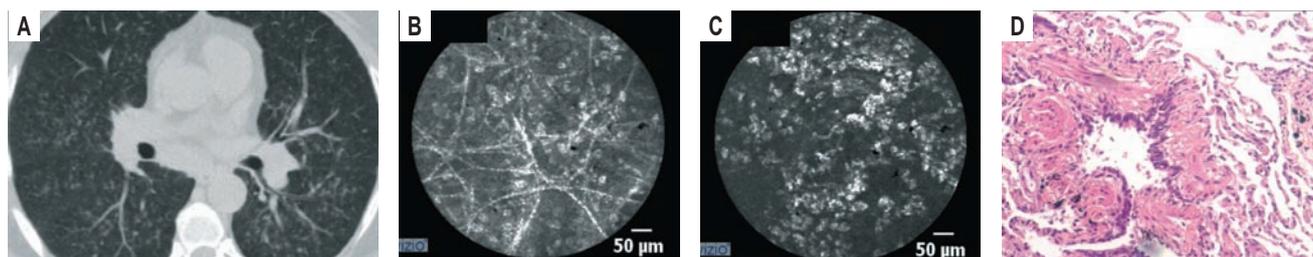


Рис. 3. Клиническое наблюдение № 3. Респираторный бронхит / интерстициальное заболевание легких: А – на компьютерно-томографических сканах визуализируются множественные центрилобулярные очаги по типу «матового стекла» и солидного типа, распространенные диффузно в обоих легких; В, С – увеличенное количество волокон с большим количеством альвеолярных клеток, занимающих практически все поле зрения, по данным конфокальной лазерной эндомикроскопии; D – при гистологическом исследовании ткани легкого отмечается гиперплазия гладкомышечных элементов бронхиолы (окраска гематоксилином-эозином, $\times 100$)

Figure 3. Clinical case No.3 Respiratory bronchiolitis/interstitial lung disease: A, Computed tomography scans visualize multiple frosted-glass and solid centrilobular foci, diffusely spread in both lungs; B, C, Confocal laser endomicroscopy revealed an increased number of fibers with a large number of alveolar cells occupying almost the entire field of view; D, A histological examination of the lung tissue revealed hyperplasia of the smooth muscle elements of bronchioles (hematoxylin-eosin, $\times 100$)

Таблица 4
Данные конфокальной лазерной эндомикроскопии у пациента с респираторным бронхитом / интерстициальным заболеванием легкого по сравнению с нормой

Table 4
Confocal laser endomicroscopy data in a patient with respiratory bronchiolitis/interstitial lung disease compared with the reference values

Параметры	Норма [4]	Пациент №3 (активный курильщик)
Средний диаметр альвеол, мкм	278,0 \pm 53,0	339,1 \pm 56,5
Средняя толщина межальвеолярных перегородок, мкм	10,0 \pm 2,7	12,6 \pm 5,3
Средний диаметр альвеолярных клеток, мкм	10–30 (у курильщиков)	25,3 \pm 5,4
Количество альвеолярных клеток, баллы	1–5 (в зависимости от стажа курения)	4–5
Патологические паттерны	–	Дезорганизация волокон
		Увеличение количества волокон
		Уплотнение волокон

Клиническое наблюдение № 4

Пациентка Л. 59 лет, некурящая, госпитализирована с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, умеренную слабость, кашель, повышение температуры тела до субфебрильных цифр к вечеру. Из анамнеза заболевания известно, что в 2014 г. на фоне острой респираторной вирусной инфекции и выраженной одышки впервые выявлены изменения в легких (по данным МСКТ). Со слов (выписки не представлены) — обследовалась в стационаре, где было высказано подозрение на интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), однако изменения расценены как фиброзные после перенесенного воспаления. С начала марта 2018 г. стала отмечать появление кашля, одышки, резкое снижение толерантности к физическим нагрузкам, повышение температуры тела однократно до 38 °С. Рекомендовано обследование и морфологическая верификация диагноза в условиях дифференциально-диагностического отделения ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИФП» Минздрава России. Из анамнеза жизни известно, что пациентка в течение 15 лет работала в свиноводческом хозяйстве, а до недавнего времени — в контакте с чистящими средствами, утюжкой.

При выполнении 09.07.18 МСКТ ОГК выявлены множественные мозаично расположенные очаги по типу «матового стекла», внутригрудная лимфаденопатия (рис. 4А). В связи с трудностями диагностики, подозрением на альвеолярный легочный протеиноз по данным МСКТ, решено выполнить бронхоскопию с КЛЭМ и трансbronхиальной биопсией легких. При выполнении КЛЭМ I–VI сегментов справа отмечены такие паттерны, как истончение эластических волокон, частичное нарушение альвеолярного каркаса с признаками фиброза, утолщение межальвеолярных перегородок и большое количество аутофлюоресцирующих клеток (средний диаметр — $25,6 \pm 3,0$ мкм) (рис. 4В, С, табл. 5). Данные гистологического исследования биоптатов легкого оказались неспецифичными — фрагменты легочной ткани с выстилкой из бронхиального эпителия, мелкоочаговый кровоизлиянием, фокусом склероза легочной ткани с большим количеством макрофагов, лимфоцитов. Принято решение выполнить диагностическую видеоторакоскопию с биопсией легкого и лимфатических узлов. По данным гистологического исследования операционного материала получена картина, соответствующая десквамативной интерстициальной пневмонии (ДИП) (см. рис. 4D).

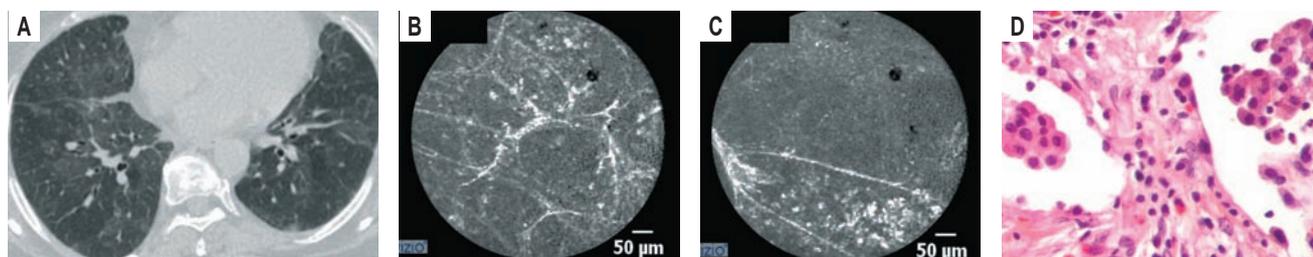


Рис. 4. Клиническое наблюдение № 4. Десквамативная интерстициальная пневмония: А — на компьютерно-томографических сканах в обоих легких определяются множественные пятнистые сливающиеся зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», диффузно распространенные как в периферических, так и перибронховаскулярных центральных отделах, нарастающие в краниокаудальном направлении; В, С — утолщение межальвеолярных перегородок и множественные флуоресцентные клетки по данным конфокальной лазерной эндомикроскопии; D — при гистологическом исследовании в ткани легкого отмечены скопления альвеолярных макрофагов с примесью альвеолоцитов II типа в альвеолах, умеренно выраженное фибропластическое утолщение межальвеолярных перегородок (окраска гематоксилином-эозином, $\times 200$)

Figure 4. Clinical case No.4. Desquamative interstitial pneumonia: A, Computed tomography scans in both lungs visualize multiple patchy confluent zones of pulmonary tissue compaction of the “ground glass” type, diffusely spread both in the peripheral and peribronchovascular central regions, growing in the craniocaudal direction; B, C, The Confocal laser endomicroscopy revealed thickened interalveolar septa and multiple fluorescent cells; D, Histological examination of the lung tissue showed accumulations of alveolar macrophages with the addition of type II alveolocytes in the alveoli, moderately pronounced fibroplastic thickening of the interalveolar septa (hematoxylin-eosin, $\times 200$)

Данные конфокальной лазерной эндомикроскопии у пациента с десквамативной интерстициальной пневмонией по сравнению с нормой

Table 5

Confocal laser endomicroscopy data in a patient with desquamative interstitial pneumonia compared with the reference values

Параметры	Норма [4]	Пациентка № 4 (некурящая)
Средний диаметр альвеол, мкм	$278,0 \pm 53,0$	$304,1 \pm 22,1$
Средняя толщина межальвеолярных перегородок, мкм	$10,0 \pm 2,7$	$13,7 \pm 1,2$
Средний диаметр альвеолярных клеток, мкм	10–30 (у курильщиков)	$25,6 \pm 3,0$
Количество альвеолярных клеток, баллы	1–5 (в зависимости от стажа курения)	2–3
Патологические паттерны	-	Дезорганизация волокон
		Увеличение количества и уплотнение волокон

Клиническое наблюдение № 5

Пациентка Г. 41 года, некурящая, с жалобами на кашель в течение дня с отхождением мокроты светло-желтого цвета. Из анамнеза известно, что в 2012 г. проходила стационарное, а затем амбулаторное лечение с диагнозом инфильтративный туберкулез IV–V сегментов слева, двустороннее обсеменение. После проведенного лечения отмечена положительная клиничко-рентгенологическая динамика. В 2014 г. снята с учета. Летом 2017 г. появились слабость, ломота в теле, повышение температуры до субфебрильных цифр, кашель с мокротой зеленого цвета. По месту жительства выполнена рентгенография, выявлены инфильтративные изменения в легких. Обратилась в противотуберкулезный диспансер по месту жительства, данных за туберкулез не получено. По данным МСКТ: во II сегменте справа определяются очаговоподобные изменения, в нижней и средней долях – участки снижения пневматизации по типу «матового стекла» (рис. 5А). Пациентка госпитализирована в стационар ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИФП» Минздрава России для обследования и верификации диагноза.

Принято решение выполнить бронхоскопию с КЛЭМ и трансбронхиальной биопсией легкого. При КЛЭМ осмотрены 4 альвеолярные области правого легкого. Отмечены

утолщение, дезорганизация и уплотнение эластических волокон без альвеолярных клеток (см. рис. 5В, С; табл. 6). По данным трансбронхиальной биопсии установлен диагноз организуемая пневмония (см. рис. 5D). Пациентке назначено лечение с последующим наблюдением у пульмонолога.

Клиническое наблюдение № 6

Пациент 69 лет с длительным анамнезом курения (≈ 60 пачко-лет), с жалобами на кашель с отхождением светлой мокроты, одышку при физической нагрузке.

Считает себя больным с начала февраля 2019 г., когда заболел остро по типу пневмонии, получал консервативную терапию с положительным клиническим эффектом. В связи с отсутствием рентгенологической динамики 18.02.19 выполнена КТ ОГК – картина верхнедолевой пневмонии, нельзя исключить новообразование (рис. 6А). Консультирован торакальным хирургом ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИФП» Минздрава России, рекомендована морфологическая верификация процесса.

Пациенту выполнена бронхоскопия с КЛЭМ и трансбронхиальной биопсией легкого. При КЛЭМ обследованы 4 альвеолярные области, отмечено большое количество аль-

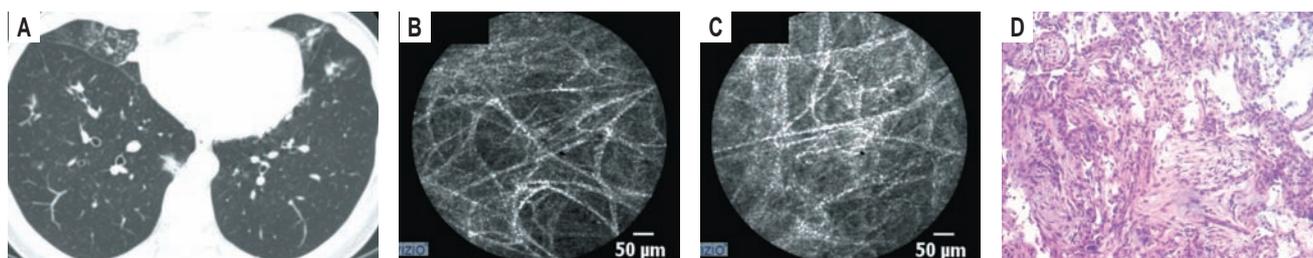


Рис. 5. Клиническое наблюдение № 5. Криптогенная организуемая пневмония: А – на компьютерно-томографических сканах в периферических отделах обоих легких визуализируются участки консолидации в сочетании с уплотнением по типу «матового стекла», а также мелкие центрилобулярные очаги; В – увеличение количества и уплотнение эластических волокон по данным конфокальной лазерной эндомикроскопии; С – при гистологическом исследовании отмечена фибробластическая ткань в просветах альвеол, утолщение межальвеолярных перегородок за счет лимфоидной инфильтрации (окраска гематоксилином-эозином, $\times 100$)

Figure 5. Clinical case No.5. Cryptogenic organizing pneumonia: A, Computed tomography scans visualize consolidation areas in combination with a “ground glass” compaction, as well as small centrilobular foci in the peripheral parts of both lungs; B, Confocal laser endomicroscopy revealed an increase in the number and compaction of elastic fibers; C, Histological examination revealed fibroblastic tissue in the lumen of the alveoli and thickening of the interalveolar septa due to lymphoid infiltration (hematoxylin-eosin, $\times 100$)

Данные конфокальной лазерной эндомикроскопии у пациентов с криптогенной организуемой пневмонией по сравнению с нормой

Table 6

Confocal laser endomicroscopy data in patients with cryptogenic organizing pneumonia compared with the reference values

Параметры	Норма [4]	Пациент № 5 (некурящая)	Пациент № 6 (активный курильщик)
Средний диаметр альвеол, мкм	278,0 \pm 53,0	263,5 \pm 32,3	355,2 \pm 92,3
Средняя толщина межальвеолярных перегородок, мкм	10,0 \pm 2,7	12,7 \pm 2,4	14,2 \pm 3,4
Средний диаметр альвеолярных клеток, мкм	10–30 (у курильщиков)	0	25,7 \pm 2,6
Количество альвеолярных клеток, баллы	0–5 (в зависимости от стажа курения)	0	4–5
Патологические паттерны	–	Дезорганизация волокон	
		Увеличение количества волокон	
		Уплотнение волокон	

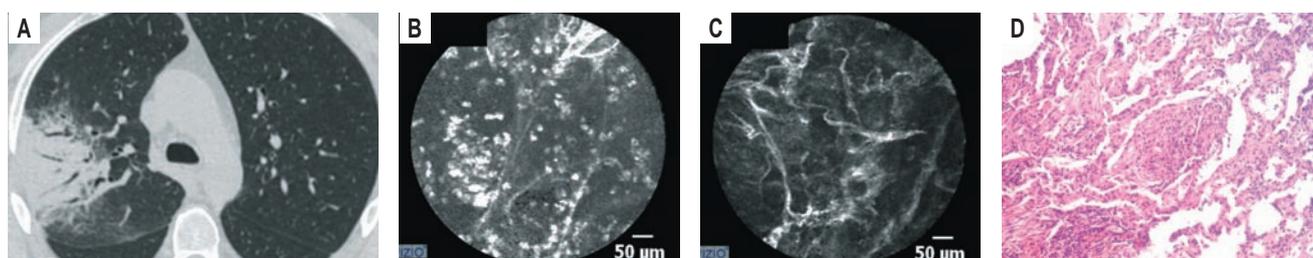


Рис. 6. Клиническое наблюдение № 6. Криптогенная организуемая пневмония: А – на компьютерно-томографических сканах визуализируется картина инфильтрата верхней доли правого легкого; В, С – большое количество альвеолярных клеток и дезорганизация эластических волокон по данным конфокальной лазерной эндомикроскопии; D – при гистологическом исследовании отмечена полиповидная фибробластическая ткань с лимфоидной инфильтрацией в просветах альвеол (окраска гематоксилином-эозином, $\times 100$)

Figure 6. Clinical case No.6. Cryptogenic organizing pneumonia: A, Computed tomography scans visualized infiltration of the upper lobe of the right lung; B, C, Confocal laser endomicroscopy showed a large number of alveolar cells and disorganization of elastic fibers; D, Histological examination revealed polypoid fibroblastic tissue with lymphoid infiltration in the lumen of the alveoli (hematoxylin-eosin, $\times 100$)

веолярных клеток (3–4 балла), утолщение и множество зон дезорганизации волокон (см. рис. 6В, С, табл. 6). По данным трансбронхиальной биопсии установлен диагноз организуемая пневмония (см. рис. 6D). Пациенту назначено лечение и наблюдение у пульмонолога.

Обсуждение

Согласно полученным результатам отмечено, что КЛЭМ-картина при различных формах ИИП соответствует характерной гистологической картине при данных заболеваниях. Однако по данным КЛЭМ различить формы ИИП достаточно сложно в связи с тем, что получаемое изображение формируется в основном за счет неспецифических изменений – утолщения, уплотнения и дезорганизации эластических волокон, часто – увеличения среднего диаметра альвеолярных структур, а также наличия альвеолярных клеток, тип которых уверенно дифференцировать затруднительно (табл. 7). По данным *О.В. Данилевской* (2019), зоны «матового стекла» и утолщения внутри- и междольковых перегородок

на КТ при неспецифической интерстициальной пневмонии значимо коррелируют с толщиной межальвеолярных перегородок при КЛЭМ [7].

Среди полученных изображений одной из наиболее специфичных является КЛЭМ-картина при ДИП. Патоморфологическая картина данного заболевания характеризуется преимущественно скоплениями макрофагов в альвеолах и утолщением межальвеолярных перегородок, что соответствует изученной картине при оптической биопсии. Из всех осмотренных некурящих пациентов с ИИП только при ДИП отмечены ярко флуоресцирующие скопления альвеолярных клеток при КЛЭМ. В норме альвеолярные клетки видны при КЛЭМ только у курящих больных, что обусловлено аутофлуоресценцией накопленных внутри макрофагов табачных смол. Однако при некоторых заболеваниях, таких как саркоидоз, амиодарон-ассоциированная пневмония или острое отторжение трансплантата, альвеолярные клетки визуализируются также у некурящих больных [7–9]. Этот феномен обычно объясняется наличием при этих заболеваниях т. н. активированных макрофагов или лимфоци-

Таблица 7
Таблица показателей конфокальной лазерной эндомикроскопии при различных формах идиопатических интерстициальных пневмоний по сравнению с нормой

Table 7
Confocal laser endomicroscopy data for various forms of idiopathic interstitial pneumonia in comparison with the reference values

Показатель	ИЛФ	НСИП	РБ ИЗЛ	ДИП	КОП
Средний диаметр альвеол	Увеличение	Увеличение	Увеличение	Увеличение	Увеличение / уменьшение
Средняя толщина межальвеолярных перегородок	Увеличение	Увеличение	Увеличение	Увеличение	Увеличение
Наличие альвеолярных клеток	У некурящих не отмечено	Отмечено у курящих	Отмечено у курящих	Отмечено у некурящих	Отмечено у курящих
Наиболее выраженные паттерны	Дезорганизация волокон. Увеличение количества волокон. Уплотнение волокон до потери легочного рисунка	Дезорганизация волокон. Увеличение количества волокон. Уплотнение волокон			

Примечание: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; РБ ИЗЛ – респираторный бронхит / интерстициальное заболевание легкого; ДИП – десквамативная интерстициальная пневмония; КОП – криптогенная организуемая пневмония.

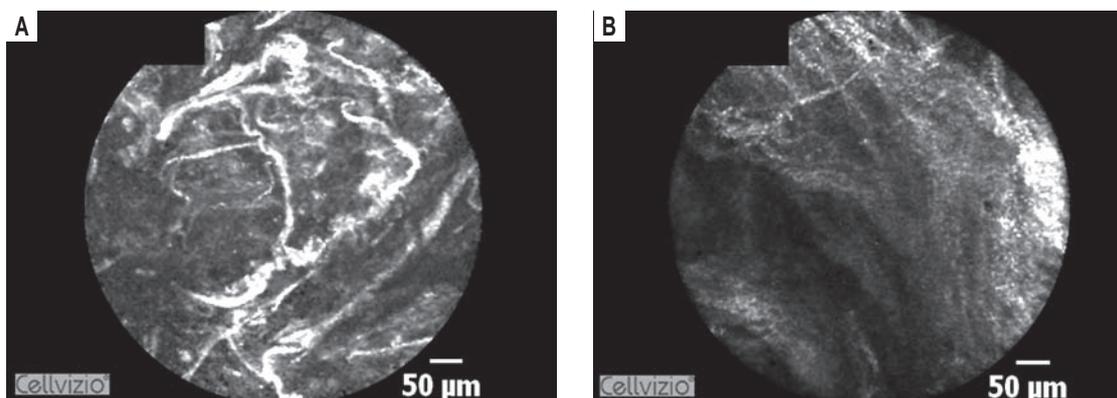


Рис. 7. Дезорганизация и утолщение эластических волокон: А – при криптогенной организуемой пневмонии; В – «компактной ткани» при аденокарциноме легкого по данным конфокальной лазерной эндомикроскопии

Figure 7. Confocal laser endomicroscopy shows disorganization and thickening of elastic fibers in COP (A) and “compact tissue” in lung adenocarcinoma (B)

тов [7, 8]. Вероятно, наличие аутофлуоресцирующих клеток может быть использовано в качестве дифференциально-диагностического признака ДИП среди других ИИП у некурящих больных. Для этого необходимы дальнейшие исследования на большей когорте пациентов.

Также КЛЭМ выглядит перспективной методикой для дифференциальной диагностики ИИП с другими заболеваниями, проявляющимися синдромом легочной диссеминации, например болезней накопления, характеризующихся накоплением специфических патологических ярко флуоресцирующих структур в альвеолах [10].

Интересной точкой приложения метода может послужить использование КЛЭМ при дифференциальной диагностике локальных форм криптогенной организуемой пневмонии (КОП) с аденокарциномой легкого [3, 11]. При муцинозной аденокарциноме (бронхиолоальвеолярный рак) могут наблюдаться сходные с КОП клинико-рентгенологическая картина и лабораторные и функциональные показатели, что диктует необходимость морфологической верификации [12].

Отмечено, что основными паттернами при КЛЭМ у пациентов с КОП является дезорганизация, утолщение и уплотнение эластических волокон, что существенно отличается от картины «компактной ткани», характерной для опухолевого процесса (см. рис. 7А, В). Возможно, КЛЭМ найдет свое применение при дифференциальной диагностике КОП и аденокарциномы, особенно в тех случаях, когда трансбронхиальная биопсия связана с большим риском осложнений. Для этого также необходимы дальнейшие исследования.

D. Bondesson et al. (2020) опубликована статья о возможностях диагностики методом КЛЭМ с помощью математического алгоритма. При КЛЭМ у пациентов с ИЛФ, неспецифической интерстициальной пневмонией, КОП и гиперчувствительным пневмонитом при помощи полностью автоматического алгоритма, основанного на анализе средней толщины эластических волокон, стандартного отклонения толщины и структуры связей, получены различия ткани здоро-

вого легкого от патологической [13]. Не исключено, что последующая разработка подобных алгоритмов позволит в дальнейшем с высокой степенью вероятности автоматически дифференцировать различные формы ИИП.

Заключение

КЛЭМ – это активно развивающийся метод прижизненной диагностики ткани во время эндоскопического исследования. На небольшом клиническом материале продемонстрирована КЛЭМ-картина при различных наиболее распространенных формах ИИП. Несмотря на схожесть КЛЭМ-изображений, при некоторых формах ИИП наблюдаются специфические признаки, которые могут быть использованы при дифференциальной диагностике между ними и с другими заболеваниями. Для оценки возможностей этого метода при диагностике ИИП необходим дополнительный клинический материал.

Литература

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS executive committee, June 2001. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (2): 277–304. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
2. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483st.
3. Аверьянов А.В., Лесняк В.Н., Коган Е.А. Редкие заболевания легких: диагностика и лечение. М.: МИА; 2016.
4. Thiberville L., Salaün M., Lachkar S. et al. Confocal fluorescence endomicroscopy of the human airways. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009; 6 (5): 444–449. DOI: 10.1513/pats.200902-009aw.
5. Meng P., Tan G.L., Low S.Y. et al. Fibred confocal fluorescence microscopy in the diagnosis of interstitial lung diseases. *J. Thorac. Dis.* 2016; 8 (12): 3505–3514. DOI: 10.21037/jtd.2016.12.60.
6. Salaün M., Guisier F., Dominique S. et al. In vivo probe-based confocal laser endomicroscopy in chronic interstitial lung diseases: specific descriptors and correlation with chest CT. *Respirology.* 2019; 24 (8): 783–791. DOI: 10.1111/resp.13507.

7. Данилевская О.В., Аверьянов А.В., Черняев А.Л. и др. Морфометрические взаимосвязи между данными конфокальной лазерной эндомикроскопии нижних дыхательных путей, компьютерной томографии высокого разрешения и световой микроскопии у пациентов с диффузными паренхиматозными заболеваниями легких. *Практическая пульмонология*. 2019; (1): 52–64. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2019_52.pdf
 8. Yserbyt J., Dooms C., Decramer M., Verleden G.M. Acute lung allograft rejection: diagnostic role of probe-based confocal laser endomicroscopy of the respiratory tract. *J. Heart Lung Transplant*. 2014; 33 (5): 492–498. DOI: 10.1016/j.healun.2014.01.857.
 9. Salaün M., Roussel F., Bourg-Heckly G. et al. In vivo probe-based confocal laser endomicroscopy in amiodarone-related pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1646–1658. DOI: 10.1183/09031936.00191911.
 10. Маменко И.С., Васильев И.В., Табанакова И.А. и др. Прижизненная конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике диссеминированных заболеваний легких (обзор литературы и собственные данные). *Медицинский альянс*. 2018; (2): 61–68. Доступно на: <http://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/162/720>
 11. Винокуров А.С., Золотова Е.А., Мичурина С.В., Беленькая О.И. Особенности ведения больных организующейся пневмонией в многопрофильном стационаре на примере клинических наблюдений. *Практическая пульмонология*. 2019; (3): 66–76. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_3_2019_66.pdf
 12. Maldonad F., Daniels C., Hoffman E. et al. Focal organizing pneumonia on surgical lung biopsy causes, clinicoradiologic features, and outcomes. *Chest*. 2007; 132 (5): 1579–1583. DOI: 10.1378/chest.07-1148.
 13. Bondesson D., Schneider M.J., Silbernagel E. et al. Automated evaluation of probe-based confocal laser endomicroscopy in the lung. *PLoS One*. 2020; 15 (5): e0232847. DOI: 10.1371/journal.pone.0232847.
- Поступила: 14.10.20**
Принята к печати: 20.06.22
1. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS executive committee, June 2001. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (2): 277–304. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
 2. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483st.
 3. Aver'yanov A.V., Lesnyak V.N., Kogan E.A. [Rare lung diseases: diagnosis and treatment]. Moscow: MIA; 2016 (in Russian).
 4. Thiberville L., Salaün M., Lachkar S. et al. Confocal fluorescence endomicroscopy of the human airways. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009; 6 (5): 444–449. DOI: 10.1513/pats.200902-009aw.
 5. Meng P., Tan G.L., Low S.Y. et al. Fibred confocal fluorescence microscopy in the diagnosis of interstitial lung diseases. *J. Thorac. Dis.* 2016; 8 (12): 3505–3514. DOI: 10.21037/jtd.2016.12.60.
 6. Salaün M., Guisier F., Dominique S. et al. In vivo probe-based confocal laser endomicroscopy in chronic interstitial lung diseases: specific descriptors and correlation with chest CT. *Respirology*. 2019; 24 (8): 783–791. DOI: 10.1111/resp.13507.
 7. Danilevskaya O.V., Aver'yanov A.V., Chernyaev A.L. [Morphometric data relationships between confocal laser endomicroscopy of the cheerful pathways, high-resolution computed tomography, and light microscopy in patients with diffuse parenchymal lung organs]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2019; (1): 52–64. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2019_52.pdf (in Russian).
 8. Yserbyt J., Dooms C., Decramer M., Verleden G.M. Acute lung allograft rejection: diagnostic role of probe-based confocal laser endomicroscopy of the respiratory tract. *J. Heart Lung Transplant*. 2014; 33 (5): 492–498. DOI: 10.1016/j.healun.2014.01.857.
 9. Salaün M., Roussel F., Bourg-Heckly G. et al. In vivo probe-based confocal laser endomicroscopy in amiodarone-related pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1646–1658. DOI: 10.1183/09031936.00191911.
 10. Mamenko I.S., Vasil'ev I.V., Tabanakova I.A. [In vivo confocal laser endomicroscopy in diagnosis of disseminated lung diseases (review and own data)]. *Medicinskiy al'yans*. 2018; (2): 61–68. Available at: <http://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/162/720> (in Russian).
 11. Vinokurov A.S., Zolotova E.A., Michurina S.V., Belen'kaya O.I. [Features of the management of patients with organizing pneumonia in a multidisciplinary hospital on the example of clinical observations]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2019; (3): 66–76. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_3_2019_66.pdf (in Russian).
 12. Maldonad F., Daniels C., Hoffman E. et al. Focal organizing pneumonia on surgical lung biopsy causes, clinicoradiologic features, and outcomes. *Chest*. 2007; 132 (5): 1579–1583. DOI: 10.1378/chest.07-1148.
 13. Bondesson D., Schneider M.J., Silbernagel E. et al. Automated evaluation of probe-based confocal laser endomicroscopy in the lung. *PLoS One*. 2020; 15 (5): e0232847. DOI: 10.1371/journal.pone.0232847.

Received: October 20, 2020

Accepted for publication: June 20, 2022

References

Информация об авторах / Author Information

Маменко Игорь Сергеевич — врач-эндоскопист отделения эндоскопии Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 779-01-09; e-mail: dr.mamenko.is@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8370-8594>)

Igor S. Mamenko, Endoscopist, Endoscopy Department, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (921) 779-01-09; e-mail: dr.mamenko.is@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8370-8594>)

Васильев Игорь Владимирович — к. м. н., ведущий научный сотрудник направления «Интервенционная пульмонология» Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 993-93-49; e-mail: dr.vasilyev@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2168-5793>)

Igor V. Vasilyev, Candidate of Medicine, Leading Researcher, “Interventional pulmonology” direction, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (921) 993-93-49; e-mail: dr.vasilyev@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2168-5793>)

Табанакова Ирина Андреевна — к. м. н., заведующая отделением эндоскопии Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (911) 740-88-74; e-mail: tabbronch@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7919-7245>)

Irina A. Tabanakova, Candidate of Medicine, Head of Endoscopy Department, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (911) 740-88-74; e-mail: tabbronch@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7919-7245>)

Викулова Ирина Владимировна — заведующая амбулаторно-поликлиническим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (981) 896-33-41; e-mail: okhothiv@yandex.ru

Irina V. Vikulova, Head of the Outpatient Department, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (981) 896-33-41; e-mail: okhothiv@yandex.ru

Асекова Нуржан Рафаелевна — врач-терапевт дифференциально-диагностического отделения Федерального государственного бюджетного

учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (931) 103-22-69; e-mail: nurzhanrafaeva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6536-971X>)

Nurzhan R. Asekova, Physician-Therapist, Differential Diagnostic Department, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (931) 103-22-69; e-mail: nurzhanrafaeva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6536-971X>)

Ушков Алексей Дмитриевич – заведующий отделением лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (951) 670-88-47; e-mail: doc.aleksey@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9405-8048>)

Alexey D. Ushkov, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (951) 670-88-47; e-mail: doc.aleksey@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9405-8048>)

Новицкая Татьяна Александровна – к. м. н., заведующая патоморфологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры патологии медицинского факультета Фе-

дерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; тел.: (904) 619-74-22; e-mail: nefertary2013@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5137-5126>)

Tatiana A. Novickaya, Candidate of Medicine, Head of the Pathomorphological Department, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Associate Professor, Department of pathology, Medical Faculty, Saint-Petersburg Federal State University, Ministry of Education and Sciences of Russian Federation; tel.: (904) 619-74-22; e-mail: nefertary2013@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5137-5126>)

Яблонский Петр Казимирович – д. м. н., профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, декан медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; тел.: (921) 947-98-05; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>)

Piotr K. Yablonskii, Doctor of Medicine, Professor, Director, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Dean, Medical Faculty, Saint-Petersburg Federal State University, Ministry of Education and Sciences of Russian Federation; tel.: (921) 947-98-05; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>)

Участие авторов

Маменко И.С. – разработка концепции и дизайн научной работы, написание статьи и ответственность за целостность всех частей статьи

Васильев И.В. – разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Табанаква И.А., Викулова И.В., Асекова Н.Р., Ушков А.Д., Новицкая Т.А. – сбор, анализ, и интерпритация полученных данных, подготовка статьи

Яблонский П.К. – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации

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

Mamenco I.S. – development of the concept and design of scientific work, writing the article and responsibility for the integrity of all parts of the article

Vasiliev I.V. – development of the concept of scientific work, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Tabanakova I.A., Vikulova I.V., Asekova N.R., Ushkov A.D., Novitskaya T.A. – collection, analysis, and interpretation of the obtained data, preparation of an article

Yablonsky P.K. – analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, approval of the final version of the article for publication

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.

Тигераза®

Дорназа альфа



Свобода дыхания!

- СНИЖАЕТ ВЯЗКОСТЬ МОКРОТЫ¹
- УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ^{2,3}
- СНИЖАЕТ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ^{2,3}



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тигераза®

Регистрационный номер: ЛП-005537. **Международное непатентованное название:** дорназа альфа. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций. **Фармакотерапевтическая группа:** отхаркивающее муколитическое средство. **Код АТХ:** R05CB13. **Показания к применению:** Симптоматическая терапия в комбинации со стандартной терапией муковисцидоза у пациентов со значением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) не менее 40 % от нормы с целью улучшения функции легких. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или его компонентам. **С осторожностью:** Беременность, период грудного вскармливания. Дети до 5 лет. **Способ применения и дозы:** раствор в ампулах предназначен только для разового ингаляционного применения. Препарат Тигераза® нельзя разводить или смешивать с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера. Смешивание препарата с другими лекарственными средствами может привести к нежелательным структурным и/или функциональным изменениям препарата Тигераза® или другого компонента смеси. 2,5 мг дорназы альфа (соответствует содержанию 1 ампулы – 2,5 мл неразведенного раствора, 2500 ЕД) один раз в сутки, ингаляционно, без разведения, с помощью джет-небулайзера. Правила проведения ингаляции: препарат Тигераза® можно вводить с помощью джет-небулайзера с компрессором многоразового использования, кроме ультразвуковых, поскольку они могут инактивировать действующее вещество препарата или не обеспечить необходимой степени распыления жидкости. **Побочное действие:** Нежелательные реакции при лечении дорназой альфа возникают редко (<1/1000), в большинстве случаев слабо выражены, носят преходящий характер и не требуют коррекции дозы. Нарушения со стороны органа зрения: конъюнктивит. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: изменение голоса, одышка, фарингит, ларингит, ринит (все неинфекционной природы), инфекции дыхательных путей, в том числе вызванные *Pseudomonas*, увеличение бронхиального секрета. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, крапивница. Общие расстройства: боль в груди (плевральная/некардиогенная), перексия, головная боль. Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: снижение показателей функции дыхания. Пациенты, у которых возникают нежелательные явления, совпадающие с симптомами муковисцидоза, могут, как правило, продолжать применение дорназы альфа. Нежелательные явления, приведшие к полному прекращению лечения дорназой альфа, наблюдались у очень небольшого числа пациентов, а частота прерывания терапии была сходной с назначением плацебо (2%) и дорназы альфа (3%). **Формы выпуска:** по 2,5 мг/2,5 мл раствора для ингаляций в ампулах полимерных, изготовленных методом термической экструзии, 6 ампул полимерных – в светозащитном пакете из комбинированного материала. **Срок годности:** 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

1. Shak S, Capron DJ, Hellmuss R et al. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. Proceedings of the National Academy of Science – USA 1990; 87: 9188-9192. (Труды национальной академии наук США 1990; 87:9188-9122) 2. J.M. Quan et al. Journal of pediatrics. 2001; 139:813-820. (Журнал педиатрии, 2001; 139:813-820). 3. Амелина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы //Пульмонология. – 2020. – Т. 29. – №. 6. – С. 695-706.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

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

АО «Генериум»; 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10; тел.: +7(495) 988-47-94; www.generium.ru

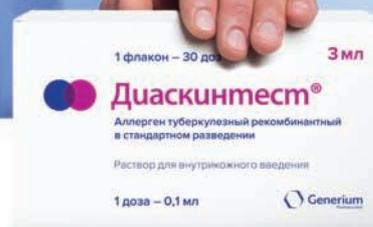


ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



 **Диаскинтест®**



РУ №ЛСР-006435/08

- Высокая точность диагностики туберкулезной инфекции¹
- Входит в обязательные стандарты диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²
- Препарат не вызывает ложноположительных реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

ОГРН 1093316000370. Юридический адрес: 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273. Тел. +7 (492) 237-93-17
Адрес Московского офиса: 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10.

 **Generium**

1. Слогодская Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. — N 1. — С.99-103. 2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года). 3. Слогодская Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Стахеева Л.Б., Шустер А.М., Мартыянов В.А., Демин А.В. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста) при туберкулезной инфекции у детей и подростков. // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 1. — С.10–15.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

Левопронт

леводропропизин

СУХОЙ КАШЕЛЬ

**СТОП - слово
сухому кашлю!**



- Снижает частоту и интенсивность кашля с первого дня применения^{1,2}
- Снижает частоту ночных пробуждений связанных с приступами кашля³

**Левопронт
сироп, 120 мл⁵**

с 2 лет
до 3 раз в день
исходя из массы тела



**Имеет периферический механизм действия:
не вызывает угнетение дыхательного центра
и не влияет на мукоцилиарный клиренс^{4,5}**

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Для взрослых и детей с 2-х лет⁵



1. Zanasi A/ et al. Леводропропизин для лечения кашля у детей: мета-анализ опубликованных исследований. Multidisciplinary Respiratory Medicine (2015) 10:19
2. G Gunella et al. Efficacy and safety of the use levodropropizine in patients with chronic interstitial lung diseases. Clin Ter. 1991 Feb 28;136(4):261-6
3. Francesco De Blasio et al. Efficacy of levodropropizine in the pediatric setting: a meta-analysis of published studies. Trends Med 2013; 13(1):9-14
4. Birring S.et al. Pulm Pharmacol Ther. 2019 Jun; 56:79-85.
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Левопронт, сироп ЛП №005912

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 (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 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 ≤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. Lavolette 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.

ЛОНГИДАЗА®
Бовгиалуронидаза азоксимер

спасательный круг для лёгких

ЛОНГИДАЗА® помогает предотвратить формирование пневмофибротического процесса¹

ЛОНГИДАЗА® способствует уменьшению клинической симптоматики — снижает одышку и повышает толерантность к физическим нагрузкам²



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА Лонгидаза®
Регистрационный номер: ЛС-000764 Торговое наименование: Лонгидаза® МНН: бовгиалуронидаза азоксимер. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для инъекций. **Состав на 1 флакон:** действующее вещество: бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза®) 3000 МЕ, вспомогательное вещество: маннитол до 20 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** ферментное средство. Код АТХ: V03AX **Показания к применению:** взрослым в составе комплексной терапии для лечения и профилактики заболеваний, сопровождающихся гиперплазией соединительной ткани: в гинекологии – лечение и профилактика спаечного процесса в малом тазу при воспалительных заболеваниях внутренних половых органов, в том числе трубно-перитонеальном бесплодии, внутриматочных синехиях, хроническом эндометрите; в урологии – лечение хронического простатита, интерстициального цистита; в хирургии – лечение и профилактика спаечного процесса после оперативных вмешательств на органах брюшной полости и длительно незаживающих ран; в дерматовенерологии и косметологии – лечение ограничено и склеродермии, неинфекционной ониходистрофии, келоидных, гипертрофических рубцов после пидермии, травм, ожогов, операций, вульгарных угрей III-IV ст. с рубцовыми деформациями (постакне); в пульмонологии и физиотриатрии – лечение пневмосклероза, фиброзирующего альвеолита, туберкулеза (кавернозно-фиброзный, инфильтративный, туберкулема); в ревматологии – лечение контрактуры суставов, в том числе контрактуры Дюпюитрена и сгибательных тендогенных контрактур кисти, артрозов, анкилозирующего спондилоартрита, гематом; для увеличения биодоступности – при совместном применении антибактериальных препаратов в урологии, гинекологии, хирургии, дерматовенерологии, пульмонологии, для усиления действия местных анестетиков. **Противопоказания:** гиперчувствительность к бовгиалуронидаза азоксимер и другим компонентам препарата; острые инфекционные состояния без сочетанного применения антимикробных средств; легочное кровоотечение и кровохарканье; свежее кровоизлияние в стекловидное тело; злокачественные новообразования; острая почечная недостаточность; возраст до 18 лет (данные по эффективности и безопасности отсутствуют); беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** хроническая почечная недостаточность (применяют не чаще 1 раза в неделю). Применение при беременности и в период грудного вскармливания: противопоказано применение препарата Лонгидаза® беременным и женщинам в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** Лонгидаза® применяется: подкожно, внутримышечно, наружно. Способы применения выбираются врачом в зависимости от диагноза, тяжести и клинического течения заболевания. Приготовленный раствор для парентерального введения хранению не подлежит. Не вводить внутривенно! Рекомендуемые схемы профилактики и лечения в пульмонологии и физиотриатрии: пневмосклероза внутримышечно по 3000 МЕ 1 раз в 5 дней курсом 10 инъекций; фиброзирующего альвеолита внутримышечно 3000 МЕ 1 раз в 5 дней курсом 15 инъекций, далее поддерживающая терапия 1 раз в 10 дней, общим курсом до 25 введений; туберкулеза внутримышечно 3000 МЕ 1 раз в 5 дней, курсом до 25 инъекций. В зависимости от клинической картины и тяжести течения заболевания возможна длительная терапия (от 6 месяцев до 1 года 1 раз в 10 дней); Побочное действие: нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – покраснение кожи, зуд и отек в месте введения/нанесения препарата. Все местные реакции проходят самостоятельно через 48-72 часа. Общие расстройства и состояния в месте введения: часто – болезненность в месте введения. Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко аллергические реакции, в том числе немедленного типа. Лабораторные и инструментальные данные: очень редко – возможно повышение температуры тела. Если Вы заметили какие-либо побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу. Срок годности: 2 года. Не применять после истечения срока годности. **Условия хранения:** хранить при температуре не выше 8°С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту.

Информация предназначена для медицинских работников

ООО «НПО Петровакс Фарм», 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 12
Башня Федерация Восток, этаж 38; телефон/факс: +7(495) 730-75-45/60;
e-mail: info@petrovax.ru; www.petrovax.ru

 Petrovax

¹ Котова Н. В., Полянский А. В. Что делать с пациентом, перенесшим COVID-пневмонию? // Главврач Юга России. 2021. №4 (79)

² Новикова Л.Н., Захарова А.С., Дзадзуа Д.В., Баранова О.П. И др. Результаты применения Лонгидазы у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом // Доктор.Ру.2011. №6. С.50-54.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

«ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ»

ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ЛЕГКИХ

СИСТЕМА QUARK PFT С БОДИПЛЕТИЗМОГРАФОМ



COSMED
The Metabolic Company

Подписной индекс — 73322
Для организаций — 80642

- ✓ Бодиплетизмография
- ✓ Диффузионная способность легких
- ✓ Механика легких
- ✓ Спирометрия



formed.ru

formed@formed.ru

+7 (495) 989-23-38

На правах рекламы