

ISSN 0869-0189

П УЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA

RUSSIAN PULMONOLOGY

Том 33, № 1, 2023



Результаты изучения рибосомных генов человека при муковисцидозе

Роль тучных клеток в поражении легких при COVID-19

Поздние осложнения COVID-19



Уважаемые читатели!

Мы рады сообщить Вам, что научно-практический журнал «Пульмонология» на сайте www.pulmonology.ru открывает **немедленный онлайн доступ** ко всем опубликованным статьям.

Вы можете ознакомиться и скачать содержимое всех публикаций и выпусков, начиная с 1991 года по настоящее время. При некоммерческом использовании материалов журнала, в частности цитировании, ссылка на журнал обязательна. Коммерческое использование возможно только с разрешения ООО «Научно-практический журнал «Пульмонология».

Подписаться на печатную версию журнала можно в любом отделении Почты России, агентстве «Книга-Сервис» и на сайте журнала.

Подписные индексы:

73322 – для физических лиц,

80642 – для юридических лиц.

По вопросам подписки также можно обращаться в редакцию по e-mail: fin@pulmonology.ru или по телефону: **+7 (916) 777-28-30**.



Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Первый номер журнала «Пульмонология» за 2023 г. насыщен интереснейшей информацией.

Актуальной задачей здравоохранения является увеличение продолжительности жизни больных муковисцидозом (МВ). Целью исследования, результаты которого изложены в передовой статье *Е.И.Кондратьевой, Е.С.Ершовой, Е.Д.Николаевой и соавт.* «Результаты изучения комплекса рибосомных генов человека при муковисцидозе», явился анализ числа копий рДНК в выборке страдающих МВ пациентов разного возраста, а также у умерших больных в зависимости от показателей функции легких, наличия осложнений и инфекций респираторного тракта. Самое высокое число копий рДНК в геноме наблюдались у умерших пациентов, а также больных с низкими показателями функции внешнего дыхания и при наличии инфекции *Burkholderia cepacia complex*. Предполагается, что число копий рДНК в геноме пациентов с МВ является дополнительным прогностическим маркером, оказывающим влияние на продолжительность жизни больного МВ.

Проблема лечения COVID-19 по-прежнему актуальна, в связи с этим необходимо детально изучать патогенез новой коронавирусной инфекции (НКИ), в т. ч. участие в нем тучных клеток (ТК) и их специфических протеаз. Целью исследования *А.В.Будневского, С.Н.Авдеева, Е.С.Овсянникова и соавт.* «Роль тучных клеток и их протеаз в поражении легких у пациентов с COVID-19» явилось изучение роли протеаз ТК – химазы, триптазы и карбоксипептидазы А3 в развитии поражения легких у пациентов с COVID-19. Однако полученные результаты весьма противоречивы и многие аспекты участия ТК и их протеаз в патогенезе COVID-19 остаются неясными, что обуславливает необходимость проведения исследований на более крупных когортах пациентов.

Известно, что распространенными респираторными проявлениями постковидного синдрома (ПКС) являются одышка и нарушения диффузионной способности легких. Целью исследования DISSOLVE, результаты которого изложены в статье *А.Г.Чучалина, П.К.Яблонского, Т.В.Рубаник и соавт.* «Эффективность и безопасность применения бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза) у пациентов с постковидным синдромом: результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного многоцентрового клинического исследования DISSOLVE», явилось изучение эффективности и безопасности применения бовгиалуронидазы азоксимера у пациентов с симптомами ПКС. При терапии бовгиалуронидазой азоксимером у пациентов с ПКС отмечено улучшение показателей форсированной жизненной емкости легких, пульсоксиметрии, переносимости функциональных физических нагрузок и оценки одышки по шкале mMRC.

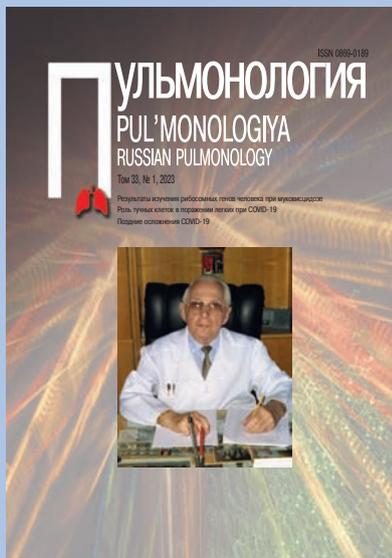
Целью обзора *В.А.Невзоровой, Т.А.Бродской, Н.Г.Плеховой и соавт.* «Клеточный метаболизм и дисфункция митохондрий при хронической обструктивной болезни легких» явилось объединение накопленного научно-исследовательского опыта в области изучения клеточного метаболизма и роли митохондрий для углубленного фенотипирования хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в зависимости от вариантов метаболического перепрограммирования и создания новых терапевтических возможностей для их коррекции. Результаты, полученные при изучении метаболома и митохондриальной функции, формируют идеи для поиска новых возможностей в терапии ХОБЛ.

ХОБЛ является прогрессирующим заболеванием с частыми обострениями, при которых ухудшается прогноз, снижается качество жизни пациентов, увеличивается нагрузка на систему здравоохранения. Целью работы *С.Н.Авдеева, З.Р.Айсанова, В.В.Архипова и соавт.* «Назначение / отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у больных хронической обструктивной болезнью легких как терапевтический континуум в реальной клинической практике» явилось создание алгоритма назначения / отмены ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с ХОБЛ, получающих двойную бронходилатационную терапию, а также разработка терапевтического континуума, при котором учитываются анамнез обострений, выраженность симптомов, уровень эозинофилии периферической крови, а также наличие сопутствующей бронхиальной астмы. Данная схема может быть полезна при длительном ведении пациентов в условиях ограничения доступности специализированной медицинской помощи.

Надеемся, что Вы с интересом будете читать этот номер.

Главный редактор

А.Г.Чучалин



Николай Васильевич Путов (1923–2007).
Фотопортрет
Описание см. на стр. 132–133



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 – Чучверя Л.В.

Компьютерная верстка – Резниченко А.С.

Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 08.02.2023

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, макет, 2023

Использование материалов журнала в коммерческих целях
возможно только по согласованию с редакцией

Содержание

Передовая статья

Кондратьева Е.И., Ершова Е.С., Николаева Е.Д., Вейко Н.Н., Шерман В.Д.,
Мельникова Ю.Л., Красовский С.А., Костюк С.В.

Результаты изучения комплекса рибосомных генов человека
при муковисцидозе 7

Оригинальные исследования

Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Шишкина В.В., Есауленко Д.И.,
Филин А.А., Савушкина И.А., Первеева И.М., Алексеева Н.Г.

Роль тучных клеток и их протеаз в поражении легких у пациентов с COVID-19 17

Савушкина О.И., Зайцев А.А., Крюков Е.В., Астапкин П.А., Асеева Н.А.,
Малашенко М.М., Фесенко О.В.

Центральная инспираторная активность и сила дыхательных мышц после
перенесенного COVID-19 27

Цветкова О.А., Воронкова О.О., Буянова О.Е., Дубинин А.О.

Металлопротеиназы как биомаркеры прогрессирования хронической
обструктивной болезни легких 36

Титова О.Н., Кузубова Н.А., Козырев А.Г., Шумилов А.А.

Бронхолитическая терапия при хронической обструктивной болезни легких:
что следует учитывать в клинической практике при выборе режима
дозирования? 44

Чучалин А.Г., Яблонский П.К., Рубаник Т.В., Чернявская О.А., Наумов В.В., Корнева Л.И.,
Куделя Л.М., Петухова А.Ю., Масалкина О.В., Аргамакова Ю.В., Игнатова Г.Л.,
Борисов А.Г., Касьянова Т.Р., Сулейманова А.К.

Эффективность и безопасность применения бовгиалуронидазы азоксимера
(Лонгидаза) у пациентов с постковидным синдромом: результаты открытого
проспективного контролируемого сравнительного многоцентрового
клинического исследования DISSOLVE 52

Обзоры

Торшин И.Ю., Громова О.А., Максимов В.А., Чучалин А.Г.

О повышении эффективности вакцинации против вирусных и бактериальных
патогенов посредством дотаций микронутриентов 65

Мальхин Ф.Т., Батурин В.А.

Лечебно-диагностические и организационные аспекты хронической
обструктивной болезни легких у женщин 76

Невзорова В.А., Бродская Т.А., Плехова Н.Г., Присеко Л.Г., Естифеева А.А., Базинова А.Э.

Клеточный метаболизм и дисфункция митохондрий при хронической
обструктивной болезни легких 84

Заметки из практики

Зайцева О.В., Толстова Е.М., Хаспеков Д.В., Ткаченко Н.В., Шолохова Н.А.,
Симоновская Х.Ю., Беляева Т.Ю.

О патогенезе деструктивной пневмонии в период COVID-19: клиническое
наблюдение 92

Чепурненко С.А., Шавкута Г.В., Демидова А.А.

Поздние осложнения новой коронавирусной инфекции: клиническое
наблюдение 102

Клиническая фармакология

Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Визель А.А., Демко И.В.,
Емельянов А.В., Зайцев А.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Куделя Л.М.,
Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Синопальников А.И., Трофименко И.Н.,
Федотов В.Д., Хамитов Р.Ф.

Назначение / отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у больных
хронической обструктивной болезнью легких как терапевтический континуум
в реальной клинической практике 109

Организация здравоохранения

Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Шестакова Н.А.

Организация биологической терапии пациентов с тяжелой эозинофильной
бронхиальной астмой в Красноярском крае 119

Клинические задачи

Бродская О.Н., Солдатов Д.Г., Макарова М.А., Бухтоярова Н.А.

Дифференциальная диагностика кистозных образований легких 129

Юбилей

К 100-летию со дня рождения профессора Николая Васильевича Путова 132

Ответ на задачу № 3 134

Авторский указатель статей, опубликованных в 2022 г. 137

Contents

Editorial

- Kondratyeva E.I., Ershova E.S., Nikolaeva E.D., Veyko N.N., Sherman V.D., Mel'yanovskaya Y.L., Krasovskiy S.A., Kostyuk S.V.*
Study of the human ribosomal gene complex
in cystic fibrosis 7

Original studies

- Budnevskiy A.V., Avdeev S.N., Ovsyannikov E.S., Shishkina V.V., Esaulenko D.I., Filin A.A., Savushkina I.A., Perveeva I.M., Alekseeva N.G.*
The role of mast cells and their proteases in lung damage associated with COVID-19. 17
- Savushkina O.I., Zaycev A.A., Kryukov E.V., Astanin P.A., Aseeva N.A., Malashenko M.M., Fesenko O.V.*
The inspiratory activity of respiratory center and respiratory muscles strength
after COVID-19 27
- Tsvetkova O.A., Voronkova O.O., Buyanova O.E., Dubinin A.O.*
Metalloproteinases as biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease
progression 36
- Titova O.N., Kuzubova N.A., Kozyrev A.G., Shumilov A.A.*
Bronchodilator therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease:
what should be considered in clinical practice when choosing
a dosing regimen? 44
- Chuchalin A.G., Yablonskiy P.K., Rubanik T.V., Chernyavskaya O.A., Naumov V.V., Korneva L.I., Kudelya L.M., Petukhova A.Yu., Masalkina O.V., Argamakova Yu.V., Ignatova G.L., Borisov A.G., Kasyanova T.R., Suleymanova A.K.*
Efficacy and safety of bovyhialuronidase azoximer (Longidase)
in patients with post-COVID syndrome: results of an open,
prospective, controlled, comparative, multicenter clinical trial
DISSOLVE 52

Reviews

- Torshin I.Yu., Gromova O.A., Maksimov V.A., Chuchalin A.G.*
Improving the effectiveness of vaccination against viral and bacterial pathogens
through micronutrient supplementation 65
- Malykhin F.T., Baturin V.A.*
Treatment, diagnostics, and management of chronic obstructive pulmonary disease
in women 76
- Nezvorova V.A., Brodskaya T.A., Plekhova N.G., Priseko L.G., Evstifeeva A.A., Bagirova A.E.*
Cellular metabolism and mitochondrial dysfunction in chronic obstructive pulmonary
disease 84

Clinical cases

- Zaytseva O.V., Tolstova E.M., Khaspekov D.V., Tkachenko N.V., Scholohova N.A., Simonovskaya H.Yu., Belyaeva T.Yu.*
On the pathogenesis of destructive pneumonia during COVID-19:
a clinical case 92
- Chepurnenko S.A., Shavkuta G.V., Demidova A.A.*
Late complications of the new coronavirus infection:
a clinical case 102

Clinical pharmacology

- Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Vazel A.A., Demko I.V., Emelyanov A.V., Zaycev A.A., Ignatova G.L., Kniajeskaia N.P., Kudelya L.M., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Sinopalnikov A.I., Trofimenko I.N., Fedotov V.D., Khamitov R.F.*
Inhaled corticosteroids administration/withdrawal as a therapeutic
continuum patients with for chronic obstructive pulmonary disease
in real clinical practice 109

Healthcare management

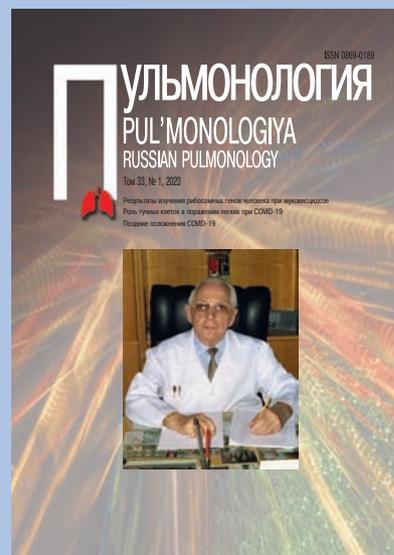
- Demko I.V., Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Shestakova N.A.*
Organization of biological therapy for patients with severe eosinophilic bronchial
asthma in the Krasnoyarsk region 119

Clinical challenges

- Brodskaya O.N., Soldatov D.G., Makarova M.A., Bukhtoyarova N.A.*
Differential diagnosis of cystic lung masses 129

Anniversaries

- To the 100th anniversary of professor Nikolay V. Putov 132
- Answer to the challenge No.3 134
- Author index of articles published in the "Pulmonology" journal in 2022 137



Nikolay V. Putov (1923–2007).
Photo portrait
Description see page 132–133



Scientific and practical journal PULMONOLOGIYA

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 08.02.2023

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

© Pul'monologiya, layout, 2023

The journal materials can be used for commercial purposes
only with approval of the editorial office

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)

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

Irina A. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, 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, заслуженный деятель науки, 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, Honored Scientist of Russia, 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 Regional Planning Group, Europe Focal point (Tbilisi, Georgia)

Marc Miravitlles, 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 физиопульмонологии 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 физиопульмонологии 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)

Результаты изучения комплекса рибосомных генов человека при муковисцидозе

Е.И.Кондратьева, Е.С.Ершова, Е.Д.Николаева , Н.Н.Вейко, В.Д.Шерман, Ю.Л.Мельяновская, С.А.Красовский, С.В.Костюк

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115478, Москва, Россия, ул. Москворечье, 1

Резюме

Проблема увеличения продолжительности жизни больных муковисцидозом (МВ) является актуальной задачей здравоохранения всех стран. По данным Регистра больных МВ, в Российской Федерации (2020) число пациентов с МВ старше 18 лет составляет 26,5 %. Имеется предположение, что на примере МВ как модели ускоренного старения можно изучать процессы старения в целом. **Целью** исследования явился анализ числа копий рДНК в выборке пациентов с МВ в разные возрастные периоды и при летальных исходах в зависимости от функции легких, осложнений и инфекции респираторного тракта. **Материалы и методы.** Исследовались образцы ДНК, выделенной стандартным методом из лейкоцитов периферической крови у пациентов ($n = 277$) с установленным диагнозом МВ. В качестве контроля использовались образцы ДНК здоровых добровольцев ($n = 998$). **Результаты.** При изучении числа копий рДНК в геномах больных МВ показано, что у пациентов с МВ в геноме содержатся больше копий рДНК по сравнению с таковым в контрольной выборке. Установлено, что наибольшее количество копий рибосомных генов в образцах ДНК отмечалось у умерших пациентов ($p < 0,001$), и ассоциировалось с более тяжелым течением заболевания. В общей группе наибольшее количество копий рДНК в геноме зарегистрировано у пациентов с самыми низкими показателями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($< 40\%$). Выявлено, что при хроническом инфицировании *Burkholderia cepacia complex* число копий рибосомных повторов было значительно выше в общей группе ($p = 0,001$) и у взрослых ($p = 0,014$). При других хронических инфекциях дыхательного тракта число рибосомных повторов не различалось между собой. **Заключение.** Самое высокое число копий рДНК в геноме (различия достоверны) наблюдались в группе умерших пациентов, пациентов с низкими показателями функции внешнего дыхания и при наличии инфекции *Burkholderia cepacia complex*. Можно предположить, что число копий рДНК в геноме пациентов с МВ является дополнительным прогностическим маркером, влияющим на продолжительность жизни больного.

Ключевые слова: муковисцидоз, продолжительность жизни, рДНК, рибосомные гены, функция легких, инфекция.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование не спонсировалось.

Этическая экспертиза. Исследование и форма информированного добровольного согласия были одобрены Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» (председатель Этического комитета – профессор Л.Ф.Курило).

© Кондратьева Е.И. и соавт., 2023

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Ершова Е.С., Николаева Е.Д., Вейко Н.Н., Шерман В.Д., Мельяновская Ю.Л., Красовский С.А., Костюк С.В. Результаты изучения комплекса рибосомных генов человека при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 7–16. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-7-16

Study of human ribosomal gene complex in cystic fibrosis

Elena I. Kondratyeva, Elizaveta S. Ershova, Evgenija D. Nikolaeva , Natal'ja N. Veyko, Victoria D. Sherman, Yuliya L. Mel'yanovskaya, Stanislav A. Krasovskiy, Svetlana V. Kostyuk

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre of Medical Genetics named after Academician N.P.Bochkov", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Increasing the life expectancy of patients with CF is an urgent healthcare task all over the world. According to the Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation (2020), the number of patients over 18 years of age is 26.5%. Assumably, cystic fibrosis can be used as a model of accelerated aging to study the aging process in general. **Aim** of the study was to analyze the number of rDNA copies in a sample of cystic fibrosis patients at different ages and with lethal outcome in relation to lung function, complications, and respiratory tract infections. **Methods.** We studied DNA samples isolated by the standard method from peripheral blood leukocytes of 277 patients diagnosed with cystic fibrosis. 998 DNA samples from healthy volunteers were used as a control group. **Results.** The study showed that the genomes of patients with CF contain more rDNA copies than those of control patients. The greatest number of copies of ribosomal genes was observed in DNA samples from deceased patients ($p < 0.001$) and was associated with more severe disease course. Among all CF patients, the largest number of rDNA copies in the genome was registered in patients with the lowest FEV₁ values (less than 40%). It was found that patients with chronic *Burkholderia cepacia complex* infection had a significantly higher number of copies of ribosomal repeats than the total sample ($p = 0.001$) and the adults ($p = 0.014$). The number of ribosomal repeats did not differ between patients with other chronic respiratory tract infections. **Conclusion.** In the group of deceased patients, the patients with low respiratory function and *Burkholderia cepacia complex* infection had the highest number of rDNA copies in the genome, and the differences were significant. It can be assumed that the number of rDNA copies in the genome of CF patients is an additional prognostic marker that is associated with the patient's life expectancy.

Key words: cystic fibrosis, life expectancy, rDNA, ribosomal genes, lung function, infection.

Conflict of interests. The authors did not declare any conflicts of interests.

Funding. This study was not sponsored.

Ethical expertise. The study and the form of informed voluntary consent were approved by the Ethics Committee, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre of Medical Genetics named after Academician N.P.Bochkov”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Chairman of the Ethics Committee – Professor L.F.Kurilo).
© Kondratyeva E.I. et al., 2023

For citation: Kondratyeva E.I., Ershova E.S., Nikolaeva E.D., Veyko N.N., Sherman V.D., Mel'yanovskaya Y.L., Krasovskiy S.A., Kostyuk S.V. Study of the human ribosomal gene complex in cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (1): 7–16 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-7-16

Муковисцидоз (МВ) – часто наследственное моногенное заболевание с неблагоприятным прогнозом, обычно тяжелого течения, обусловленное мутацией гена *CFTR* (муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости), с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующее системным поражением экзокринных желез жизненно важных органов [1].

Тяжесть состояния пациентов с МВ обусловлена в первую очередь бактериальным фоном бронхиального секрета, в связи с этим необходимы пожизненный мониторинг микробного пейзажа и использование комплексной терапии [2]. Эффективность антимикробной терапии, от которой зависят контроль над респираторной функцией и, в конечном счете, продолжительность жизни больных, и определение чувствительности к антибактериальным препаратам оцениваются при изучении структуры микрофлоры дыхательных путей у больных МВ [3].

Проблема увеличения продолжительности жизни пациентов с МВ является актуальной задачей здравоохранения всех стран. В Регистр (2020) включены данные больных МВ ($n = 3\,722$; 2 567 живых и 32 умерших; средний возраст – $13,7 \pm 9,7$ года; $Me = 11,4$ (12,4) года; возраст смерти – $17,3 \pm 10,7$ года; $Me = 15,5$ (13,1) года; старше 18 лет – 26,5 %) из 82 регионов РФ [4]. Можно предположить, что на примере МВ как модели ускоренного старения можно изучать процессы старения в целом.

Гены рибосомных РНК (рибосомные ДНК – рДНК, рибосомные повторы) являются наиболее многочисленными в геноме, они важны для функционирования клетки, поскольку рРНК составляют структурную основу рибосом. При этом гены рРНК – это высококонсервативные последовательности от бактерий к человеку [5]. Гены рРНК малой субъединицы (18S) и двух рРНК большой субъединицы (5.8S и 28S) рибосомы составляют одну транскрипционную единицу рибосомного повтора, число копий которого в геноме человека составляет в среднем 400 на 1 геном [6]. Биогенез рибосом влияет на способность клеток человека пролиферировать и нормально выполнять функции. Повторы расположены тандемно на коротких плечах 5 пар хромосом – 13, 14, 15, 21 и 22-й, формируя ядрышко-образующие районы, транскрипция рРНК определяет структуру ядрышек [7]. Однако главные функции ядрышек не ограничиваются только продукцией субъединиц для рибосом. Ядрышко посредством образования комплексов с белками обладает способностью влиять на многие клеточные процессы, определяющие функционирование клетки, включая координацию синтеза рибосом, прогрессию клеточного цикла и ответ клеток на стресс [7]. Нарушения в структуре

и функции ядрышка индуцируют в клетке апоптоз, старение и арест клеточного цикла [8]. Пространственная организация последовательностей генома вокруг ядрышка и взаимодействие определенных участков хроматина с ядрышком влияют на транскрипционную активность ряда генов [9]. Пространственная организация и локализация хромосом в ядре и их взаимодействие с другими ядерными субструктурами обеспечивают корректную регуляцию транскрипции и поддержание стабильности генома [10].

По результатам экспериментов *in vitro* на клеточных культурах показано, что эффективность реакции клетки на воздействие факторов, вызывающих окислительный стресс и повреждение ДНК, зависит от количества копий рДНК в геноме клетки. Чем меньше копий рДНК в геноме, тем больше клеток погибает после токсического воздействия [11].

Высокое количество копий рДНК в геноме также может быть токсичным для клеток [12]. При этом значимыми с точки зрения выживаемости и ожидаемой продолжительности жизни являются не число копий рДНК в геноме, а факторы неблагоприятного генетического фона, при которых требуется повышенный уровень рДНК. При этом перепроизводство белков в клетках может приводить к преждевременному старению из-за дефицита энергии, истощаемой этим процессом [13]. Замедление биогенеза рибосом и биосинтеза белка может рассматриваться как средство увеличения продолжительности жизни [14]. Соответственно, наиболее высокая продолжительность жизни может быть у индивидов, в геномах которых содержится среднее количество копий рДНК, что обеспечивает оптимальный уровень биогенеза рибосом [12].

Целью исследования явился анализ числа копий рДНК в выборке пациентов с МВ в разные возрастные периоды и при летальных исходах в зависимости от функции легких, осложнений и инфекции респираторного тракта.

Материалы и методы

Проведено одномоментное исследование в разных возрастных группах, в рамках которого изучались образцы ДНК, выделенной стандартным методом из лейкоцитов периферической крови пациентов ($n = 277$; возраст – 0–49 лет) с установленным диагнозом МВ, из которых 94 составили группу умерших. Общее соотношение мужчин и женщин всей выборки составило 1 : 0,96.

Диагноз МВ устанавливался согласно критериям клинических рекомендаций по МВ (2021) и национального консенсуса по МВ (2019) [2, 15]. Для оценки состояния пациентов и описания клинической картины

заболевания использовались данные регистра пациентов с МВ за 2011–2019 гг., согласно дате забора крови на ДНК-исследование для определения числа копий рибосомных генов. Информация для регистра была собрана из выписок историй болезни и амбулаторных карт пациентов из российских центров МВ. Формат регистра соответствовал Европейскому регистру больных МВ [16]. Исследование и форма информированного добровольного согласия были одобрены Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» Минобрнауки России (председатель Этического комитета – профессор Л.Ф.Курило).

Все пациенты состояли на активном диспансерном наблюдении в научно-клиническом отделении МВ ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» Минобрнауки России (клиническая база – отделение МВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области») и / или Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства.

Пациенты были распределены на 5 возрастных групп:

- 0–1 год (1-я группа);
- 1 год – 10 лет (2-я группа);
- 11–20 лет (3-я группа);
- 1–30 лет (4-я группа);
- 31–49 лет (5-я группа).

Умершие пациенты ($n = 94$; средний возраст – $24,7 \pm 5,6$ (медиана (Me) – $23,7$ (20,8; 27,4)) года составили 6-ю группу.

Характеристика пациентов с МВ представлена в табл. 1.

В группах обследованных отмечены следующие статистически значимые различия по мере взросления пациентов:

- увеличение возраста установления диагноза;
- увеличение частоты хронической и интермиттирующей инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, хронического инфицирования *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus*, *Achromobacter spp.*;
- снижение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) – объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ).

В структуре осложнений аллергический бронхолегочный аспергиллез, сахарный диабет, пневмоторакс, кровохарканье, полипоз верхних дыхательных путей и остеопороз преобладали в группах взрослых пациентов, особенно среди умерших, по сравнению с таковыми в группах детей.

Наибольшее количество «мягких» генотипов встречается в группах взрослых пациентов по сравнению с группами детей, среди которых, наоборот, преобла-

дает «тяжелый» генотип. Полученные результаты связаны с проведением неонатального скрининга с 2007 г. и поздней диагностикой заболевания у пациентов, родившихся до старта неонатального скрининга.

В 6-й группе (умерших) пациентов с «тяжелым» генотипом больше, чем в 5-й группе (31–49 лет).

В качестве контрольной группы использовались образцы ДНК ($n = 998$), собранные сотрудниками лаборатории молекулярной биологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в течение 10 лет. В выборку включены здоровые лица (56 % – мужчины) в возрасте 1–91 года (средний возраст – 39 ± 22 года), без мутаций в гене *CFTR* и других мутаций, ассоциированных с генетической патологией. Лица контрольной группы подробно охарактеризованы по данным предыдущих исследований [12, 17].

Нутритивный статус пациентов с МВ при описании клинической картины оценивался с помощью индекса массы тела (ИМТ) по *Quetelet* (масса (кг) / рост (м)²). При оценке нутритивного статуса детей (ИМТ) использовалась система перцентилей [18].

Состояние *функции легких* анализировалось при помощи показателей ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ в группе детей, способных выполнить дыхательный маневр при проведении спирометрии [19–21].

Микробиологический статус бронхолегочной системы оценивался с помощью алгоритма микробиологической диагностики хронической инфекции легких у пациентов с МВ, включающий применение бактериологических, биохимических, других фенотипических методов (выявление гемолиза, способности образования биопленки) и молекулярно-биологических методов [2, 15]. Материалом при исследовании нижних дыхательных путей у больных МВ являются мокрота при кашле, мазок из зева после кашля, ларингеальный или назофарингеальный аспират, индуцированная гипертоническим раствором мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, материал щеточной биопсии при бронхоскопии.

Молекулярно-генетические методы исследования

Исследование генетических вариантов гена *CFTR* проводилось согласно алгоритму консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия», раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе» [15].

Процедуры выделения ДНК из клеток крови, измерение концентрации ДНК в растворе осуществлялись следующим образом: ДНК выделялось стандартным методом экстракции органическими растворителями после предварительного лизиса клеток (сарколизат натрия и этилендиаминтетрауксусная кислота) и обработки лизата последовательно РНКазой А и протеиназой К. Исследование проводилось согласно ранее описанному протоколу [22].

Анализ интенсивности пятен на фильтре проводился с использованием программы *Imager 7.0*

Таблица 1
Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика пациентов групп исследования
Table 1
Clinical, laboratory and instrumental characteristics of the study groups

Показатель	Группа						p
	до 1 года (1-я)	до 10 лет (2-я)	11–20 лет (3-я)	21–30 лет (4-я)	31–49 лет (5-я)	умершие (6-я)	
Число пациентов, n	35	26	32	48	42	94	–
Возраст, годы:							
• M ± SD	0,8 ± 1,0	5,2 ± 3,4	16,3 ± 2,6	26,1 ± 2,8	37,6 ± 5,4	24,7 ± 5,6	–
• Me (IQR)	0,6 (0,4)	5,0 (6,8)	16,0 (5,3)	26,2 (4,3)	34,9 (9,6)	23,7 (6,6)	
• Me (Q25; Q75)	0,6 (0,5; 0,9)	5,0 (1,6; 8,0)	16,0 (13,8; 18,9)	26,2 (23,8; 28,1)	34,9 (33,1; 42,3)	23,73 (20,8; 27,4)	
Пол, n (%):							
• мужской	21 (60,0)	8 (30,8)	14 (43,8)	25 (52,1)	18 (42,9)	55 (58,5)	0,097
• женский	14 (40,0)	18 (69,2)	18 (56,2)	23 (47,9)	24 (57,1)	39 (41,5)	
Возраст установления диагноза, годы:							
• M ± SD	0,1 ± 0,1	0,8 ± 1,1	2,5 ± 3,9	7,4 ± 7,5	15,8 ± 14,4	6,2 ± 8,2	< 0,001
• Me (IQR)	0,1 (0,1)	0,3 (1,1)	0,9 (2,1)	5,2 (11,0)	12,2 (23,4)	2,6 (8,8)	
• Me (Q25; Q75)	0,1 (0,1; 0,2)	0,3 (0,1; 1,2)	0,9 (0,3; 2,2)	5,2 (1,1; 11,8)	12,2 (2,2; 25,0)	2,6 (0,6; 9,4)	
Фекальная эластаза, мкг / г стула; n (%):							
• < 200	30 (90,9)	23 (100,0)	19 (100,0)	1 (100,0)	1 (50,0)	4 (57,1)	< 0,001
• ≥ 200	3 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	3 (42,9)	
Микробиологическое исследование, n (%):							
Хроническое инфицирование <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (2,9)	6 (23,1)	16 (50,0)	39 (81,3)	21 (50,0)	57 (62,0)	< 0,001
Интермиттирующий высев <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (6,1)	2 (8,0)	7 (21,9)	4 (9,1)	11 (26,2)	5 (5,5)	0,05
Хроническое инфицирование <i>Staphylococcus aureus</i>	21 (61,8)	16 (61,5)	23 (71,9)	27 (56,3)	26 (61,9)	39 (42,4)	0,042
MRSA	1 (3,7)	0 (0,0)	2 (6,7)	4 (8,3)	1 (2,5)	4 (4,6)	0,645
Хроническое инфицирование <i>Burkholderia cepacia</i>	1 (2,9)	1 (3,8)	2 (6,3)	6 (12,5)	3 (7,1)	42 (46,2)	< 0,001
<i>Nontuberculous mycobacteria</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (10,3)	3 (4,2)	0,311
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (5,9)	0 (0,0)	2 (6,3)	1 (2,2)	2 (5,0)	6 (7,1)	0,679
<i>Achromobacter spp.</i>	0 (0,0)	1 (4,0)	6 (19,4)	7 (14,6)	9 (22,5)	7 (8,3)	0,017
Респираторная функция							
Число пациентов, n	0	7	31	48	41	73	< 0,001
ОФВ ₁ , % доп.	–	83,8 ± 22,7	74,6 ± 21,7	50,6 ± 23,7	41,9 ± 23,0	34,9 ± 15,2	
Число пациентов, n	0	7	31	48	41	73	< 0,001
ФЖЕЛ, % доп.	–	90,1 ± 25,6	84,6 ± 18,3	72,9 ± 21,1	66,7 ± 25,4	57,9 ± 17,8	
Осложнения заболевания, n (%):							
АБЛА	0	0	3 (9,4)	0	0	5 (5,4)	0,045
Сахарный диабет	0	0	2 (6,3)	5 (10,4)	3 (7,1)	15 (16,1)	0,031
Пневмоторакс	0	0	0	1 (2,1)	1 (2,4)	10 (10,9)	0,012
Кровохарканье	0	0	0	4 (8,9)	6 (14,3)	12 (13,8)	0,016
Остеопороз	0	1 (5,6)	4 (16,7)	11 (30,6)	10 (25,0)	49 (61,3)	< 0,001
Полипоз верхних дыхательных путей	0	2 (8,7)	9 (31,0)	9 (34,6)	13 (41,9)	6 (21,4)	0,001
Цирроз печени с гипертензией	0	1 (3,8)	4 (12,5)	1 (2,1)	1 (2,4)	9 (9,6)	0,889
Генотип, n (%):							
• F508del / F508del	18 (51,4)	17 (65,4)	20 (62,5)	15 (31,3)	4 (9,5)	21 (22,3)	< 0,001
• F508del / другая	12 (34,3)	9 (34,6)	7 (21,9)	25 (52,1)	21 (50,0)	53 (56,4)	
• другая / другая	5 (14,3)	0 (0,0)	5 (15,6)	8 (16,7)	17 (40,5)	20 (21,3)	
• тяжелый	33 (97,1)	27 (100,0)	31 (96,9)	40 (85,1)	17 (41,5)	63 (67,7)	< 0,001
• мягкий	1 (2,9)	0	1 (3,1)	7 (14,9)	24 (58,5)	30 (32,3)	

Примечание: Me – медиана; MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – метициллинрезистентный золотистый стафилококк; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез.

(ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» Минобрнауки России). Относительная стандартная ошибка метода нерадиоактивной количественной гибридизации (Non-Radioactive Quantitative Hybridization (NQH)) составила 5 %. Средняя стандартная ошибка эксперимента, которая включает в себя все процедуры (выделение ДНК, определение концентрации ДНК и метод NQH) составляет 11 % от измеряемой величины. Анализ образцов ДНК на содержание рДНК проводился дважды в независимых опытах. В рамках одного опыта на фильтр наносились по 4 параллельных пробы одного и того же образца.

Статистическая обработка. Выборки людей по содержанию рДНК сравнивались методом Манна–Уитни (p). Распределение образцов по содержанию рДНК сравнивались методом Колмогорова–Смирнова (D и α). Данные анализировались с применением программы *StatPlus-2007* (<http://www.analystsoft.com/>). Анализ клинических данных проводился в программе *IBM SPSS Statistics 24*. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD) или медиана (Me), а также нижний и верхний квартиль – $Q1$ (25 %) и $Q3$ (75 %). Статистическая обработка проводилась с использованием критериев Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, Данна с поправкой Бонферрони, точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для сравнения связанных совокупностей (анализ «до / после») использовались критерии Уилкоксона, тест Мак-Немара.

Результаты

При изучении числа копий рДНК в геномах у умерших пациентов с МВ показано содержание большего числа копий по сравнению с таковым в контрольной выборке (см. рисунок).

В ходе исследования изучено среднее количество копий рДНК во всех 6 группах. Наибольшее количество копий рибосомных генов в образцах ДНК отмечалось в группе умерших пациентов по сравнению с таковым в остальных группах ($p < 0,001$) (табл. 2).

Число копий рДНК в геноме встречается в процентном соотношении чаще в группе умерших пациентов (см. рисунок), это свидетельствует о том, что большее число копий рДНК в геноме ассоциировано с более тяжелым течением заболевания.

По данным исследования изучалось изменение количества копий рДНК в геноме в соответствии с показателями ФВД – ФЖЕЛ и ОФВ₁ (табл. 3). По уровню ОФВ₁ статистически значимые различия получены в общей группе, где наибольшее количество копий рДНК в геноме зарегистрировано у пациентов с самыми низкими показателями ОФВ₁ (< 40 %). В группах взрослых и детей различия были статистически незначимыми.

По показателю ФЖЕЛ получены статистически значимые различия в общей группе и группе взрослых пациентов. Отмечено, что наибольшее число копий рДНК в геноме составляет $609,2 \pm 128,5$ в общей группе и $612,2 \pm 131,7$ – в группе взрослых пациентов при ФЖЕЛ 40–70 %. Стоит отметить, что количество

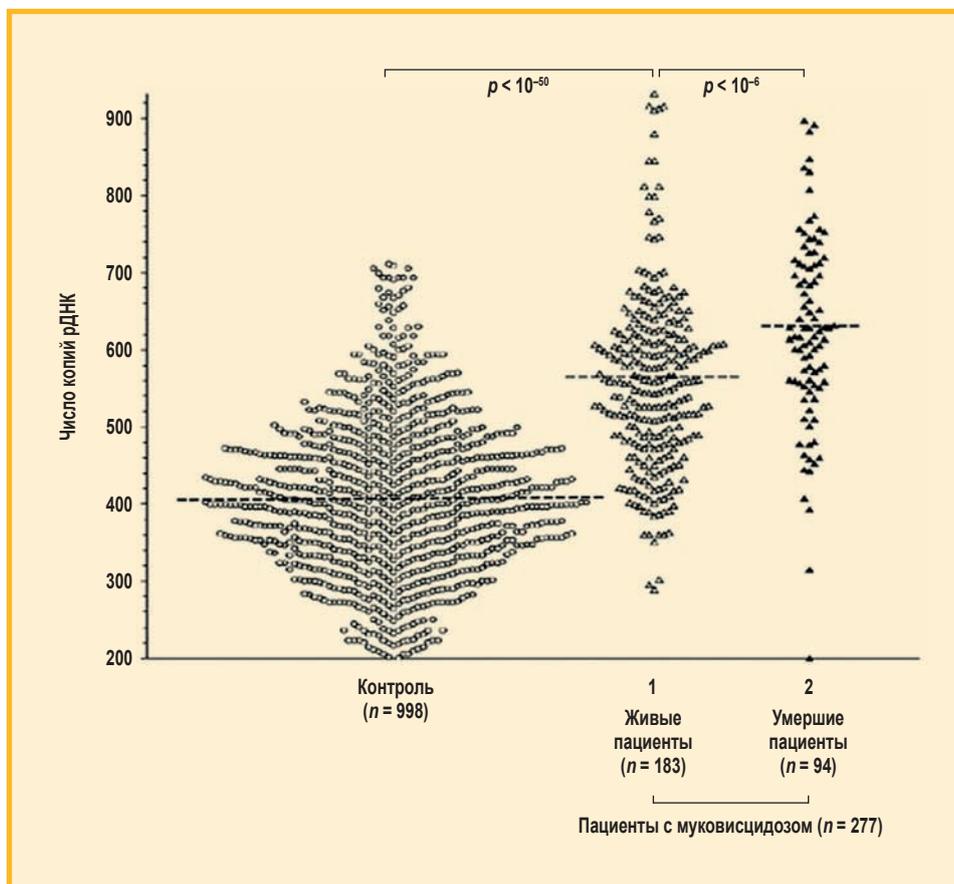


Рисунок. Распределение пациентов с муковисцидозом по числу копий рДНК в сравнении с контрольной выборкой
Figure. Distribution of cystic fibrosis patients by rDNA copy number in comparison with the control sample

Таблица 2
Количество копий рДНК в геноме пациентов с муковисцидозом (M ± SD)

Table 2
Number of rDNA copies in the genome of patients with cystic fibrosis (M ± SD)

Показатель	Группа						p	p ₂₋₆	p ₃₋₆	p ₄₋₆
	до 1 года (1-я)	до 10 лет (2-я)	11–20 лет (3-я)	21–30 (4-я)	31–49 лет (5-я)	умершие (6-я)				
	n = 35	n = 26	n = 32	n = 48	n = 42	n = 94				
Количество копий рДНК в геноме	592,5 ± 157,0	526,2 ± 93,3	525,6 ± 102,7	559,7 ± 137,9	569,3 ± 92,2	627,8 ± 129,8	< 0,001	0,001	< 0,001	0,017

Таблица 3
Среднее количество копий рДНК в геноме у пациентов с различными показателями функции внешнего дыхания (M ± SD)

Table 3
Mean number of rDNA copies in the genome of patients with different respiratory function (M ± SD)

Показатель	Группа		
	общая	взрослые	дети
ОФВ₁, %_{допж.}:			
• < 40 (1)	600,2 ± 132,5	600,4 ± 133,3	597,0 ± 129,8
• 40–70 (2)	576,2 ± 120,6	575,4 ± 129,5	581,2 ± 29,8
• > 70 (3)	545,5 ± 102,4	547,7 ± 111,3	542,1 ± 89,8
p	0,034	0,134	0,157
	p ₁₋₃ = 0,029	–	–
ФЖЕЛ, %_{допж.}:			
• < 40 (1)	546,5 ± 101,1	546,5 ± 101,1	–
• 40–70 (2)	609,2 ± 128,5	612,2 ± 131,7	580,0 ± 94,0
• > 70 (3)	559,1 ± 119,9	561,3 ± 129,2	552,5 ± 86,3
p	0,014	0,026	0,451
	p ₂₋₃ = 0,028	p ₂₋₃ = 0,05	–

копий рДНК в геноме при показателях ФЖЕЛ < 40 % и > 70 % в обеих группах изменялось незначительно. В группе детей различия показателей не были статистически значимыми.

При изучении микробиологического статуса дыхательного тракта и рибосомных повторов (табл. 4) выявлено, что в группах пациентов с хроническим инфицированием *Burkholderia cepacia complex* число копий рибосомных повторов было значительно выше в общей группе (p = 0,001) и группе взрослых

(p = 0,014) пациентов. При других хронических инфекциях дыхательного тракта число рибосомных повторов не различалось между собой.

Оценивались различия по среднему количеству рДНК у пациентов с основными осложнениями МВ (аллергический бронхолегочный аспергиллез, легочное кровотечение, пневмоторакс, полипоз верхних дыхательных путей, низкая костная масса, цирроз печени) и без таковых. Статистически значимые различия выявлены только в группах детей с низкой

Таблица 4
Хроническое инфицирование *Burkholderia cepacia complex* и число копий рДНК в геноме у пациентов с муковисцидозом общей группы, детей и взрослых (M ± SD)

Table 4
Chronic infection with *Burkholderia cepacia complex* and rDNA copy number in the genome in the general group, children and adults with cystic fibrosis (M ± SD)

Группа	Нет инфекции	<i>Burkholderia cepacia complex</i>	p
Общая	565,2 ± 121,7	628,2 ± 130,5	0,001
Взрослые	571,0 ± 125,9	626,6 ± 131,0	0,014
Дети	555,2 ± 114,1	655,0 ± 145,5	0,251

костной массой. Среднее количество рДНК было достоверно выше у детей с остеопорозом ($654,7 \pm 79,9$ vs $520,5 \pm 91,6$; $p = 0,001$).

Обсуждение

В последние годы появляются данные, свидетельствующие о том, что функции рибосомных генов в эукариотической клетке не ограничиваются только биогенезом рибосом [23]. Рибосомные гены играют важную роль в регуляции пространственной структуры всего хроматина ядра. Рибосомная ДНК образует множественные контакты с другими фрагментами хроматина. Показано, что изменение размера кластера рДНК сопровождается значительными изменениями уровня экспрессии многих генов, которые локализованы на значительном пространственном расстоянии от ядрышка [24–26]. Эпигенетические нарушения в работе ряда генов вследствие изменения структуры хроматина в клетках с большим количеством копий рДНК могут вызывать негативные изменения в клеточном метаболизме и способствовать снижению продолжительности жизни.

По данным исследования вариабельности числа копий рДНК у человека указывается на то, что этот генетический признак является стабильным для индивида. Число копий рДНК одинаково в клетках различного типа одного организма. В условиях окислительного, генотоксичного стресса число копий рДНК также не изменяется [27, 28]. Исключение составляют гиперметилированные копии рДНК, которые присутствуют в 10 % геномов человека [6]. Эти копии неактивны и находятся на периферии ядрышка в составе гетерохроматина, который окружает ядрышко. При репликативном старении клеточных культур (фибробласты кожи) эти копии могут элиминироваться из генома, вследствие чего наблюдается снижение содержания рДНК в ДНК клеток примерно на 5–20 % [12].

Изменение числа копий рДНК может происходить при канцерогенезе. В клетках опухоли число копий рДНК может изменяться по сравнению с таковым в здоровых клетках организма [29]. Однако нет данных, которые бы подтверждали изменение числа копий рДНК по мере старения организма одного и того же человека.

В данном исследовании в группе умерших больных МВ наблюдались самые высокие значения числа копий рДНК, наименьшие показатели ФВД, наибольшее число осложнений и частоты грамотрицательной антибиотикорезистентной микрофлоры, вызывающей микробно-воспалительное поражение дыхательного тракта (см. табл. 1).

Большое количество рДНК в геноме способствует более активному синтезу белка. Это очень энергозатратный процесс. Предполагается, что до 80 % аденозинтрифосфата в клетке расходуется на процессы биогенеза рибосом и трансляции [30]. При этом известно, что для пациентов с МВ характерно частое развитие белково-энергетической недостаточности, которая прогрессирует с возрастом [1]. Кроме того,

энергетическая ценность рациона пациентов и потребление белка не соответствует повышенным потребностям при МВ и прогрессивно снижается с возрастом [31]. Таким образом, клеткам с высоким уровнем рДНК может не хватать энергии для нормального функционирования, особенно в условиях гипоксии на фоне снижения ФВД и энергозатратном хроническом воспалении в дыхательном тракте, вызванном *Burkholderia cepacia complex*, подобном септическому воспалению.

Высокое содержание рДНК в геноме человека, так же, как и очень низкое содержание, не способствуют долгожительству. Наблюдаемые значительные изменения распределения числа копий в различных контрольных возрастных группах ранее трактовались следующим образом: до глубокой старости не доживают люди с низкими (< 300) и высокими (> 500) значениями числа копий рДНК в геноме [22]. В то же время показано, что снижение уровня биогенеза рибосом положительно влияет на метаболизм пожилых организмов и является одним из способов увеличения продолжительности жизни [14]. Кроме того, высокий уровень трансляции может приводить к накоплению в клетке мутантных форм белка – продукта гена *CFTR*. Возможно, при снижении уровня биогенеза рибосом в некоторых случаях может улучшиться состояние больных МВ.

Еще одно неблагоприятное следствие высокого уровня рДНК в геноме – это увеличение выживаемости клеток с поврежденной ДНК и снижение уровня апоптоза и аутофагии. Накопление поврежденных клеток может привести к аномальному функционированию тканей организма, что у пациентов с МВ проявляется полиорганным поражением, а в данном исследовании – снижением ФВД, увеличением числа осложнений в группе умерших пациентов.

Заключение

В геномах у пациентов с МВ содержится повышенное количество копий рибосомных генов по сравнению с таковым у пациентов здорового контроля. Самое высокое число копий рДНК в геноме наблюдались в группе умерших больных, пациентов с низкой ФВД, при наличии инфекции *Burkholderia cepacia complex* (различия достоверны). Можно предположить, что число копий рДНК в геноме пациентов с МВ является дополнительным прогностическим маркером, влияющим на продолжительность жизни больного.

Литература

1. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., ред. Муковисцидоз. 2-е изд. М.: Медпрактика-М; 2021. Доступно на: <https://medknigaservis.ru/product/mukovistsioz/>
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Кистозный фиброз (муковисцидоз): Клинические рекомендации. 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2?yclid=lc4k47m9jt879568471
3. Сиянова Е.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р. и др. Мониторинг хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н.Сперанского*. 2018; 97 (2): 77–86. Доступно

- на: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=363§ion=5188&ysclid=lc4ko59jei186671312>
4. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. М.: Медпрактика-М; 2022. Доступно на: https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf
 5. Kobayashi T. Regulation of ribosomal RNA gene copy number and its role in modulating genome integrity and evolutionary adaptability in yeast. *Cell. Mol. Life Sci.* 2011; 68 (8): 1395–1403. DOI: 10.1007/s00018-010-0613-2.
 6. Ляпунова Н.А., Вейко Н.Н. Рибосомные гены в геноме человека: идентификация четырех фракций, их организация в ядрышке и метафазных хромосомах. *Генетика*. 2010; 46 (9): 1205–1209. DOI: 10.1134/S1022795410090140.
 7. Pederson T. The nucleolus. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2011; 3 (3): a000638. DOI: 10.1101/cshperspect.a000638.
 8. Bursac S., Brdovcak M.C., Donati G., Volarevic S. Activation of the tumor suppressor p53 upon impairment of ribosome biogenesis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1842 (6): 817–830. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.08.014.
 9. Németh A., Längst G. Genome organization in and around the nucleolus. *Trends Genet.* 2011, 27 (4): 149–156. DOI: 10.1016/j.tig.2011.01.002.
 10. Misteli T. Concepts in nuclear architecture. *Bioessays.* 2005; 27 (5): 477–487. DOI: 10.1002/bies.20226.
 11. Вейко Н.Н., Терехов С.В., Шубаева Н.О. и др. «Ранний» и «поздний» ответ культивируемых фибробластов кожи здоровых доноров и больных ревматоидным артритом на окислительный стресс. Взаимосвязь между интенсивностью гибели клеток и количеством активных копий рибосомных генов. *Молекулярная биология*. 2005; 39 (2): 264–275. Доступно на: <http://molecbio.ru/?view=article&id=2063>
 12. Malinovskaya E.M., Ershova E.S., Golimbet V.E. et al. Copy number of human ribosomal genes with aging: unchanged mean, but narrowed range and decreased variance in elderly group. *Front. Genet.* 2018; 9: 306. DOI: 10.3389/fgene.2018.00306.
 13. Eriksson M., Brown W.T., Gordon L.B. et al. Recurrent de novo point mutations in lamin a cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature.* 2003; 423 (6937): 293–298. DOI: 10.1038/nature01629.
 14. Tiku V., Jain C., Raz Y. et al. Small nucleoli are a cellular hallmark of longevity. *Nat. Commun.* 2017; 8: 16083. DOI: 10.1038/ncomms16083.
 15. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». 2-е изд. М.: Боргес; 2019. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf?ysclid=lc4lwl36qt378677355>
 16. European Cystic Fibrosis Society. ECFS Patient Registry. [Update: June 20, 2022]. Available at: <https://www.ecfs.eu/ecfspr>
 17. Ershova E.S., Malinovskaya E.M., Golimbet V.E. et al. Copy number variations of satellite III (1q12) and ribosomal repeats in health and schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2020; 223: 199–212. DOI: 10.1016/j.schres.2020.07.022.
 18. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2002; 1 (2): 51–75. DOI: 10.1016/s1569-1993(02)00032-2.
 19. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Воронкова А.Ю. и др. Функция легких детей и подростков больных муковисцидозом в Российской Федерации. *Педиатрия*. 2016; 95 (4): 136–142. Доступно на: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/353/2016_4_4678.pdf?ysclid=lc4ma2b27a319552901
 20. 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.
 21. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.
 22. Кондратьева Е.И., Ершова Е.С., Воронкова А.Ю. и др. Вариация числа копий рибосомных генов в геномах больных муковисцидозом. *Медицинская генетика*. 2021; 20 (2): 49–60. DOI: 10.25557/2073-7998.2021.02.49-60.
 23. Bersaglieri C., Santoro R. Genome organization in and around the nucleolus. *Cells.* 2019; 8 (6): 579. DOI: 10.3390/cells8060579.
 24. Paredes S., Branco A.T., Hartl D.L. et al. Ribosomal DNA deletions modulate genome-wide gene expression: “rDNA-sensitive” genes and natural variation. *PLoS Genet.* 2011; 7 (4): e1001376. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001376.
 25. Yu S., Lemos B. The long-range interaction map of ribosomal DNA arrays. *PLoS Genet.* 2018; 14 (3): e1007258. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007258.
 26. Tchurikov N.A., Fedoseeva D.M., Klushevskaya E.S. et al. rDNA clusters make contact with genes that are involved in differentiation and cancer and change contacts after heat shock treatment. *Cells.* 2019; 8 (11): 1393. DOI: 10.3390/cells8111393.
 27. Ershova E.S., Malinovskaya E.M., Konkova M.S. et al. Copy number variation of human satellite III (1q12) with aging. *Front. Genet.* 2019; 10: 704. DOI: 10.3389/fgene.2019.00704.
 28. Konkova M.S., Ershova E.S., Savinova E.A. et al. 1Q12 Loci movement in the interphase nucleus under the action of ROS is an important component of the mechanism that determines copy number variation of satellite III (1q12) in health and schizophrenia. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8: 386. DOI: 10.3389/fcell.2020.00386.
 29. Xu B., Li H., Perry J.M. et al. Ribosomal DNA copy number loss and sequence variation in cancer. *PLoS Genet.* 2017; 13 (6): e1006771. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006771.
 30. MacInnes A.W. The role of the ribosome in the regulation of longevity and lifespan extension. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* 2016; 7 (2): 198–212. DOI: 10.1002/wrna.1325.
 31. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Сорвачева Т.Н. Оценка и коррекция нутритивного статуса у детей с муковисцидозом. *Вопросы практической педиатрии*. 2018; 13 (5): 24–32. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-24-32.

Поступила: 08.08.22
Принята к печати: 04.10.22

References

1. Kashirskaya N.Ju., Kapranov N.I., Kondratyeva E.I., ed. [Cystic fibrosis]. 2nd edn. Moscow: Medpraktika-M; 2021. Available at: <https://medknigaservis.ru/product/mukovistsioz/> (in Russian).
2. Ministry of Health of the Russian Federation. [Cystic fibrosis: Clinical guidelines]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/scheme/372_2?ysclid=lc4k47m9jt879568471 (in Russian).
3. Siyanova E.A., Chernuha M.Ju., Avetisyan L.R. et al. [Monitoring of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis caused by *Pseudomonas aeruginosa*]. *Pediatrya. Zhurnal imeni G.N.Speranskogo.* 2018; 97 (2): 77–86. Available at: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=363§ion=5188&ysclid=lc4ko59jei186671312> (in Russian).
4. Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Starinova M.A. et al., eds. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2020]. Moscow: Medpraktika-M; 2022. Available at: https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf (in Russian).
5. Kobayashi T. Regulation of ribosomal RNA gene copy number and its role in modulating genome integrity and evolutionary adaptability in yeast. *Cell. Mol. Life Sci.* 2011; 68 (8): 1395–1403. DOI: 10.1007/s00018-010-0613-2.
6. Lyapunova N.A., Veyko N.N. [Ribosomal genes in the human genome: identification of four fractions, their organization in the nucleolus and metaphase chromosomes]. *Genetika*. 2010; 46 (9): 1205–1209. DOI: 10.1134/S1022795410090140 (in Russian).
7. Pederson T. The nucleolus. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2011; 3 (3): a000638. DOI: 10.1101/cshperspect.a000638.
8. Bursac S., Brdovcak M.C., Donati G., Volarevic S. Activation of the tumor suppressor p53 upon impairment of ribosome biogenesis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1842 (6): 817–830. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.08.014.
9. Németh A., Längst G. Genome organization in and around the nucleolus. *Trends Genet.* 2011, 27 (4): 149–156. DOI: 10.1016/j.tig.2011.01.002.
10. Misteli T. Concepts in nuclear architecture. *Bioessays.* 2005; 27 (5): 477–487. DOI: 10.1002/bies.20226.
11. Veyko N.N., Terehov S.V., Shubaeva N.O. et al. [Early and late responses to oxidative stress in human dermal fibroblasts of healthy donors and rheumatoid arthritis patients. Relationship between the cell death rate and the genomic dosage of active ribosomal genes].

- Molekulyarnaya biologiya*. 2005; 39 (2): 264–275. Available at: <http://molecbio.ru/?view=article&id=2063> DOI: 10.1007/s11008-005-0034-8 (in Russian).
12. Malinovskaya E.M., Ershova E.S., Golimbet V.E. et al. Copy number of human ribosomal genes with aging: unchanged mean, but narrowed range and decreased variance in elderly group. *Front. Genet.* 2018; 9: 306. DOI: 10.3389/fgene.2018.00306.
 13. Eriksson M., Brown W.T., Gordon L.B. et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature*. 2003; 423 (6937): 293–298. DOI: 10.1038/nature01629.
 14. Tiku V., Jain C., Raz Y. et al. Small nucleoli are a cellular hallmark of longevity. *Nat. Commun.* 2017; 8: 16083. DOI: 10.1038/ncomms16083.
 15. Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. [National consensus “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy”]. 2nd edn. Moscow: Borges; 2019. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf?ysclid=lc4wl36qt378677355> (in Russian).
 16. European Cystic Fibrosis Society. ECFS Patient Registry. [Update: June 20, 2022]. Available at: <https://www.ecfs.eu/ecfspr>
 17. Ershova E.S., Malinovskaya E.M., Golimbet V.E. et al. Copy number variations of satellite III (1q12) and ribosomal repeats in health and schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2020; 223: 199–212. DOI: 10.1016/j.schres.2020.07.022.
 18. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2002; 1 (2): 51–75. DOI: 10.1016/s1569-1993(02)00032-2.
 19. Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Voronkova A.Ju. et al. [Lung function in children and adolescents with cystic fibrosis in the Russian Federation]. *Pediatriya*. 2016; 95 (4): 136–142. Available at: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/353/2016_4_4678.pdf?ysclid=lc4ma2b27a319552901 (in Russian).
 20. 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.
 21. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.
 22. Kondratyeva E.I., Ershova E.S., Voronkova A.Ju. et al. [Variation in the number of copies of ribosomal genes in the genomes of patients with cystic fibrosis]. *Meditsinskaya genetika*. 2021; 20 (2): 49–60. 10.25557/2073-7998.2021.02.49-60 (in Russian).
 23. Bersaglieri C., Santoro R. Genome organization in and around the nucleolus. *Cells*. 2019; 8 (6): 579. DOI: 10.3390/cells8060579.
 24. Paredes S., Branco A.T., Hartl D.L. et al. Ribosomal DNA deletions modulate genome-wide gene expression: “rDNA-sensitive” genes and natural variation. *PLoS Genet.* 2011; 7 (4): e1001376. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001376.
 25. Yu S., Lemos B. The long-range interaction map of ribosomal DNA arrays. *PLoS Genet.* 2018; 14 (3): e1007258. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007258.
 26. Tchurikov N.A., Fedoseeva D.M., Klushevskaya E.S. et al. rDNA clusters make contact with genes that are involved in differentiation and cancer and change contacts after heat shock treatment. *Cells*. 2019; 8 (11): 1393. DOI: 10.3390/cells8111393.
 27. Ershova E.S., Malinovskaya E.M., Konkova M.S. et al. Copy number variation of human satellite III (1q12) with aging. *Front. Genet.* 2019; 10: 704. DOI: 10.3389/fgene.2019.00704.
 28. Konkova M.S., Ershova E.S., Savinova E.A. et al. 1Q12 Loci movement in the interphase nucleus under the action of ROS is an important component of the mechanism that determines copy number variation of satellite III (1q12) in health and schizophrenia. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8: 386. DOI: 10.3389/fcell.2020.00386.
 29. Xu B., Li H., Perry J.M. et al. Ribosomal DNA copy number loss and sequence variation in cancer. *PLoS Genet.* 2017; 13 (6): e1006771. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006771.
 30. MacInnes A.W. The role of the ribosome in the regulation of longevity and lifespan extension. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2016; 7 (2): 198–212. DOI: 10.1002/wrna.1325.
 31. Maksimycheva T.Ju., Kondratyeva E.I., Sorvachjova T.N. [Assessment and correction of nutritional status in children with cystic fibrosis]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2018; 13 (5): 24–32. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-24-32 (in Russian).

Received: August 08, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 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, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre of Medical Genetics named after Academician N.P.Bochkov”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Ершова Елизавета Сергеевна — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: es-ershova@rambler.ru (WoS Research ID: E-3220-2015; Scopus ID: 7004664097; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1206-5832>)

Elizaveta S. Ershova, Candidate of Biology, Leading Researcher, Laboratory of Molecular Biology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre of Medical Genetics named after Academician N.P.Bochkov”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: es-ershova@rambler.ru (WoS Research ID: E-3220-2015; Scopus ID: 7004664097; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1206-5832>)

Николаева Евгения Доржиевна — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: eugenia786@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9365-3048>)

Evgenija D. Nikolaeva, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre of Medical Genetics named after Academician N.P.Bochkov”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: eugenia786@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9365-3048>)

Вейко Наталья Николаевна — д. б. н., доцент, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: ribgene@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1847-0548>)

Natal'ja N. Veyko, Doctor of Biology, Associate Professor, Leading Researcher, Laboratory of Molecular Biology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre of Medical Genetics named after Academician N.P.Bochkov”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: ribgene@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1847-0548>)

Шерман Виктория Давидовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)

Victoria D. Sherman, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre of Medical Genetics named after Academician N.P.Bochkov”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)

Мельяновская Юлия Леонидовна — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Yuliya L. Mel'yanovskaya, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre of Medical Genetics named after Academician N.P.Bochkov”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovsky, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre of Medical Genetics named after Academician N.P.Bochkov", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Костюк Светлана Викторовна — д. б. н., доцент, заведующая лабораторией молекулярной биологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 6128193; e-mail: svet-vk@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6336-9900>)

Svetlana V. Kostyuk, Doctor of Biology, Associate Professor, Head of the Laboratory of Molecular Biology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre of Medical Genetics named after Academician N.P.Bochkov", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 6128193; e-mail: svet-vk@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6336-9900>)

Участие авторов

Кондратьева Е.И. — концепция и дизайн статьи, написание текста, координация работы авторской группы, утверждение окончательного варианта статьи

Костюк С.В. — концепция и дизайн статьи, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи

Ершова Е.С. — концепция и дизайн статьи, сбор, анализ и интерпретации полученных данных

Вейко Н.Н. — концепция и дизайн статьи, сбор, анализ и интерпретации полученных данных

Красовский С.А. — сбор, анализ и интерпретации полученных данных

Шерман В.Д. — интерпретации полученных данных, подготовка статьи, ее доработка

Николаева Е.Д. — подготовка статьи, ее доработка

Мельяновская Ю.Л. — подготовка статьи, ее доработка

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

Kondratyeva E.I. — concept and design of the article, writing the text, coordinating the work of the author group, approval of the final version of the article

Kostyuk S.V. — concept and design of the article, writing the text, approval of the final version of the article

Ershova E.S. — concept and design of the article, collection, analysis and interpretation of the obtained data

Veyko N.N. — concept and design of the article, collection, analysis and interpretation of the obtained data

Krasovsky S.A. — collection, analysis and interpretation of the obtained data

Sherman V.D. — interpretation of the obtained data, article preparation

Nikolaeva E.D. — article preparation

Mel'yanovskaya Y.L. — article preparation

All authors made a significant contribution to the search, analysis, 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.

Роль тучных клеток и их протеаз в поражении легких у пациентов с COVID-19

А.В.Будневский¹, С.Н.Авдеев², Е.С.Овсянников¹, В.В.Шишкина¹, Д.И.Есауленко¹, А.А.Филин¹, И.А.Савушкина¹ ✉, И.М.Первеева³, Н.Г.Алексеева¹

- ¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10
- ² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- ³ Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1»: 394066, Воронеж, Московский проспект, 151

Резюме

В период пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*), вызванной вирусом SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*), перед наукой и общественным здравоохранением поставлены сложные задачи. Проблема лечения COVID-19 по-прежнему актуальна, в связи с этим необходимо детально изучать патогенез COVID-19, в т. ч. участие в нем тучных клеток (ТК) и их специфических протеаз. **Целью** исследования явилось уточнение роли протеаз ТК – химазы, триптазы и карбоксипептидазы А3 (СРА3) – в развитии поражения легких у пациентов с COVID-19. **Материалы и методы.** В исследование включены образцы аутопсийного материала легких, полученные от пациентов ($n = 30$), умерших после COVID-19 тяжелого течения, и пациентов ($n = 9$) контрольной группы с последующей подготовкой гистологических препаратов, анализом протеазного профиля и дегрануляционной активности ТК. Также проводился анализ некоторых демографических и клинико-лабораторных показателей. **Результаты.** У пациентов с COVID-19 среднее количество триптаза-позитивных ТК без признаков дегрануляции и общее количество СРА3-позитивных ТК было статистически значимо выше, а фрагментов триптаза- и СРА3-позитивных ТК – ниже. Установлены отрицательные корреляционные связи между количеством триптаза-позитивных ТК и содержанием эритроцитов крови в общем анализе крови (ОАК). Установлена отрицательная корреляция количества недегранулирующих триптаза-позитивных ТК с содержанием гемоглобина по результатам ОАК. Установлены положительные корреляции триптаза-позитивных ТК с содержанием лейкоцитов и эозинофилов в ОАК и отрицательные – между количеством СРА3-позитивных клеток и содержанием тромбоцитов. Установлена прямая корреляция между количеством совместно прилежащих, а также фрагментов триптаза-позитивных ТК с показателем скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Обнаружена отрицательная корреляция между количеством СРА3-позитивных ТК без признаков дегрануляции и уровнем С-реактивного белка крови. У пациентов с COVID-19 обнаружена сниженная дегрануляционная активность триптаза-позитивных ТК наряду с повышенным представительством СРА3-позитивных. Отмечены некоторые возрастные тенденции и связи с лабораторными показателями. Рассматривается потенциальное участие ТК в развитии анемии и тромбоцитопении, установлены связи триптаза-позитивных ТК с уровнем лейкоцитов и эозинофилов периферической крови, а также СОЭ. **Заключение.** Полученные результаты весьма противоречивы. Многие аспекты участия ТК и их протеаз в патогенезе COVID-19 остаются неясными, что обуславливает необходимость проведения исследований на более крупных когортах пациентов.

Ключевые слова: тучные клетки, COVID-19, поражение легких, химаза, триптаза, карбоксипептидаза А3.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская и финансовая поддержка работы отсутствовала.

Этическая экспертиза. Протокол исследования от 17.11.21 № 8 одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации. От пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

© Будневский А.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Шишкина В.В., Есауленко Д.И., Филин А.А., Савушкина И.А., Первеева И.М., Алексеева Н.Г. Роль тучных клеток и их протеаз в поражении легких у пациентов с COVID-19. *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 17–26. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-17-26

The role of mast cells and their proteases in lung damage associated with COVID-19

Andrey V. Budnevsky¹, Sergey N. Avdeev², Evgeniy S. Ovsyannikov¹, Viktoriya V. Shishkina¹, Dmitry I. Esaulenko¹, Andrey A. Filin¹, Inessa A. Savushkina¹ ✉, Inna M. Perveeva⁴, Nadezhda G. Alekseeva¹

- ¹ State Budgetary Institution of Higher Professional Education “Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko”, Ministry of Public Health of the Russian Federation: Studencheskaya 10, Voronezh, 394622, Russia
- ² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia
- ³ Budgetary healthcare institution of the Voronezh region “Voronezh Regional Clinical Hospital No.1”: Moskovskiy prosp. 151, Voronezh, 394066, Russia

Abstract

The new coronavirus infection COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) caused by SARS-CoV-2, has posed scientific and public health challenges. The problem of treating COVID-19 still remains, and the pathogenesis of COVID-19 needs to be studied in detail, including the involvement of mast cells (MCs) and their specific proteases. **The aim** of this study was to characterize the role of mast cell proteases chymase, tryptase, and carboxypeptidase A3 (CPA3) in the lung damage associated with COVID-19. **Methods.** The study included postmortem lung biopsies from 30 patients who died of severe COVID-19, and biopsies from 9 control group patients. Histological preparations were made and protease profile and degranulation activity of MCs were analyzed. In addition, some demographic, clinical, and laboratory parameters were analyzed. **Results.** The average number of tryptase-positive MCs without evidence of degranulation and the total number of CPA3-positive MCs were statistically significantly higher in patients with COVID-19, and the number of tryptase-positive and CPA3-positive MCs fragments was lower compared with controls. Negative correlations were established between the numbers of tryptase-positive MCs and red blood cell count. Negative correlations were found between non-granulating tryptase-positive MCs and hemoglobin levels. Positive correlations were noted between tryptase-positive MCs and the leukocytes and eosinophils counts, and negative correlations were noted between the number of CPA3-positive cells and the platelet count. A positive correlation was found between the number of adjoining MCs, as well as fragments of tryptase-positive MCs, and the erythrocyte sedimentation rate (ESR). A negative correlation was also observed between the number of non-degranulated CPA3-positive MCs and the blood level of C-reactive protein. In patients with COVID-19, reduced degranulation activity of tryptase-positive MCs was found along with increased representation of CPA3-positive MCs. Several trends and associations with laboratory test results were noted. The potential involvement of MCs in the development of anemia and thrombocytopenia is considered. Associations were established between tryptase-positive MCs and the peripheral blood counts of leukocytes and eosinophils, as well as ESR. **Conclusion.** The results obtained are highly contradictory. Since many aspects of the involvement of MCs and their proteases in COVID-19 pathogenesis are still unknown, studies with larger cohorts of patients are needed.

Key words: mast cells, COVID-19, lung damage, chymase, tryptase, carboxypeptidase A3.

Conflict of interest. The authors report that there is no conflict of interest.

Funding. There was no sponsorship or financial support for the article.

Ethical review. The study protocol No.8 was approved by the Local Ethics Committee of State Budgetary Institution of Higher Professional Education "Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko", Ministry of Public Health of the Russian Federation, on November 17, 2021. Written informed voluntary consents were obtained.

© Budnevsky A.V. et al., 2023

For citation: Budnevsky A.V., Avdeev S.N., Ovsyannikov E.S., Shishkina V.V., Esaulenko D.I., Filin A.A., Savushkina I.A., Perveeva I.M., Alekseeva N.G. The role of mast cells and their proteases in lung damage associated with COVID-19. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (1): 17–26 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-17-26

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*), вызванная вирусом SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*), впервые зарегистрирована в декабре 2019 г. в Ухане (Китай). После объявления пандемии COVID-19 перед наукой и общественным здравоохранением встали сложные задачи. Известно, что при воздействии вируса может наблюдаться как бессимптомное, так и тяжелое течение заболевания с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточностью вплоть до летального исхода [1]. Критическая форма COVID-19 является разновидностью «цитокинового шторма», который характеризуется гиперактивацией Т-клеток, макрофагов и натуральных киллеров с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов [1, 2].

Тучные клетки (ТК) – это иммунные клетки миелоидного ряда, представленные по всему организму, которые синтезируют большое количество цитокинов, хемокинов и других медиаторов и регулируют функции иммунных клеток (макрофагов, гранулоцитов, Т-клеток, В-клеток и натуральных киллеров) [3]. ТК вовлечены в патофизиологию аллергических реакций, иммунного ответа, воспаления, желудочно-кишечных расстройств, многих видов злокачественных новообразований и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5]. Уже известна важная роль ТК в патогенезе бронхиальной астмы (БА), рассматривается также их участие в патогенезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [6]. Кроме того, появляется все больше данных о роли ТК в поражении легких при COVID-19 [3, 7–9].

ТК выделяются из гранул или секретируются *de novo* биологически активными веществами – гистамином, гепарином, протеазами (β -триптаза, химаза, карбоксипептидаза А3 (CPA3), цитокинами (интерлейкины (IL)-6, IL-1, IL-31, IL-33 и фактор некроза опухоли- α), простагландинами и лейкотриенами, факторами роста и др. [10], некоторые из которых усугубляют воспаление при COVID-19 [11].

Известно, что экспрессируемая ТК триптаза играет роль в инфицировании организма SARS-CoV-2 [12], а химаза участвует в активном гидролизе ангиотензина I в ангиотензин II, являясь участником развития легочной гипертензии [13].

Таким образом, имеется много предпосылок для растущего интереса к биологии ТК и роли их медиаторов, в т. ч. специфических ферментов, в патогенезе НКИ COVID-19. Учитывая актуальность разработки новых методов лечения данного заболевания [14], можно рассматривать ТК как потенциальную мишень для воздействия патогенетической терапии [9].

Целью исследования явилось уточнение роли протеаз ТК – химазы, триптазы и CPA3 в развитии поражения легких у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты ($n = 30$: 15 (50 %) мужчин, 15 (50 %) женщин; средний возраст – $67,2 \pm 11,7$ года) с установленным диагнозом COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения, подтвержденным методом полимеразной цепной реакции, с развитием двусторонней вирусной внебольничной пневмонии, ОРДС (при установлении диагноза

ОРДС использовались диагностические критерии «Берлинская дефиниция» ОРДС – *The ARDS Definition Task Force* [15, 16], получавших лечение в отделениях для лечения COVID-19 в период с сентября 2021 по март 2022 г. и умерших в результате COVID-19.

Забор аутопсийного материала легких у умерших больных основной группы осуществлялся на базах патологоанатомических отделений стационаров. В контрольную группу были включены пациенты ($n = 9$: 4 (44 %) мужчины, 5 (56 %) женщин; средний возраст – $63,42 \pm 10,80$ года), умершие от внешних причин; забор аутопсийного материала легких в этом случае осуществлялся на базе бюро судебно-медицинской экспертизы.

В исследование не включались пациенты с хроническими заболеваниями органов дыхания (БА, ХОБЛ, хронический бронхит, профессиональные заболевания легких) и другими (кроме COVID-19) инфекционными заболеваниями легких (пневмонии другой этиологии, туберкулез и др.), тромбозом легочной артерии, онкологическими, в т. ч. онкогематологическими заболеваниями, гепатитом, циррозом печени.

Демографические показатели и наличие сопутствующих заболеваний представлены в табл. 1.

Аутопсийный материал подвергался фиксации в 10%-ном нейтральном забуференном формалине и заливке в парафин с последующим изготовлением срезов толщиной 5 мкм для окрашивания гематоксилином и эозином и красителем Гимза и ультратонких срезов толщиной 2 мкм для иммуногистохимического анализа. Иммуногистохимическое окрашивание выполнялось по стандартному протоколу [17], при этом выявлялись триптаза, химаза и СРАЗ ТК. Идентификация протеаз проводилась с помощью первичных мышинных антител *Anti-Mast Cell Tryptase antibody* (клон AA1, #ab2378; разведение 1 : 4 000), *Anti-Mast Cell Chymase antibody* (#ab233103; разведение 1 : 1 000) и *Anti-CРАЗ* (#ab251685; разведение 1 : 1 000). В качестве вторичных антител применялись козы и антикроличьи антитела #AS-R1-HRP, которые визуализировались *ImmPAC-TM DAB Peroxidase Substrat Kit* (#SK-4105) по протоколу, указанному в инструкции. Ядра контрастировались гематоксилином Майера, после чего срезы помещались в монтажную среду. Состояние активации ТК оценивались по количественному представителю триптаза-, химаза- и СРАЗ-позитивных ТК [18–20].

Микропрепараты анализировались с помощью микроскопа *Zeiss Axio Imager.A2* (*Carl Zeiss*, Германия) с системой фотодокументирования изображений и цифровой камерой *Camera Axiocam 506 color* (*Carl Zeiss*, Германия). Обработка изображений осуществлялась в программе ZEN 2.3. ТК подсчитывались при помощи объектива $\times 40$ с анализом ≥ 50 полей зрения. При анализе микропрепаратов подсчитывалось общее число ТК с распределением по степени дегрануляции. Также проводился количественный анализ протеазного профиля (триптаза, химаза, СРАЗ) на 1 мм².

Анализ препаратов осуществлялся на базе Научно-исследовательского института экспериментальной

Таблица 1
Демографическая характеристика пациентов и наличие сопутствующих заболеваний

Table 1
Demographic characteristics of patients and their comorbidities

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Число пациентов, n (%):	30 (100)	9 (100)
Пол, n (%):		
• мужчины	15 (50)	4 (44)
• женщины	15 (50)	5 (56)
Возраст, годы	$67,2 \pm 11,7$	$63,42 \pm 10,8$
ПЦР SARS-CoV-2 «+», n (%)	30 (100)	0 (0)
Двусторонняя пневмония, n (%)	30 (100)	0 (0)
ОРДС, n (%)	30 (100)	0 (0)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	8 (27)	2 (22)
Гипертоническая болезнь, n (%)	26 (87)	8 (89)
Хроническая ишемическая болезнь сердца, n (%)	4 (13)	1 (11)
Ишемический инсульт, n (%)	2 (7)	1 (11)
ХСН, n (%)	11 (37)	3 (33)
Стадия* ХСН, n (%):		
• I	2 (7)	1 (11)
• IIА	9 (30)	2 (22)
• IIБ	0 (0)	0 (0)
• III	0 (0)	0 (0)
Ожирение, n (%)	13 (43)	4 (44)
Степень ожирения, n (%):		
• I	4 (13)	1 (11)
• II	3 (10)	1 (11)
• III	6 (20)	2 (22)
Хроническая болезнь почек, n (%)	2 (7)	1 (11)

Примечание: ПЦР – полимеразная цепная реакция; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; стадии хронической сердечной недостаточности указаны по классификации Д.Н. Стажеско и В.Х. Василенко.

Note: * stages of chronic heart failure were classified according to D.N. Stazhesko and V.Kh. Vasilenko.

биологии и медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

У пациентов основной группы при поступлении в стационар и как минимум однократно в динамике выполнялись стандартный общий (ОАК) и биохимический анализы крови с определением уровня креатинина, мочевины, глюкозы, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, общего билирубина и С-реактивного белка (СРБ).

Результаты подвергались статистической обработке с помощью программы *Statgraphics Centurion XV*. Нормальность распределения данных оценивалась с помощью нормализованных коэффициентов эксцес-

са и асимметрии, а также критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – выборочное среднее, σ – стандартное отклонение, при ненормальном – в виде $Me (V_{0,25}; V_{0,75})$, где Me – медиана, $V_{0,25}$ и $V_{0,75}$ – верхний и нижний квартили соответственно. Корреляционный анализ в основной группе производился с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования определено среднее количество триптаза-позитивных, химаза-позитивных, СРАЗ-позитивных ТК на 1 мм² в группах COVID-19 и контроля. Кроме того, в каждой группе были оценены количество триптаза-, химаза- и СРАЗ-позитивных ТК с признаками дегрануляции, без дегрануляции, фрагментов ТК, а также совместных прилежаний ТК. Результаты численно представлены в табл. 2, графически – на рис. 1–3.

В тканях легких у пациентов с COVID-19 обнаружено обширное представительство ТК с различным протеазным профилем и дегрануляционной активностью (рис. 4–6).

Статистически значимых различий в общем количестве триптаза-позитивных ТК, так же, как и химаза-позитивных ТК, у пациентов исследуемых групп

не обнаружено. Однако стоит отметить статистически значимое различие на уровне, близком к абсолютному, в среднем количестве триптаза-позитивных ТК без признаков дегрануляции на 1 мм² между группой пациентов с COVID-19 и контролем ($p < 0,0001$). В группе пациентов с COVID-19 количество триптаза-позитивных ТК с признаками дегрануляции было меньше такового в группе контроля, но статистически значимых различий не установлено. Однако фрагменты триптаза-позитивных ТК в статистически значимо меньшем количестве были представлены у пациентов с COVID-19 ($p = 0,0001$). В совокупности эти данные могут свидетельствовать о сниженной дегрануляционной активности триптаза-позитивных ТК у пациентов с COVID-19.

Среди химаза-позитивных ТК дегранулированные ТК и фрагменты ТК в легких пациентов с COVID-19 представлены в меньшей степени, чем в контроле, однако без статистически значимых различий. Химаза-позитивные ТК без признаков дегрануляции более широко представлены в основной группе по сравнению с контролем ($p = 0,0455$).

Иные результаты получены относительно активности СРАЗ-позитивных ТК в исследуемом материале. Обнаружено статистически значимо большее общее количество СРАЗ-позитивных ТК на 1 мм² в основной группе по сравнению с таковым в группе контроля и меньшее количество фрагментов ТК ($p = 0,0411$ и $0,0355$ соответственно).

Таблица 2
Протеазный профиль (триптаза, химаза, карбоксипептидаза-А3) и секреторная активность тучных клеток в тканях легких у пациентов основной и контрольной групп

Table 2
Protease profile (trypsin, chymase, carboxypeptidase-A3) and secretory activity of mast cells in lung tissues of patients from the main and control groups

Показатель	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 9)	p-value
Среднее количество триптаза-позитивных ТК на 1 мм ²			
ТК без признаков дегрануляции	11,54 (8,57; 18,13)	2,0 (1,78; 2,44)	0,0000
Дегранулированные ТК	12,74 (9,2; 31,6)	19,78 (15,78; 26,2)	0,2501
Фрагменты ТК	1,14 (0,0; 3,56)	7,56 (5,78; 10,22)	0,0001
Совместное прилежание ТК	0,635 (0,0; 1,6)	1,33 (0,89; 1,78)	0,1383
Всего	27,265 (21,2; 42,35)	28,0 (24,0; 35,11)	0,8545
Среднее количество химаза-позитивных ТК на 1 мм ²			
ТК без признаков дегрануляции	2,07 (1,18; 2,82)	1,11 (0,89; 1,11)	0,0455
Дегранулированные ТК	2,705 (1,62; 4,2)	4,44 (2,0; 5,33)	0,4138
Фрагменты ТК	0,56 (0,0; 1,04)	0,67 (0,44; 0,89)	0,6201
Совместное прилежание ТК	0,0 (0,0; 0,34)	0,44 (0,44; 0,89)	0,1044
Всего	4,93 (3,8; 9,2)	5,56 (3,56; 6,44)	0,8807
Среднее количество СРАЗ-позитивных ТК на 1 мм ²			
ТК без признаков дегрануляции	5,07 (4,36; 6,86)	4,025 (2,935; 6,035)	0,1032
Дегранулированные ТК	2,465 (1,15; 4,62)	1,52 (0,86; 3,105)	0,2442
Фрагменты ТК	0,0 (0,0; 1,15)	1,44 (0,85; 2,58)	0,0355
Совместное прилежание ТК	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,9197
Всего	7,795 (6,88; 10,56)	6,02 (5,36; 8,085)	0,0411

Примечание: СРАЗ – карбоксипептидаза А3; ТК – тучные клетки.

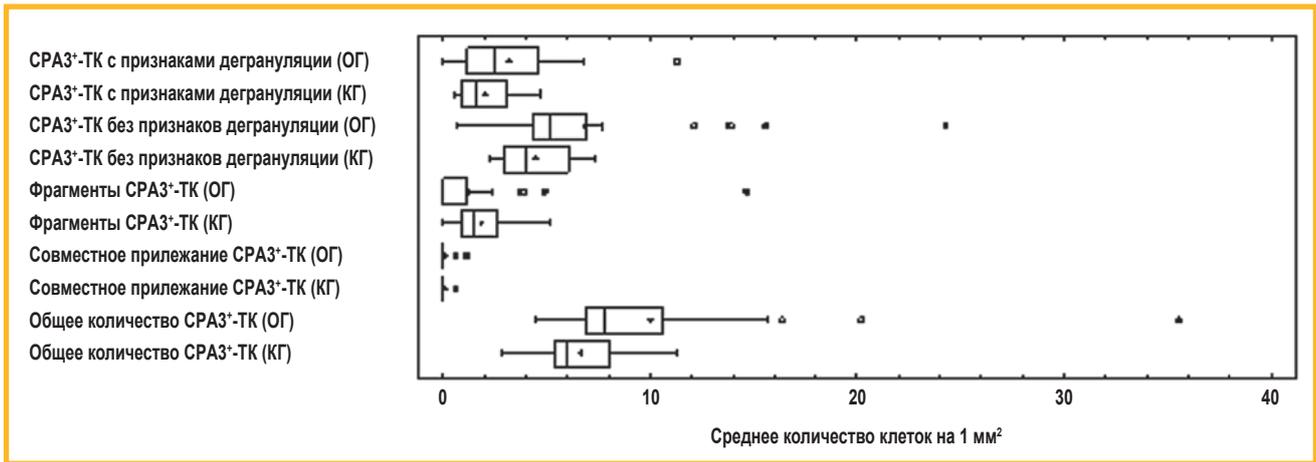


Рис. 1. Секреторная активность СРА3-позитивных тучных клеток в тканях легких пациентов основной и контрольной групп (диаграмма *Box-and-Whisker Plot*)

Примечание: СРА3 – карбоксипептидаза А3; ТК – тучные клетки; ОГ – основная группа; КГ – контрольная группа.

Figure 1. Secretory activity of SPAS3-positive mast cells in lung tissues of patients from the main and control groups (*Box-and-Whisker Plot*)

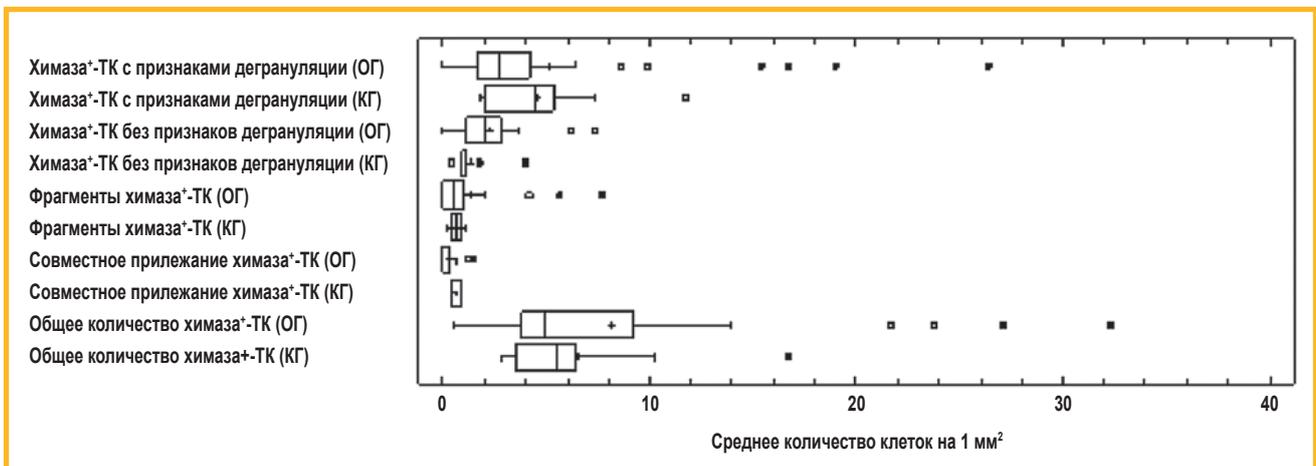


Рис. 2. Секреторная активность химаза-позитивных тучных клеток в тканях легких пациентов основной и контрольной групп (диаграмма *Box-and-Whisker Plot*)

Примечание: ТК – тучные клетки; ОГ – основная группа; КГ – контрольная группа.

Figure 2. Secretory activity of chymase-positive mast cells in lung tissues of patients from the main and control groups (*Box-and-Whisker Plot*)

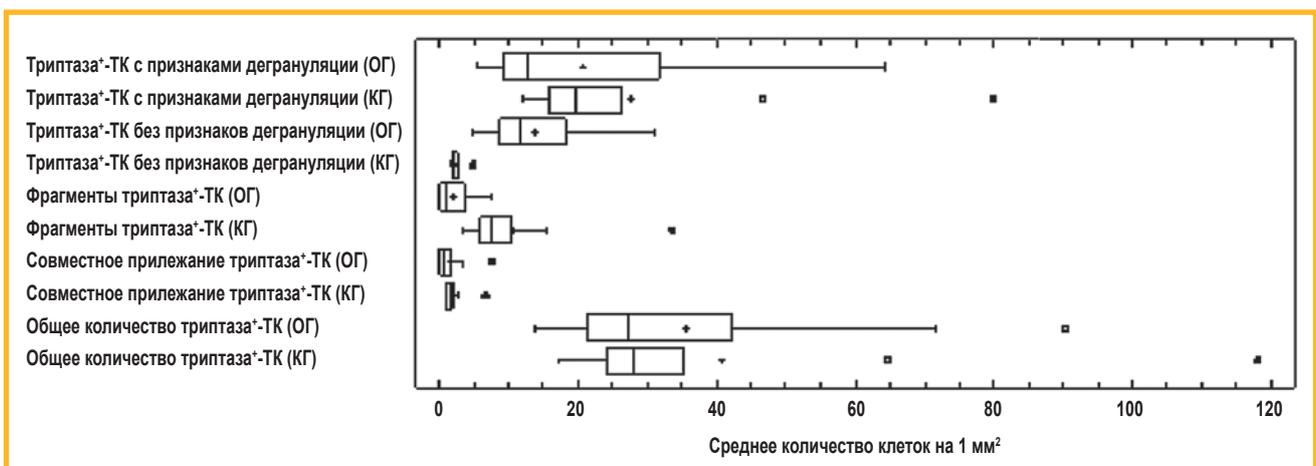


Рис. 3. Секреторная активность триптаза-позитивных тучных клеток в тканях легких пациентов основной и контрольной групп (диаграмма *Box-and-Whisker Plot*)

Примечание: ТК – тучные клетки; ОГ – основная группа; КГ – контрольная группа.

Figure 3. Secretory activity of tryptase-positive mast cells in lung tissues of patients from the main and control groups (*Box-and-Whisker Plot*)

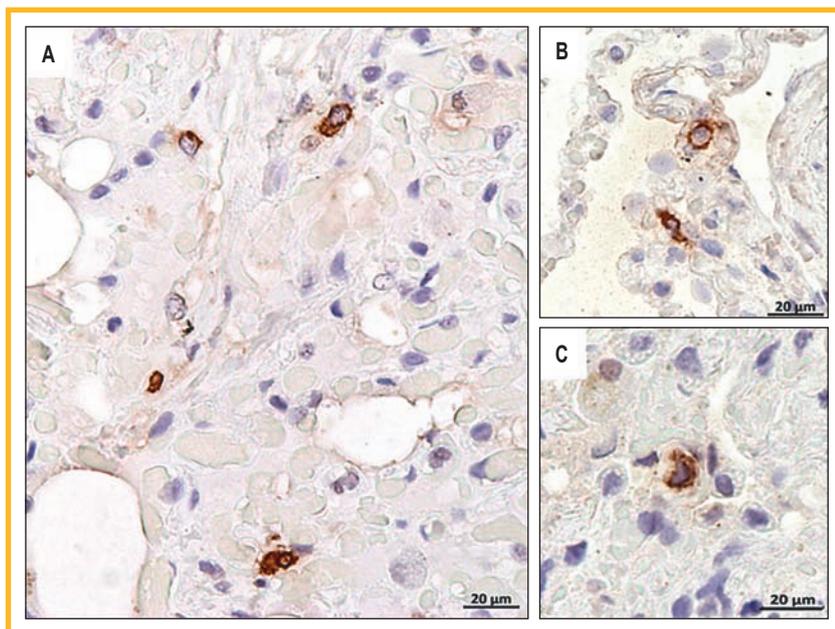


Рис. 4. Иммуногистохимическая реакция с антителами к триптазе (*Anti-Mast Cell Tryptase antibody*; клон AA1, #ab2378; разведение 1 : 4 000), ядра докрашены гематоксилином Майера. А – неравномерное распределение триптаза-позитивных тучных клеток в легочной паренхиме, количество гранул в цитоплазме клеток меняется в зависимости от их функциональной активности; В, С – тучные клетки, содержащие гранулы триптазы в состоянии дегрануляции (гранул мало, отдельные гранулы находятся за пределами цитоплазмы тучных клеток)

Figure 4. Immunohistochemical reaction with Anti-Mast Cell Tryptase antibodies (clone AA1, #ab2378; dilution 1 : 4,000). The nuclei were stained with Mayer's hematoxylin. A, uneven distribution of tryptase-positive mast cells in the lung parenchyma. The number of granules in the cytoplasm of cells depended on their functional activity; B, C, mast cells containing tryptase granules in a state of degranulation: there are few granules, some granules are outside the mast cells

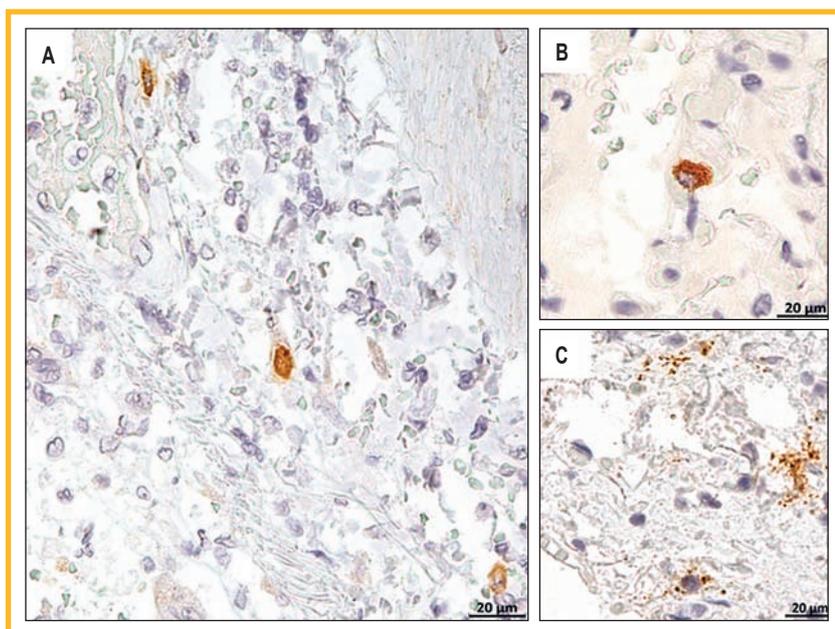


Рис. 5. Иммуногистохимическая реакция с антителами к химазе (*Anti-Mast Cell Chymase antibody*; #ab233103; разведение 1 : 1 000), ядра докрашены гематоксилином Майера. А – общий вид тучных клеток с положительной экспрессией в легочной ткани; В – тучная клетка с гранулами химазы принадлежит эндотелиоциту; С – выраженная дегрануляция (гранулы с химазой «рассыпаны» в межклеточном матриксе)

Figure 5. Immunohistochemical reaction with Anti-Mast Cell Chymase antibodies; #ab233103; dilution 1 : 1,000; the nuclei were stained with Mayer's hematoxylin. A, general view of mast cells with positive expression in the lung tissue; B, a mast cell with chymase granules that belongs to an endotheliocyte; C, pronounced degranulation: granules with chymase are scattered in the intercellular matrix

Кроме того, в основной группе проанализированы корреляционные связи и установлена зависимость количества триптаза-, химаза- или СРА3-позитивных клеток и некоторых демографических и клинико-лабораторных показателей. Общее количество СРА3-позитивных ТК на 1 мм² было достоверно выше у пациентов более старшего возраста ($r = 0,6205$; $p = 0,0253$), такая же связь наблюдалась для недегранулированных СРА3-позитивных ТК ($r = 0,550$; $p = 0,0473$), совместно прилежащих ($r = 0,5863$; $p = 0,0345$) и фрагментов ($r = 0,6108$; $p = 0,0277$) триптаза-позитивных ТК.

Обнаружены сильные отрицательные корреляционные связи общего количества триптаза-позитивных ТК ($r = -0,8207$; $p = 0,0138$), а также количества триптаза-позитивных ТК с признаками дегрануляции

($r = -0,77200$; $p = 0206$) с содержанием эритроцитов крови по результатам последнего ОАК, выполненного пациенту незадолго до летального исхода. Вместе с тем количество триптаза-позитивных ТК без признаков дегрануляции отрицательно коррелирует с содержанием гемоглобина в ОАК, выполненном пациенту незадолго до летального исхода ($r = -0,7697$; $p = 0,0209$).

Триптаза-позитивные ТК в аутопсийном материале легких проявили себя и в корреляциях с лейкоцитами крови. Среднее количество на 1 мм² как отдельно лежащих ($r = 0,6659$; $p = 0,0457$), так и совместно прилежащих триптаза-позитивных ТК ($r = 0,7779$; $p = 0,0196$) положительно коррелировало с содержанием лейкоцитов по результатам ОАК, выполненном пациенту незадолго до летального исхода. Также количество как отдельно лежащих ($r = 0,7652$;

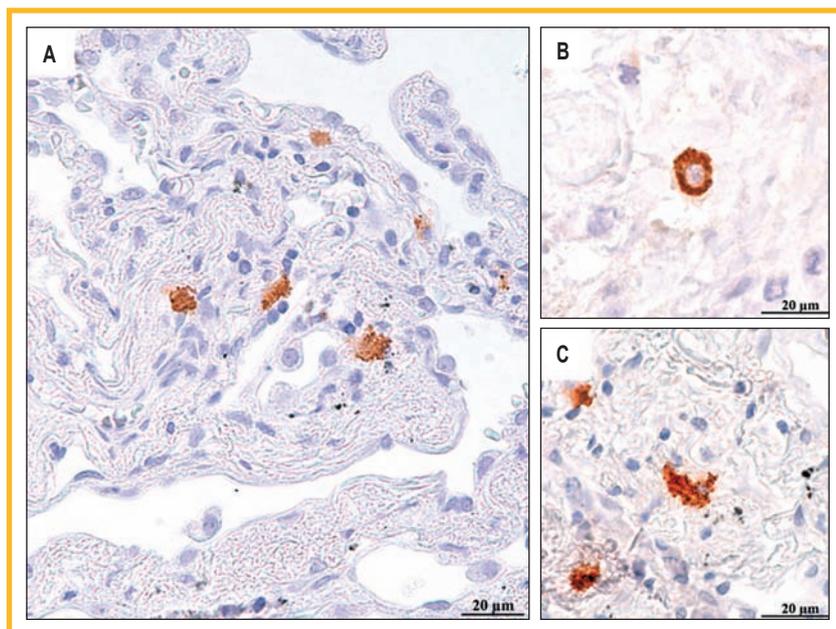


Рис. 6. Иммуногистохимическая реакция с антителами к карбоксипептидазе (Anti-CPA3; #ab251685; разведение 1 : 1 000), ядра докрашены гематоксилином Майера. А – тучные клетки в легочной ткани с гранулами карбоксипептидазы с разной выраженностью дегрануляции; В – гранулы в цитоплазме без признаков дегрануляции; С – выделение гранул карбоксипептидазы тучными клетками

Figure 6. Immunohistochemical reaction with anti-carboxypeptidase antibodies (Anti-CPA3; #ab251685; dilution 1 : 1,000). The nuclei were stained with Mayer's hematoxylin. A, mast cells in the lung tissue with granules of carboxypeptidase with different degree of degranulation; B, granules in the cytoplasm, without signs of degranulation; C, release of carboxypeptidase granules by mast cells

$p = 0,0217$), так и совместно прилежащих триптаза-положительных ТК ($r = 0,8180$; $p = 0,0141$) положительно коррелировало с содержанием эозинофилов по результатам ОАК.

Обнаружены отрицательные корреляционные связи общего количества CPA3-положительных клеток ($r = -0,6727$; $p = 0,0436$) и CPA3-положительных клеток без признаков дегрануляции ($r = -0,7091$; $p = 0,0334$) с содержанием тромбоцитов по результатам ОАК, выполненном незадолго до летального исхода.

Установлена прямая корреляция между количеством совместно прилежащих триптаза-положительных ТК, а также фрагментов триптаза-положительных ТК со скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) ($r = 0,8180$; $p = 0,0141$ и $r = 0,7652$; $p = 0,0217$ соответственно).

Кроме того, в исследовании продемонстрирована сильная отрицательная корреляция количества триптаза-положительных ТК без признаков дегрануляции с уровнем креатинина крови ($r = -0,7173$; $p = 0,0314$). Такие же данные получены для фрагментов CPA3-положительных ТК ($r = -0,7038$; $p = 0,0347$).

Наконец, обнаружена сильная отрицательная корреляция между количеством CPA3-положительных ТК без признаков дегрануляции и уровнем важнейшего маркера воспаления – СРБ крови ($r = -0,7333$; $p = 0,0278$).

С другими показателями ОАК и биохимического анализа крови, определенными у пациентов, достоверные корреляционные связи показателей ТК не установлены.

Обсуждение

Ранее были представлены результаты анализа количества ТК различных биологических сред у пациентов с COVID-19. *J.S.Motta Junior et al.* выявлена повышенная плотность периваскулярных и септальных ТК, экспрессирующих IL-4, в аутопсийном материале легких от пациентов с COVID-19 по сравнению с таковой в контроле и образцах легких, полученных от пациентов с H1N1 [21]. Однако анализ протеаз-

ного профиля ТК в данном исследовании не проводился.

В исследовании *Z.Zhou et al.* обнаружено повышенное количество активированных ТК в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольными образцами здоровых лиц [22]. Сообщается также об увеличенном содержании протеаз ТК в сыворотке крови у пациентов с COVID-19. *S.Gebremeskel et al.* обнаружены более высокие уровни химазы, β -триптазы и CPA3 в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой, что указывает на системную активацию ТК у этих пациентов [23]. Эти данные согласуются с результатами, полученными *J.Tan et al.* Показано, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 повышен уровень химазы плазмы [24]. *R.Soria-Castro et al.*, независимо от *S.Gebremeskel et al.*, также обнаружено увеличенное содержание CPA3 в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 [25], что согласуется с полученными в настоящем исследовании результатами о статистически значимо большем общем количестве CPA3-положительных ТК на 1 мм² в аутопсийном материале легких, полученном от пациентов с COVID-19 по сравнению с таковым в группе контроля, что может свидетельствовать об участии данной протеазы ТК в патогенезе НКИ COVID-19.

Статистически значимых различий в общем количестве триптаза-положительных ТК в исследуемых группах не обнаружено, а анализ дегрануляционной активности может свидетельствовать о сниженной дегрануляционной активности триптаза-положительных ТК у пациентов с COVID-19. Однако *S.Gebremeskel et al.* в легких у пациентов с COVID-19 обнаружена повышенная экспрессия генов *TPSB2* (*Tryptase beta-2*) и *TPSAB1* (*Tryptase Alpha/Beta-1*), которые кодируют триптазу ТК, что предполагает активацию ТК в легких у этих пациентов [23].

Обнаруженные сильные отрицательные корреляционные связи общего количества триптаза-положительных ТК, а также количества триптаза-положительных

ТК с признаками дегрануляции с содержанием эритроцитов крови могут формировать гипотезу о потенциальной связи ТК и продуктов их дегрануляции, а именно – триптазы, с развитием анемии. Имеются данные о развитии анемии у пациентов с синдромом активации ТК [26], однако она имеет многофакторное происхождение, потому механизмы установленной связи для пациентов с COVID-19 еще предстоит выяснить. Вместе с тем отрицательная корреляция количества триптаза-позитивных ТК без признаков дегрануляции с содержанием гемоглобина вызывает некоторое противоречие.

Триптаза-позитивные ТК в аутопсийном материале легких проявили себя и в положительных корреляциях с содержанием лейкоцитов и эозинофилов в крови. Полученные результаты согласуются с уже существующими данными о влиянии триптазы ТК на статус активации эозинофилов с индуцированием высвобождения эозинофильной пероксидазы и β -гексозаминидазы из эозинофилов периферической крови [27].

Обнаруженные отрицательные корреляционные связи общего количества СРАЗ-позитивных клеток и СРАЗ-позитивных клеток без признаков дегрануляции с содержанием тромбоцитов в ОАК вызывают предположение об участии ТК в развитии тромбоцитопении. Ранее сообщалось о способности ТК синтезировать фактор активации тромбоцитов, играющий важную роль в легочном микротромбозе у пациентов с COVID-19. Вместе с тем доказана связь тромбоцитопении с развитием неблагоприятных исходов у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [28, 29].

Обращает на себя внимание установленная сильная отрицательная корреляция между количеством СРАЗ-позитивных ТК без признаков дегрануляции и уровнем СРБ крови. R.Soria-Castro et al. установлена положительная корреляция между уровнем СРАЗ сыворотки крови пациентов с COVID-19 и показателем СРБ [25], что может свидетельствовать об участии данной протеазы ТК в патогенезе НКИ COVID-19.

Заключение

Таким образом, полученные результаты весьма противоречивы – у пациентов с COVID-19 обнаружена сниженная дегрануляционная активность триптаза-позитивных ТК наряду с повышенным представителем СРАЗ-позитивных ТК. Отмечены некоторые возрастные тенденции и обнаружены связи с лабораторными показателями. Рассматривается потенциальное участие ТК в развитии анемии и тромбоцитопении, установлены связи триптаза-позитивных ТК с уровнем лейкоцитов и эозинофилов периферической крови, а также СОЭ. При этом требуется дальнейшее уточнение противоречий обратной связи СРАЗ-позитивных ТК с уровнями креатинина и СРБ. Имеются различные исследования количества ТК и их протеаз в сыворотке крови, жидкости бронхоальвеолярного лаважа в аутопсийном материале легких пациентов с COVID-19 [21, 22, 24, 25]. Однако многие аспекты участия ТК и их протеаз в патогенезе COVID-19 оста-

ются неясными, что обуславливает необходимость проведения исследований на более крупных когортах пациентов, результаты которых помогут заполнить существующие пробелы и откроют возможности использования уже имеющихся или разработки новых препаратов, способных влиять на данное звено патогенеза и улучшать исходы заболевания.

Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf [Дата обращения: 15.07.22].
2. Theoharides T.C. Potential association of mast cells with coronavirus disease 2019. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2021; 126 (3): 217–218. DOI: 10.1016/j.anaai.2020.11.003.
3. Afrin L.B., Weinstock L.B., Molderings G.J. COVID-19 hyperinflammation and post-COVID-19 illness may be rooted in MCs activation syndrome. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 100: 327–332. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.016.
4. Krystel-Whittemore M., Dileepan K.N., Wood J.G. Mast cell: a multi-functional master cell. *Front. Immunol.* 2016; 6: 620. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00620.
5. Atiakshin D.A., Shishkina V.V., Esaulenko D.I. et al. Mast cells as the target of the biological effects of molecular hydrogen in the specific tissue microenvironment. *Int. J. Biomed.* 2022; 12 (2): 183–187. DOI: 10.21103/Article12(2)_RA2.
6. Jing H., Liu L., Zhou J., Yao H. Inhibition of C-X-C motif chemokine 10 (CXCL10) protects mice from cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Sci. Monit.* 2018; 24: 5748–5753. DOI: 10.12659/MSM.909864.
7. Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., Shishkina V.V. et al. Possible unexplored aspects of COVID-19 pathogenesis: the role of Carboxypeptidase A3. *Int. J. Biomed.* 2022; 12 (2): 179–182. DOI: 10.21103/Article12(2)_RA1.
8. Nagashima S., Dutra A.A., Arantes M.P. et al. COVID-19 and lung mast cells: the kallikrein-kinin activation pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (3): 1714. DOI: 10.3390/ijms23031714.
9. Lam H.Y., Tergaonkar V., Kumar A.P., Ahn K.S. Mast cells: Therapeutic targets for COVID-19 and beyond. *IUBMB Life.* 2021; 73 (11): 1278–1292. DOI: 10.1002/iub.2552.
10. Elieh Ali Komi D., Wöhrl S., Bielory L. Mast cell biology at molecular level: a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020; 58 (3): 342–365. DOI: 10.1007/s12016-019-08769-2.
11. Kempuraj D., Selvakumar G.P., Ahmed M.E. et al. COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation. *Neuroscientist.* 2020; 26 (5-6): 402–414. DOI: 10.1177/1073858420941476.
12. Theoharides T.C. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors.* 2020; 46 (3): 306–308. DOI: 10.1002/biof.1633.
13. Kosanovic D., Luitel H., Dahal B.K. et al. Chymase: a multifunctional player in pulmonary hypertension associated with lung fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 1084–1094. DOI: 10.1183/09031936.00018215.
14. Banin I.N., Budnevsky A.V., Grechkin V.I. et al. The experience of surfactant therapy in severe COVID-19 pneumonia: a case report. *Int. J. Biomed.* 2021; 11 (2): 177–180. DOI: 10.21103/Article11(2)_CR1.
15. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»). *Анестезиология и реаниматология.* 2020; (2): 5–39. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215.
16. ARDS Definition Task Force, Ranieri V.M., Rubenfeld G.D. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA.* 2012; 307 (23): 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
17. Buchwalow I.B., Boecker W. *Immunohistochemistry: basics and methods.* Berlin: Springer; 2010.

18. Atiakshin D., Buchwalow I., SamoiloVA V., Tiemann M. Tryptase as a polyfunctional component of mast cells. *Histochem. Cell Biol.* 2018; 149 (5): 461–477. DOI: 10.1007/s00418-018-1659-8.
19. Atiakshin D., Buchwalow I., Tiemann M. Mast cell chymase: morphofunctional characteristics. *Histochem. Cell Biol.* 2019; 152 (4): 253–269. DOI: 10.1007/s00418-019-01803-6.
20. Шишкина В.В., Клочкова С.В., Алексеева Н.Т. и др. Триптазный профиль популяции тучных клеток кожи крыс при раневом процессе. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2020; 9 (4): 84–89. DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-4-84-89.
21. Motta Junior J.D.S., Miggiolaro A.F.R.D.S., Nagashima S. et al. Mast cells in alveolar septa of COVID-19 patients: a pathogenic pathway that may link interstitial edema to immunothrombosis. *Front. Immunol.* 2020; 11: 574862. DOI: 10.3389/fimmu.2020.574862.
22. Zhou Z., Ren L., Zhang L. et al. Heightened Innate Immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. *Cell Host Microbe.* 2020; 27 (6): 883–890.e2. DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.017.
23. Gebremeskel S., Schanin J., Coyle K.M. et al. Mast cell and eosinophil activation are associated with COVID-19 and TLR-mediated viral inflammation: Implications for an Anti-Siglec-8 antibody. *Front. Immunol.* 2021; 12: 650331. DOI: 10.3389/fimmu.2021.650331.
24. Tan J., Anderson D.E., Rathore A.P.S. et al. Signatures of mast cell activation are associated with severe COVID-19. *MedRxiv.* 2021; 2021.05.31.21255594. DOI: 10.1101/2021.05.31.21255594.
25. Soria-Castro R., Meneses-Preza Y.G., Rodríguez-Lopez G.M. et al. Severe COVID-19 is marked by dysregulated serum levels of carboxypeptidase A3 and serotonin. *J. Leukoc. Biol.* 2021; 110 (3): 425–431. DOI: 10.1002/JLB.4HI0221-087R.
26. Afrin L.B. Presentation, diagnosis, and management of mast cell activation syndrome. In: Murray D.B., ed. *Mast cells: Phenotypic features, biological functions and role in immunity.* Hauppauge: Nova Science Publishers; 2013: 155–232. Available at: <https://www.jillcarnahan.com/downloads/MCAS-Afrin.pdf> [Accessed: July 10, 2022].
27. Vliagoftis H., Lacy P., Luy B. et al. Mast cell tryptase activates peripheral blood eosinophils to release granule-associated enzymes. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2004; 135 (3): 196–204. DOI: 10.1159/000081304.
28. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 506: 145–148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
29. Zhao X., Wang K., Zuo P. et al. Early decrease in blood platelet count is associated with poor prognosis in COVID-19 patients—indications for predictive, preventive, and personalized medical approach. *EPMA J.* 2020; 11 (2): 139–145. DOI: 10.1007/s13167-020-00208-z.
30. Поступила: 23.07.22
Принята к печати: 04.10.22
7. Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., Shishkina V.V. et al. Possible unexplored aspects of COVID-19 pathogenesis: the role of Carboxypeptidase A3. *Int. J. Biomed.* 2022; 12 (2): 179–182. DOI: 10.21103/Article12(2)_RA1.
8. Nagashima S., Dutra A.A., Arantes M.P. et al. COVID-19 and lung mast cells: the kallikrein-kinin activation pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (3): 1714. DOI: 10.3390/ijms23031714.
9. Lam H.Y., Tergaonkar V., Kumar A.P., Ahn K.S. Mast cells: Therapeutic targets for COVID-19 and beyond. *IUBMB Life.* 2021; 73 (11): 1278–1292. DOI: 10.1002/iub.2552.
10. Elieh Ali Komi D., Wöhrl S., Bielory L. Mast cell biology at molecular level: a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020; 58 (3): 342–365. DOI: 10.1007/s12016-019-08769-2.
11. Kempuraj D., Selvakumar G.P., Ahmed M.E. et al. COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation. *Neuroscientist.* 2020; 26 (5-6): 402–414. DOI: 10.1177/1073858420941476.
12. Theoharides T.C. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors.* 2020; 46 (3): 306–308. DOI: 10.1002/biof.1633.
13. Kosanovic D., Luitel H., Dahal B.K. et al. Chymase: a multifunctional player in pulmonary hypertension associated with lung fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 1084–1094. DOI: 10.1183/09031936.00018215.
14. Banin I.N., Budnevsky A.V., Grechkin V.I. et al. The experience of surfactant therapy in severe COVID-19 pneumonia: a case report. *Int. J. Biomed.* 2021; 11 (2): 177–180. DOI: 10.21103/Article11(2)_CR1.
15. Yaroshetsky A.I., Gritsan A.I., Avdeev S.N. et al. [Diagnostics and intensive therapy of acute respiratory distress syndrome (Clinical guidelines of the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists of Russia)]. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2020; (2): 5–39. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215 (in Russian).
16. ARDS Definition Task Force, Ranieri V.M., Rubenfeld G.D. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA.* 2012; 307 (23): 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
17. Buchwalow I.B., Boecker W. *Immunohistochemistry: basics and methods.* Berlin: Springer; 2010.
18. Atiakshin D., Buchwalow I., SamoiloVA V., Tiemann M. Tryptase as a polyfunctional component of mast cells. *Histochem. Cell Biol.* 2018; 149 (5): 461–477. DOI: 10.1007/s00418-018-1659-8.
19. Atiakshin D., Buchwalow I., Tiemann M. Mast cell chymase: morphofunctional characteristics. *Histochem. Cell Biol.* 2019; 152 (4): 253–269. DOI: 10.1007/s00418-019-01803-6.
20. Shishkina V.V., Klochkova S.V., Alekseeva N.T. et al. [Tryptase profile of rat skin mast cell population during wound healing]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii.* 2020; 9 (4): 84–89. DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-4-84-89 (in Russian).
21. Motta Junior J.D.S., Miggiolaro A.F.R.D.S., Nagashima S. et al. Mast cells in alveolar septa of COVID-19 patients: a pathogenic pathway that may link interstitial edema to immunothrombosis. *Front. Immunol.* 2020; 11: 574862. DOI: 10.3389/fimmu.2020.574862.
22. Zhou Z., Ren L., Zhang L. et al. Heightened Innate Immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. *Cell Host Microbe.* 2020; 27 (6): 883–890.e2. DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.017.
23. Gebremeskel S., Schanin J., Coyle K.M. et al. Mast cell and eosinophil activation are associated with COVID-19 and TLR-mediated viral inflammation: Implications for an Anti-Siglec-8 antibody. *Front. Immunol.* 2021; 12: 650331. DOI: 10.3389/fimmu.2021.650331.
24. Tan J., Anderson D.E., Rathore A.P.S. et al. Signatures of mast cell activation are associated with severe COVID-19. *MedRxiv.* 2021; 2021.05.31.21255594. DOI: 10.1101/2021.05.31.21255594.
25. Soria-Castro R., Meneses-Preza Y.G., Rodríguez-Lopez G.M. et al. Severe COVID-19 is marked by dysregulated serum levels of carboxypeptidase A3 and serotonin. *J. Leukoc. Biol.* 2021; 110 (3): 425–431. DOI: 10.1002/JLB.4HI0221-087R.
26. Afrin L.B. Presentation, diagnosis, and management of mast cell activation syndrome. In: Murray D.B., ed. *Mast cells: Phenotypic features, biological functions and role in immunity.* Hauppauge: Nova Science Publishers; 2013: 155–232. Available at: <https://www.jillcarnahan.com/downloads/MCAS-Afrin.pdf> [Accessed: July 10, 2022].
27. Vliagoftis H., Lacy P., Luy B. et al. Mast cell tryptase activates peripheral blood eosinophils to release granule-associated enzymes. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2004; 135 (3): 196–204. DOI: 10.1159/000081304.
28. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 506: 145–148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.

References

1. Ministry of Health of the Russian Federation. [The Temporary Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. Version 15 (February 22, 2022). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf [Accessed: July 15, 2022] (in Russian).
2. Theoharides T.C. Potential association of mast cells with coronavirus disease 2019. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2021; 126 (3): 217–218. DOI: 10.1016/j.anai.2020.11.003.
3. Afrin L.B., Weinstock L.B., Molderings G.J. COVID-19 hyperinflammation and post-COVID-19 illness may be rooted in MCs activation syndrome. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 100: 327–332. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.016.
4. Krystel-Whittemore M., Dileepan K.N., Wood J.G. Mast cell: a multi-functional master cell. *Front. Immunol.* 2016; 6: 620. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00620.
5. Atiakshin D.A., Shishkina V.V., Esaulenko D.I. et al. Mast cells as the target of the biological effects of molecular hydrogen in the specific tissue microenvironment. *Int. J. Biomed.* 2022; 12 (2): 183–187. DOI: 10.21103/Article12(2)_RA2.
6. Jing H., Liu L., Zhou J., Yao H. Inhibition of C-X-C motif chemokine 10 (CXCL10) protects mice from cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Sci. Monit.* 2018; 24: 5748–5753. DOI: 10.12659/MSM.909864.

ta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 506: 145–148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.

29. Zhao X., Wang K., Zuo P. et al. Early decrease in blood platelet count is associated with poor prognosis in COVID-19 patients—indications

for predictive, preventive, and personalized medical approach. *EPMA J.* 2020; 11 (2): 139–145. DOI: 10.1007/s13167-020-00208-z.

Received: July 23, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Будневский Андрей Валериевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000211712746>)

Andrey V. Budnevsky, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000211712746>)

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-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

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

Овсянников Евгений Сергеевич — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8545-6255>)

Evgeniy S. Ovsyannikov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8545-6255>)

Шишкина Виктория Викторовна — к. м. н., директор Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины, доцент кафедры гистологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 243-76-88; e-mail: 4128069@gmail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9185-4578>)

Viktoria V. Shishkina, Candidate of Medicine, Director of the Research Institute of Experimental Biology and Medicine, Associate Professor, Department of Histology, State Budgetary Institution of Higher Professional Education “Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko”, Ministry of Public Health of the Russian Federation; tel.: (473) 243-76-88; e-mail: 4128069@gmail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9185-4578>)

Есауленко Дмитрий Игоревич — к. м. н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины Федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 243-76-88; e-mail: desaulenko79@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-8834>)

Dmitry I. Esaulenko, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Research Institute of Experimental Biology and Medicine, State Budgetary Institution of Higher Professional Education “Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko”, Ministry of Public Health of the Russian Federation; tel.: (473) 243-76-88; e-mail: desaulenko79@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-8834>)

Филин Андрей Анатольевич — к. м. н., заведующий кафедрой патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 253-98-51; e-mail: filinan@ya.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1670-3694>)

Andrey A. Filin, Candidate of Medicine, Head of the Department of Pathological Anatomy, State Budgetary Institution of Higher Professional Education “Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko”, Ministry of Public Health of the Russian Federation; tel.: (473) 253-98-51; e-mail: filinan@ya.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1670-3694>)

Савушкина Инесса Алексеевна — ассистент кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: savushkina@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6988-1369>)

Inessa A. Savushkina, Assistant, Department of Faculty Therapy, State Budgetary Institution of Higher Professional Education “Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko”, Ministry of Public Health of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: savushkina@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6988-1369>)

Первеева Инна Михайловна — к. м. н., врач-пульмонолог Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1»; тел.: (473) 257-96-22; e-mail: perveeva.inna@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5712-9302>)

Inna M. Perveeva, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Budgetary health-care institution of the Voronezh region “Voronezh Regional Clinical Hospital No.1”; tel.: (473) 257-96-22; e-mail: perveeva.inna@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5712-9302>)

Алексеева Надежда Геннадиевна — клинический ординатор кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: nadya.alekseva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3357-9384>)

Nadezhda G. Alekseeva, Clinical Resident, Department of Faculty Therapy, State Budgetary Institution of Higher Professional Education “Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko”, Ministry of Public Health of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: nadya.alekseva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3357-9384>)

Участие авторов

Будневский А.В. — научное консультирование, редактирование текста

Авдеев С.Н. — научное консультирование, редактирование текста

Овсянников Е.С. — статистическая обработка материала, редактирование текста, разработка материалов и методов

Шишкина В.В. — разработка материалов и методов, анализ препаратов, научное консультирование

Есауленко Д.И. — анализ препаратов, научное консультирование

Филин А.А. — анализ препаратов, научное консультирование

Савушкина И.А. — сбор материала, написание текста, разработка материалов и методов, подготовка к публикации

Первеева И.М. — сбор материала, редактирование текста

Алексеева Н.Г. — анализ препаратов, сбор материала

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

Authors Contribution

Budnevsky A.V. — scientific consulting and editing

Avdeev S.N. — scientific consulting and editing

Ovsyannikov E.S. — statistical processing of data, text editing, development of materials and methods.

Shishkina V.V. — development of materials and methods, histological analysis, scientific consulting

Esaulenko D.I. — histological analysis, scientific consulting.

Filin A.A. — histological analysis, scientific consulting.

Savushkina I.A. — data collecting and processing, text writing, development of materials and methods, preparation for publication

Perveeva I.M. — data collecting, editing

Alekseeva N.G. — collecting the materials, histological analysis

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

Центральная инспираторная активность и сила дыхательных мышц после перенесенного COVID-19

О.И.Савушкина¹ ✉, А.А.Зайцев^{1,2}, Е.В.Крюков³, П.А.Астанин^{4,5}, Н.А.Асеева¹, М.М.Малашенко¹, О.В.Фесенко^{1,6}

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 «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)» Министерства науки и высшего образования: 125080, Россия, Москва, Волоколамское ш., 11

³ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

⁴ 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

⁵ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф.Измерова»: 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, 31

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2, стр. 1

Резюме

Составляющими «дыхательного насоса», обеспечивающего легочную вентиляцию, являются дыхательный центр, периферическая нервная система, грудная клетка и дыхательные мышцы. **Целью** настоящего исследования явилось изучение активности дыхательного центра и силы дыхательных мышц после COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*). **Материалы и методы.** В обсервационном ретроспективном поперечном исследовании принимали участие пациенты ($n = 74$: 56 (76 %) мужчин; средний возраст – 48 лет), перенесшие COVID-19. У пациентов проводились спирометрия, бодиплетизмография, измерение диффузионной способности легких (ДСЛ), параметров максимального респираторного давления на вдохе (MIP) и выдохе (MEP), окклюзионного ротового давления (ОРД) в первые 0,1 с вдоха (P0.1). Оценивалась степень одышки по шкале одышки (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC*) ($n = 31$), у 27 из них – сила мышц по шкале силы мышц (*Medical Research Council Weakness Scale – MRCw*). **Результаты.** Медиана срока проведения функциональных исследований системы дыхания от начала COVID-19 составила 120 дней. Пациенты общей группы были распределены в 2 подгруппы: 1-я – лица с ОРД $P0.1 \leq 0,15$ кПа (норма), у больных 2-й подгруппы $P0.1$ составило $> 0,15$ кПа. Легочные объемы, бронхиальное сопротивление, показатели MIP и MEP в среднем по группе составляли пределы нормальных значений у большинства пациентов, тогда как ДСЛ была снижена в 59 % случаев, отмечались одышка легкой степени и незначительное снижение силы мышц. Статистически значимые различия между подгруппами выявлены по параметрам легочных объемов (более низкие – у пациентов 2-й подгруппы) и бронхиальному сопротивлению (более высокие – у пациентов 2-й подгруппы). По данным корреляционного анализа установлено наличие умеренных обратных связей между $P0.1$ и легочными объемами. **Заключение.** Измерение ОРД является простым, неинвазивным методом оценки функционального состояния системы дыхания. Увеличение $P0.1$ после перенесенного COVID-19 выявлено у 45 % пациентов, что может быть обусловлено нарушением механических свойств аппарата вентиляции при сохранении параметров легочной вентиляции, а также показателей MIP и MEP в пределах нормальных значений.

Ключевые слова: окклюзионное ротовое давление, максимальные инспираторное и экспираторное давление в ротовой полости, легочные функциональные тесты, COVID-19.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации (протокол № 04-22 от 20.04.22). Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

Благодарности. Авторы выражают благодарность инженеру Закрытого акционерного общества «Медицинские системы» М.Р.Заумову за оказанную техническую поддержку.

© Савушкина О.И. и соавт., 2023

Для цитирования: Савушкина О.И., Зайцев А.А., Крюков Е.В., Астанин П.А., Асеева Н.А., Малашенко М.М., Фесенко О.В. Центральная инспираторная активность и сила дыхательных мышц после перенесенного COVID-19. *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 27–35. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-27-35

The inspiratory activity of respiratory center and respiratory muscles strength after COVID-19

Olga I. Savushkina¹ ✉, Andrey A. Zaycev^{1,2}, Evgeniy V. Kryukov³, Pavel A. Astanin^{4,5}, Nataliya A. Aseeva¹, Maria M. Malashenko¹, Oxana V. Fesenko^{1,6}

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

- ² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian Biotechnological University, Ministry of Science and Higher Education: Volokolamskoe sh., 11, Moscow, 125080, Russia
- ³ Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Military Medical Academy named after S.M.Kirov” of the Ministry of Defense of the Russian Federation: ul. Akademika Lebedeva 6, Saint-Petersburg, 6194044, Russia
- ⁴ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia
- ⁵ Federal State Budgetary Scientific Institution “Izmerov Research Institute of Occupational Health”: Prospect Budennogo 31, Moscow, 105275, Russia
- ⁶ Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

Abstract

The respiratory pump that provides pulmonary ventilation includes the respiratory center, peripheral nervous system, chest and respiratory muscles. **The aim** of this study was to evaluate the activity of the respiratory center and the respiratory muscles strength after COVID-19 (*CoronaVirus Disease* 2019). **Methods.** The observational retrospective cross-sectional study included 74 post-COVID-19 patients (56 (76%) men, median age – 48 years). Spirometry, body plethysmography, measurement of lung diffusing capacity (DL_{CO}), maximal inspiratory and expiratory pressures (MIP and MEP), and airway occlusion pressure after 0.1 sec (P0.1) were performed. In addition, dyspnea was assessed in 31 patients using the mMRC scale and muscle strength was assessed in 27 of those patients using MRC Weakness scale. **Results.** The median time from the COVID-19 onset to pulmonary function tests (PFTs) was 120 days. The total sample was divided into 2 subgroups: 1 – $P0.1 \leq 0.15$ kPa (norm), 2 – > 0.15 kPa. The lung volumes, airway resistance, MIP, and MEP were within normal values in most patients, whereas DL_{CO} was reduced in 59% of cases in both the total sample and the subgroups. Mild dyspnea and a slight decrease in muscle strength were also detected. Statistically significant differences between the subgroups were found in the lung volumes (lower) and airway resistance (higher) in subgroup 2. Correlation analysis revealed moderate negative correlations between P0.1 and ventilation parameters. **Conclusion.** Measurement of P0.1 is a simple and non-invasive method for assessing pulmonary function. In our study, an increase in P0.1 was detected in 45% of post-COVID-19 cases, possibly due to impaired pulmonary mechanics despite the preserved pulmonary ventilation as well as normal MIP and MEP values.

Key words: occlusive oral pressure, maximum inspiratory and expiratory pressures in the oral cavity; pulmonary function tests, COVID-19.

Conflict of interests. The authors declare absence of any conflicts of interests.

Funding. The study was conducted without a sponsor.

Ethical expertise. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation (Protocol No.04-22, April 20, 2022). Each patient gave written voluntary informed consent to participate in the study.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to *M.R.Zaitov*, engineer of Closed Joint Stock Company “Medical Systems”, for the technical support provided.

© Savushkina O.I. et al., 2023

For citation: Savushkina O.I., Zaycev A.A., Kryukov E.V., Astanin P.A., Aseeva N.A., Malashenko M.M., Fesenko O.V. The inspiratory activity of respiratory center and respiratory muscles strength after COVID-19. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (1): 27–35 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-27-35

Респираторная система состоит из легких, в которых происходит газообмен, и «дыхательного насоса», обеспечивающего легочную вентиляцию. В свою очередь, составляющими «дыхательного насоса» являются дыхательный центр, периферическая нервная система, грудная клетка и дыхательные мышцы. «Дыхательный насос» активируется дыхательным центром, импульсы из которого передаются на инспираторную мускулатуру через спинной мозг и периферические нервные волокна. Мышечное сокращение вызывает подъем плеврального и, соответственно, альвеолярного давления, которое является движущим давлением в дыхательных путях. Поражения центральной нервной системы и дыхательного центра, а также нейромышечные заболевания и болезни грудной клетки обуславливают сбой в работе «дыхательного насоса».

Оценка активности дыхательного центра (центральная инспираторная активность – ЦИА) является нетривиальной задачей. Наиболее простым, доступным, неинвазивным способом оценки ЦИА является измерение окклюзионного ротового давления (ОРД) в первые 0,1 с вдоха (P0.1). Установлено, что параметр P0.1 значимо коррелирует с таковым при применении других, в т. ч. инвазивных методик для оценки ЦИА (регистрация показателей электромиографии дыхательных мышц, интегрированной нейрографии диафрагмального нерва, гипоксическая и гиперкапническая стимуляция) [1].

Измерение P0.1 производится в первые 100 мс вдоха от уровня функциональной остаточной емкости легких (ОЕЛ), когда давление эластической отдачи дыхательной системы равно нулю. Следовательно, измеряемое ОРД обусловлено только напряжением мышц вдоха, не зависит от сопротивления и растяжимости дыхательной системы. Регистрация величины P0.1 происходит следующим образом: в процессе спокойного равномерного дыхания пациента через мундштук инспираторный поток прерывается на 100 мс в хаотичном порядке с помощью клапанного затвора. По истечении 100 мс измеряется давление разрежения в ротовой полости. Полученная величина соответствует плевральному давлению, которое производится мышцами вдоха и является маркером ЦИА при спокойном дыхании. Для исключения методологического и эмоционального влияния на величину P0.1 производятся 3 серии по 8 измерений с интервалом в 2–3 мин.

Известно, что нарушение ЦИА является одной из причин развития дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [1]. *W.Zhang et al.* показано [2], что на ранней стадии болезни Паркинсона регистрировалось увеличение ЦИА, в то время как параметры легочной вентиляции и легочного газообмена не отличались от таковых у здоровых пациентов контрольной группы. Кроме того, ЦИА является индикатором прогно-

зирования успешной экстубации пациента, получающих искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) [3].

Функциональное состояние дыхательной мускулатуры (ДМ) также влияет на работу «дыхательного насоса». Одним из методов оценки силы ДМ является измерение максимального давления вдоха (на уровне остаточного объема легких – ООЛ) и максимального давления выдоха (на уровне ОЕЛ) в полости рта, параметров максимального респираторного давления на вдохе (MIP) и выдохе (MEP) соответственно.

В доступной отечественной и зарубежной литературе обнаружены единичные исследования силы дыхательных мышц у больных, перенесших COVID-19 (*COroNaVIrus Disease 2019*), осложненный ассоциированным поражением легких [4–6], тогда как ЦИА по показателю P0.1 у пациентов данной категории до настоящего времени не изучалась.

Целью исследования явилось изучение активности дыхательного центра по показателю P0.1 и силы дыхательных мышц методом измерения максимального респираторного давления в ротовой полости после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ).

Материалы и методы

В обсервационном ретроспективном поперечном исследовании принимали участие пациенты ($n = 74$: 56 (76 %) мужчин; средний возраст – 48 лет), перенесшие COVID-19, госпитализированные в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации (ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н.Бурденко» Минобороны России) с «продолжающимся симптоматическим COVID-19» при наличии у них сохраняющихся изменений легочной ткани по результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК). Ранее все пациенты получили лечение по поводу COVID-19, осложненной двусторонним вирусным поражением легких.

Медиана (Me) максимального поражения легких в острый период заболевания по данным КТ ОГК в целом по группе составила 70 % (КТ_{max} III). Во всех случаях диагноз был подтвержден методом полимеразной цепной реакции.

В исследование включены пациенты без сопутствующей бронхолегочной патологии в анамнезе. У всех пациентов во время 1-го визита выполнены форсированная спирометрия, бодиплетизмография, измерение диффузионной способности легких (ДСЛ), силы дыхательных мышц (ДМ) и активности дыхательного центра по показателю P0.1 на оборудовании *Master Screen Body / Diff (Viasys Healthcare / Erich Jager, Vyair Medical / Erich Jager, Германия)*. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н.Бурденко» Минобороны России (протокол от 20.04.22 № 254). Все участники исследования подписали информированное согласие.

Все исследования выполнены с учетом российских и международных стандартов [7–10] и рекомендаций Российского респираторного общества по проведе-

нию функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19 [11].

ДСЛ оценивалась по монооксиду углерода (DL_{CO}) методом однократного вдоха с задержкой дыхания посредством анализатора быстрого реагирования.

Проанализированы следующие показатели:

- спирометрия: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$, средняя объемная скорость при выдохе от 25 до 75 % ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$);
- бодиплетизмография: спокойная жизненная емкость легких (ЖЕЛ), ОЕЛ, ООЛ и их соотношение (ООЛ / ОЕЛ), функциональная ОЕЛ ($ФОЕ_{пл.}$), емкость вдоха ($E_{вд.}$), общее бронхиальное сопротивление ($Raw_{общ.}$);
- ДСЛ: трансфер-фактор CO, скорректированный по уровню гемоглобина (DL_{CO});
- максимальные инспираторное (MIP) и экспираторное (MEP) давление в полости рта;
- ОРД (P0.1).

Анализируемые данные представлены в процентах от должных значений, которые рассчитывались по формулам Европейского сообщества угля и стали (*European Coal and Steel Community – ESCS, 1993*) [12] с учетом пола, возраста и роста пациента. За нижнюю границу нормы (НГН) принималось значение, рассчитанное по следующей формуле:

$$НГН = X_{\text{долж.}} - 1,64 \times \sigma,$$

где $X_{\text{долж.}}$ – среднее должное значение, σ – стандартное отклонение от среднего.

Должные значения для показателей MIP и MEP рассчитывались по специальным формулам [13]. За НГН принято значение 75 %_{долж.} [14]. Для показателя P0.1 верхней границей нормы считалось значение 0,15 кПа [15], превышение которого указывало на патологическое отклонение.

Кроме того, у 31 пациента произведена оценка степени выраженности одышки по шкале выраженности одышки (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC*), у 27 из них также оценивалась сила мышц по шкале силы мышц (*Medical Research Council Weakness Scale – MRCw*).

На момент выполнения функциональных исследований у обследованных по данным КТ ОГК сохранялись поствоспалительные изменения в легких различной степени выраженности – участки уплотнения и консолидации, ретикулярные изменения.

Пациенты общей группы при анализе данных в зависимости от величины показателя P0.1 были распределены на 2 подгруппы: 1-я – лица с $P0.1 \leq 0,15$ кПа (норма); у больных 2-й подгруппы P0.1 составлял $> 0,15$ кПа.

Обработка данных производилась в программно-прикладном пакете SPSS-23 с использованием линейных статистических методов. Для оценки нормальности распределения количественных признаков применялся критерий Шапиро–Уилка. Для описания количественных данных с нормальным распределени-

ем рассчитывались значения среднего арифметического и стандартного отклонения ($m \pm \sigma$). При ином распределении количественные данные описывались с использованием Me и межквартильного размаха ($Me [Q_1; Q_3]$). Данный способ описания распределений применялся и для ранговых признаков. Описание качественных данных производилось путем расчета долей признаков в общей структуре с последующим выражением в процентах. Оценка различий между количественными группами нормально распределенных данных производилась с использованием t-критерия Стьюдента для сравнения 2 независимых групп. При ином типе распределения применялся непараметрический критерий Манна–Уитни. Оценка различий между качественными признаками осуществлялась с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера (для таблиц сопряженности размерностью 2×2 при значениях хотя бы в одной из ячеек < 5). Для оценки связи между количественными признаками с нормальным распределением рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона. При ином типе

распределения определялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались результаты проверки статистических гипотез при $p < 0,050$.

Результаты

Me срока проведения функциональных исследований системы дыхания от начала COVID-19 составила 120 (33,5; 177) дней.

Характеристика пациентов общей группы, а также 1-й и 2-й подгрупп в зависимости от величины показателя P0.1 представлена в табл. 1, оценка одышки и силы мышц – в табл. 2.

Статистически значимых различий по полу, возрасту, индексу массы тела, индексу курения, площади поражения легочной ткани в острый период заболевания по данным КТ ОГК в зависимости от величины показателя P0.1 (норма или $> 1,5$ кПа) в 1-й и 2-й подгруппах не выявлено (см. табл. 1). Однако Me показателей КТ_{max} была выше у пациентов 2-й подгруппы.

Таблица 1
Характеристика пациентов по группам в зависимости от величины показателя P0.1
Table 1
Characteristics of the patients depending on P0.1

Показатель	Общая группа	P0.1 > 0,15 кПа		p
		1-я подгруппа	2-я подгруппа	
		нет	да	
Число пациентов, n (%)	74 (100)	41 (55,4)	33 (44,6)	
Мужской пол, n (%)	56 (76)	34 (83)	22 (67)	0,105
Возраст, годы	48,3 ± 12,6	49,9 ± 13,0	46,3 ± 12,0	0,235
ИМТ, кг / м ²	29,7 (27,0; 32,4)	30,0 (27,0; 33,0)	29,0 (27,0; 31,6)	0,405
Индекс курения, пачко-лет	0,00 (0,00; 2,75)	0,00 (0,00; 3,98)	0,00 (0,00; 2,25)	0,224
КТ _{max} , %	70,0 (35,0; 80,0)	60,0 (32,0; 75,0)	75,0 (36,0; 80,0)	0,085
ИВЛ, n (%)	5 (7)	2 (5)	3 (9)	0,642
Продолжительность, дни	120 (33,5; 177)	135 (66,0; 190)	90,0 (29,0; 156)	0,033

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; КТ_{max} – максимальная площадь поражения легочной ткани в острый период заболевания по данным компьютерной томографии органов грудной клетки; данные представлены как n (%); среднее ± стандартное отклонение или медиана (нижний квартиль; верхний квартиль); P0.1 – окклюзионное ротовое давление в первые 0,1 с вдоха; p – уровень значимости.

Note: The data are presented as the number n (%) or mean ± standard deviation or median (lower quartile; upper quartile); P0.1, airway occlusion pressure after 0.1 s; p, the level of significance.

Таблица 2
Оценка одышки и силы мышц по группам в зависимости от величины показателя P0.1
Table 2
Assessment of dyspnea and muscle strength by groups depending on P0.1

Показатель	Общая группа	P0.1 > 0,15 кПа		p
		1-я подгруппа	2-я подгруппа	
		нет	да	
Одышка, mMRC, баллы	1,00 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 1,50)	1,00 (0,00; 2,00)	0,127
Групповая структура, n (%)	31 (100)	17 (55)	14 (45)	
Сила мышц по MRCw, баллы	4,00 (4,00; 4,00)	4,00 (4,00; 4,00)	4,00 (3,00; 4,75)	0,363
Групповая структура, n (%)	27 (100)	15 (56)	12 (44)	

Примечание: mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) – шкала одышки; MRCw (Medical Research Council Weakness Scale) – шкала силы мышц; P0.1 – окклюзионное ротовое давление в первые 0,1 с вдоха; p – уровень значимости.

Note: P0.1, airway occlusion pressure after 0.1 s; p, the level of significance.

Из всех обследованных 5 пациентов получали ИВЛ, статистически значимых различий по подгруппам не выявлено.

По длительности от начала заболевания между подгруппами выявлено статистически значимое различие – по данному показателю в 1-й подгруппе, в которой P0.1 составлял пределы нормальных значений, Me была выше (135 дней), что указывает на более длительный период от начала заболевания до момента проведения легочных функциональных тестов по сравнению с таковой у лиц 2-й подгруппы, в которой Me длительности от начала заболевания составила 90 дней.

В целом по группе и подгруппам значения Me по оценке одышки при помощи mMRC соответствовали легкой степени (см. табл. 2). Кроме того, в про-

цессе тестирования силы мышц по MRCsw в целом по группе и подгруппам выявлено ее незначительное снижение.

Статистически значимых различий по оценкам выраженности, частоте встречаемости одышки и снижения силы мышц между подгруппами не выявлено.

Результаты анализа данных функциональных исследований системы дыхания у пациентов всей группы в целом, а также 1-й и 2-й подгрупп в зависимости от величины показателя P0.1 представлены в табл. 3.

У пациентов общей группы и 1-й и 2-й подгрупп средние значения ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФV₁, ОФV₁ / ЖЕЛ, ООЛ составляли пределы нормальных значений, однако были статистически значимо ниже во 2-й подгруппе (см. табл. 3). Средние значения резервного объема выдоха и ФОЕ_{пл.} были снижены у пациентов

Таблица 3
Показатели спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионного теста, силы дыхательных мышц в зависимости от величины показателя P0.1

Table 3
Parameters of spirometry, body plethysmography, diffusion test, respiratory muscle strength, depending on P0.1

Показатель	Общая группа	P0.1 > 0,15 кПа		p
		1-я подгруппа	2-я подгруппа	
		нет	да	
Число пациентов, n (%)	74 (100)	41 (55)	33 (45)	
ЖЕЛ, % _{доп.}	100 ± 19,9	107 ± 18,2	92,8 ± 19,4	0,003
ЖЕЛ < НГН, n (%)	12 (16)	2 (5)	10 (30)	0,004
ФЖЕЛ, % _{доп.}	103 ± 20,5	110 ± 18,9	95,3 ± 19,8	0,002
ОФV ₁ , % _{доп.}	102 ± 19,0	108 ± 18,3	95,2 ± 17,5	0,003
ОФV ₁ / ЖЕЛ, %	80,8 ± 5,15	79,4 ± 4,73	82,5 ± 5,22	0,010
ОФV ₁ / ЖЕЛ < 70 %, n (%)	2 (3)	2 (5)	0	0,674
СОС ₂₅₋₇₅ , % _{доп.}	97,4 ± 23,2	99,0 ± 25,0	95,5 ± 20,8	0,522
ОЕЛ, % _{доп.}	98,0 (85,5; 107)	103 (91,7; 110)	93,0 (73,5; 99,5)	0,001
ОЕЛ < НГН, n (%)	17 (23)	5 (12)	12 (36)	0,025
ФОЕ _{пл.} , % _{доп.}	87,1 ± 17,8	93,3 ± 18,2	79,5 ± 14,0	0,001
ООЛ	87,9 ± 17,9	93,8 ± 17,3	80,5 ± 16,0	0,001
ООЛ / ОЕЛ, % _{доп.}	86,0 (78,3; 94,0)	84,0 (76,0; 92,0)	90,0 (82,0; 95,0)	0,043
PO _{выд.} , % _{доп.}	85,8 ± 33,7	92,8 ± 36,3	77,1 ± 28,2	0,046
E _{вд.} , % _{доп.}	111 (93,0; 122)	115 (99,0; 122)	107 (71,5; 121)	0,130
Raw _{общ.} , кПа × с / л	0,22 (0,17; 0,29)	0,20 (0,17; 0,24)	0,24 (0,17; 0,36)	0,017
DL _{СО} , % _{доп.}	74,5 ± 15,9	77,4 ± 12,8	70,9 ± 18,6	0,081
DL _{СО} < НГН, n (%)	44 (59)	24 (59)	20 (61)	0,987
V _A , % _{доп.}	91,0 (75,0; 95,8)	93,0 (82,4; 98,0)	85,0 (67,5; 93,5)	0,009
MIP, % _{доп.}	116 ± 37,3	110 ± 33,2	124 ± 41,0	0,112
MIP < 75 % _{доп.} , n (%)	8 (11)	6 (14,6)	2 (6)	0,243
MEP, % _{доп.}	89,9 ± 28,7	90,5 ± 28,5	89,2 ± 29,4	0,838
MEP < 75 % _{доп.} , n (%)	22 (30)	10 (24)	12 (36)	0,233

Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение или медиана (нижний квартиль; верхний квартиль); ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФV₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость при выдохе от 25 и 75 % ФЖЕЛ; ОЕЛ – общая емкость легких; ФОЕ_{пл.} – функциональная остаточная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; PO_{выд.} – резервный объем выдоха; E_{вд.} – емкость вдоха; Raw_{общ.} – общее бронхиальное сопротивление; DL_{СО} – трансфер-фактор монооксида углерода; скорректированный на уровень гемоглобина; V_A – альвеолярный объем; MIP – максимальное давление вдоха; MEP – максимальное давление выдоха; НГН – нижняя граница нормы; P0.1 – окклюзионное ротовое давление в первые 0,1 с вдоха; p – уровень значимости.

Note: The data are presented as the number n (%) or mean ± standard deviation or median (lower quartile; upper quartile); P0.1, airway occlusion pressure after 0.1 s; p, the level of significance.

2-й подгруппы, причем различия с больными 1-й подгруппы были статистически значимыми. Вместе с тем уровень ЖЕЛ у пациентов 2-й подгруппы был снижен в 30 % случаев, тогда как у пациентов 1-й подгруппы – в 5 %. Показатель $СОС_{25-75}$ составлял пределы нормальных значений как в общей группе, так и в подгруппах без статистически значимых различий. У 2 пациентов установлено снижение соотношения $ОФВ_1 / ЖЕЛ$, что давало основание диагностировать обструктивный тип вентиляционных нарушений. Кроме того, между подгруппами выявлены статистически значимые различия по показателям $ОЕЛ$, $ООЛ / ОЕЛ$, $E_{вд.}$, $Raw_{общ.}$, V_A – снижение Me $ОЕЛ$, $E_{вд.}$ и V_A у пациентов 2-й подгруппы при более высоких показателях $ООЛ / ОЕЛ$ и $Raw_{общ.}$. Отмечено снижение $ОЕЛ$ у 36 % пациентов 2-й подгруппы и 12 % – 1-й, что давало основание диагностировать рестриктивный тип вентиляционных нарушений у пациентов данной категории. Выявленные различия были статистически значимыми.

В целом по группе и 1-й и 2-й подгруппам снижение показателя DL_{CO} (ниже НГН) выявлено в 59, 59 и 61 % случаев соответственно, что давало основание диагностировать нарушение ДСЛ, причем статистически значимых различий между подгруппами не установлено ($p = 0,987$).

Показатели МІР и МЕР составляли пределы нормальных значений в целом по группе и обеим подгруппам, статистически значимых различий не выявлено. Вместе с тем снижение показателей МІР и МЕР выявлено в целом по группе у 11 и 30 % пациентов соответственно. Статистически значимых различий по частоте снижения данных показателей между подгруппами не выявлено.

При проведении корреляционного анализа установлены умеренные обратные корреляционные зависимости между параметром $P_{0.1}$ и легочными объемами, такими как ЖЕЛ ($r = -0,354$; $p = 0,002$), ФЖЕЛ ($r = -0,368$; $p = 0,001$), $ОФВ_1$ ($r = -0,327$; $p = 0,004$), $ОЕЛ$ ($r = -0,380$; $p = 0,001$), $ООЛ$ ($r = -0,376$; $p = 0,001$), а также параметром V_A ($r = -0,320$; $p = 0,006$).

Обсуждение

Более 2 лет назад впервые произошла вспышка НКИ, обусловленная вирусом SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*), – тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом 2-го типа. Главной мишенью SARS-CoV-2 является бронхолегочная система, а основной причиной госпитализации – вирусное повреждение легких с прогрессирующей дыхательной недостаточностью. В период реконвалесценции после COVID-19 в течение 3 мес. у пациентов наблюдаются остаточные явления, такие как поствоспалительные изменения легочной ткани по данным КТ ОГК, а также функциональные нарушения системы дыхания [16–19].

Вместе с тем изучение долгосрочного влияния SARS-CoV-2 на функциональное состояние бронхолегочной системы сохраняет свою актуальность

по настоящее время. Так, по данным многоцентрового исследования *D.C.Sanchez-Ramirez et al.* [20] показано, что в промежутке между 3-м и 6-м месяцами после перенесенного COVID-19 у пациентов сохраняются респираторные симптомы – одышка (32 %), боль или стеснение в груди (16 %), кашель (13 %), мокрота (12 %), боль в горле (4 %). Кроме того, у 38 % пациентов отмечается повышенная утомляемость. Поствоспалительные изменения легочной ткани по данным КТ ОГК выявлены у 59 % пациентов, функциональные нарушения системы дыхания – у 39 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 24–55): у 31 % (95%-ный ДИ – 24–38) – нарушение ДСЛ, у 12 % (95%-ный ДИ – 8–17) – рестриктивный тип вентиляционных нарушений, у 8 % (95%-ный ДИ – 6–9) – обструкция дыхательных путей.

По данным исследования установлено, что легочные объемы и емкости, бронхиальное сопротивление, показатели МІР и МЕР в ротовой полости также составляли пределы нормальных значений у большинства пациентов, тогда как ДСЛ была снижена в среднем по общей группе в 59 % случаев в течение 120 (33,5–177) дней от начала заболевания до проведения функциональных исследований системы дыхания. Более высокая частота выявления нарушения газообменной функции легких в настоящем исследовании по сравнению с приведенными выше результатами метаанализа, возможно, обусловлена тем, что в группу были включены пациенты только с COVID-19-ассоциированным поражением легких, тогда как *D.C.Sanchez-Ramirez et al.* [20] проанализированы в т. ч. данные пациентов с COVID-19 легкого течения в период от 3 до 6 мес.

Однако в повседневной клинической практике обращает на себя внимание тот факт, что на одышку, повышенную утомляемость, снижение качества жизни продолжают жаловаться пациенты, у которых показатели вентиляционной функции легких после перенесенного COVID-19 сохраняются в пределах нормальных значений. В настоящем исследовании также были выявлены одышка легкой степени по шкале mMRC и незначительное снижение силы мышц по шкале MRCw у обследованных пациентов.

Принимая во внимание описанные факты, а также данные о возможном токсическом влиянии SARS-CoV-2 на центральную и периферическую нервную систему и поперечнополосатую мускулатуру [21], в план обследования пациентов, перенесших COVID-19, включено исследование силы дыхательных мышц и активности дыхательного центра.

По данным одного из предыдущих исследований ($n = 31$) получено снижение показателей МІР и МЕР в 14 и 31 % случаев в среднем на 142-й день от начала заболевания COVID-19 соответственно, причем различий между подгруппами в зависимости от площади поражения легочной ткани в острый период заболевания не выявлено [6]. При этом предполагается, что, возможно, существуют иные факторы, в т. ч. центрального генеза, оказывающие влияние на эффективность работы ДМ.

Данные настоящего исследования согласуются с приведенными результатами. Однако, с одной сто-

роны, обращает на себя внимание тот факт, что статистически значимых различий по величине параметров MIP и MEP в зависимости от величины показателя P0.1 (выше нормы или в ее пределах) не выявлено. С другой стороны, у пациентов той подгруппы, значение P0.1 у которых превышало верхнюю границу нормы, легочные объемы были ниже, а бронхиальное сопротивление – выше, различия при этом были статистически значимыми.

А.П. Зильбер и соавт. [1] факт увеличения параметра P0.1 у больных ХОБЛ объясняется в т. ч. изменениями механических свойств дыхательной системы, что обуславливает увеличение нагрузки на ДМ. По результатам настоящего исследования более низкие значения легочных объемов в подгруппе с высоким P0.1 могут указывать на изменения механических свойств аппарата вентиляции у пациентов данной категории.

В свою очередь, N.K. Burki [22] установлено, что увеличение P0.1 может быть следствием нарушения механики дыхания, а сам показатель является количественным аналогом напряжения, развиваемого ДМ. Так, если длина, достигаемая ДМ, не соответствует напряжению, которое производилось ранее в соответствии с данной длиной, т. е. при обычном нервном импульсе развивается меньшее усилие, то последует ощущение одышки. Эта теория была позднее дополнена концепцией, что существенный вклад в ощущение одышки также вносит деформация грудной клетки во время дыхания, так что для развития необходимого напряжения ДМ ее экскурсии недостаточно.

Таким образом, принимая во внимание приведенные рассуждения, можно предположить, что одышка, которую испытывают пациенты после перенесенного COVID-19 при сохранении параметров легочной вентиляции в пределах нормальных значений, имеет в т. ч. периферический генез, что делает возможным ее коррекцию с помощью методов медицинской реабилитации. Снижение мышечного тонуса у некоторых пациентов, перенесших COVID-19, является одной из причин уменьшения напряжения, в т. ч. инспираторной мускулатуры, что может ограничивать экскурсию грудной клетки. В свою очередь, принимая во внимание концепцию N.K. Burki [22], увеличение параметра P0.1 является ранним признаком данного отклонения.

Необходимость проведения медицинской реабилитации у пациентов, перенесших COVID-19, у которых в период реконвалесценции сохраняются жалобы, в т. ч. респираторные, не вызывает сомнений. Однако приведенные факты позволяют говорить о том, что даже при сохранении параметров легочных функциональных тестов в пределах нормальных значений наличие жалоб на одышку, поствоспалительных изменений легочной ткани по данным КТ ОГК, а также увеличение ЦИА являются основанием для назначения медицинской реабилитации с акцентом на улучшение экскурсии грудной клетки и увеличение тонуса и функциональной активности всех групп мышц.

Ограничением данного исследования является малый объем выборок в подгруппах. Кроме того, в связи с тем, что на активность дыхательного центра влияет

в т. ч. величина напряжения углекислого газа в артериальной крови, следует провести анализ газового состава артериальной крови пациентам, перенесшим COVID-19, у которых регистрируется увеличение параметра P0.1, чтобы проанализировать зависимость его величины от напряжения кислорода и углекислого газа в артериальной крови, т. е. показателей парциального давления кислорода и углекислого газа в артериальной крови соответственно.

Заключение

Измерение ОРД является простым, неинвазивным методом оценки функционального состояния системы дыхания. У 45 % пациентов, перенесших COVID-19, выявлено увеличение показателя P0.1, что может быть обусловлено нарушением механических свойств аппарата вентиляции при сохранении параметров легочной вентиляции, а также показателей MIP и MEP в пределах нормальных значений. Установлены также умеренные обратные корреляционные связи между параметром P0.1 и легочными объемами.

Литература

1. Зильбер А.П., Раввин М.С., Тарасов А.Н. Оценка инспираторной активности по индексу P₁₀₀ в пульмонологии. *Пульмонология*. 1991; (1): 24–27. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3998/3341> [Дата обращения: 09.09.22].
2. Zhang W., Zhang L., Zhou N. et al. Dysregulation of respiratory center drive (P0.1) and muscle strength in patients with early stage-Idiopathic Parkinson's disease. *Front. Neurol.* 2019; 10: 724. DOI: 10.3389/fneur.2019.00724.
3. Fernandez R., Raurich J.M., Mut T. et al. Extubation failure: diagnostic value of occlusion pressure (P0.1) and P0.1-derived parameters. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (2): 234–240. DOI: 10.1007/s00134-003-2070-y.
4. 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.
5. Guler S.A., Ebner L., Aubry-Beigelman C. et al. Pulmonary function and radiological features four months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (4): 2003690. DOI: 10.1183/13993003.03690-2020.
6. Савушкина О.И., Малашенко М.М., Черняк А.В. и др. Исследование силы дыхательных мышц у больных, перенесших COVID-19. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2021; 23 (3): 55–60. DOI: 10.47183/mes.2021.025.
7. Российское респираторное общество. Методическое руководство: Спирометрия. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/spirometriya_18_02_2022_extEd.pdf?t=1 [Дата обращения: 09.09.22].
8. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/ajrccm.201908-1590ST.
9. 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.
10. 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.
11. Айсанов З.П., Калманова Е.Н., Каменева М.Ю. и др. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19. Версия 1.1. от 19.05.2020. *Практическая пульмонология*. 2020; (1): 104–106. Доступно на:

- http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2020_104.pdf [Дата обращения: 09.09.22].
- Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (16): 5–40. DOI: 10.1183/09041950.005s1693.
 - Laveneziana P., Albuquerque A., Aliverti A. et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (6): 1801214. DOI: 10.1183/13993003.01214-2018.
 - Evans J.A., Whitelaw W. The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults. *Respir. Care.* 2009; 54 (10): 1348–1359. Available at: <https://rc.rcjournal.com/content/54/10/1348/tab-pdf> [Accessed: September 09, 2022].
 - Telias I., Damiani F., Brochard L. The airway occlusion pressure ($P_{0.1}$) to monitor respiratory drive during mechanical ventilation: increasing awareness of a not-so-new problem. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (9): 1532–1535. DOI: 10.1007/s00134-018-5045-8.
 - Lerum T.V., Aaløkken T.M., Brønstad E. et al. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (4): 2003448. DOI: 10.1183/13993003.03448-2020.
 - 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.
 - 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.
 - 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 [Дата обращения: 09.09.22].
 - Sanchez-Ramirez D.C., Normand K., Yang Z. et al. Long-term impact of COVID-19: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Biomedicine.* 2021; 9 (8): 900. DOI: 10.3390/biomedicine9080900.
 - Barker-Davies R.M., O’Sullivan O., Senaratne K.P.P. et al. The Stanford hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br. J. Sports Med.* 2020; 54 (16): 949–959. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102596.
 - Burki N.K. Breathlessness and mouth occlusion pressure in patients with chronic obstruction of the airways. *Chest.* 1979; 76 (5): 527–531. DOI: 10.1378/chest.76.5.527.
 - Savushkina O.I., Malashanko M.M., Cherniak A.V. et al. [Respiratory muscle strength in patients after COVID-19]. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy.* 2021; 23 (3): 55–60. DOI: 10.47183/mes.2021.025 (in Russian).
 - Russian Respiratory Society. [Methodological guide: Spirometry]. Available at: https://spulmo.ru/upload/spirometriya_18_02_2022_extEd.pdf?t=1 [Accessed: September 09, 2022] (in Russian).
 - Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
 - 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.
 - 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.
 - Aisanov Z.R., Kalmanova E.N., Kameneva M.Ju. et al. [Recommendations of the Russian Respiratory Society for functional research of the respiratory system during the COVID-19 pandemic. Version 1.1 from 19.05.2020]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2020; (1): 104–106. Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2020_104.pdf [Accessed: September 09, 2022] (in Russian).
 - Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (16): 5–40. DOI: 10.1183/09041950.005s1693.
 - Laveneziana P., Albuquerque A., Aliverti A. et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (6): 1801214. DOI: 10.1183/13993003.01214-2018.
 - Evans J.A., Whitelaw W. The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults. *Respir. Care.* 2009; 54 (10): 1348–1359. Available at: <https://rc.rcjournal.com/content/54/10/1348/tab-pdf> [Accessed: September 09, 2022].
 - Telias I., Damiani F., Brochard L. The airway occlusion pressure ($P_{0.1}$) to monitor respiratory drive during mechanical ventilation: increasing awareness of a not-so-new problem. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (9): 1532–1535. DOI: 10.1007/s00134-018-5045-8.
 - Lerum T.V., Aaløkken T.M., Brønstad E. et al. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (4): 2003448. DOI: 10.1183/13993003.03448-2020.
 - 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.
 - 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).
 - Zaitsev A.A., Savushkina O.I., Chernyak A.V. et al. [Clinical and functional characteristics of patients who recovered from the novel coronavirus infection (COVID-19)]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2020; (1): 78–81. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2020_78.pdf [Accessed: September 09, 2022] (in Russian).
 - Sanchez-Ramirez D.C., Normand K., Yang Z. et al. Long-term impact of COVID-19: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Biomedicine.* 2021; 9 (8): 900. DOI: 10.3390/biomedicine9080900.
 - Barker-Davies R.M., O’Sullivan O., Senaratne K.P.P. et al. The Stanford hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br. J. Sports Med.* 2020; 54 (16): 949–959. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102596.
 - Burki N.K. Breathlessness and mouth occlusion pressure in patients with chronic obstruction of the airways. *Chest.* 1979; 76 (5): 527–531. DOI: 10.1378/chest.76.5.527.

Поступила: 15.09.22
Принята к печати: 13.12.22

References

- Zil'ber A.P., Ravvin M.S., Tarasov A.N. [Evaluation of inspiratory activity by P_{100} index in pulmonology]. *Pul'monologiya.* 1991; (1): 24–27. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3998/3341> [Accessed: September 9, 2022] (in Russian).
- Zhang W., Zhang L., Zhou N. et al. Dysregulation of respiratory center drive ($P_{0.1}$) and muscle strength in patients with early stage idiopathic Parkinson's disease. *Front. Neurol.* 2019; 10: 724. DOI: 10.3389/fneur.2019.00724.
- Fernandez R., Raurich J.M., Mut T. et al. Extubation failure: diagnostic value of occlusion pressure ($P_{0.1}$) and $P_{0.1}$ -derived parameters. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (2): 234–240. DOI: 10.1007/s00134-003-2070-y.
- 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.
- Guler S.A., Ebner L., Aubry-Beigelman C. et al. Pulmonary function and radiological features four months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (4): 2003690. DOI: 10.1183/13993003.03690-2020.

Received: September 15, 2022
Accepted for publication: December 13, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Савушкина Ольга Игоревна — к. б. н., 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 Biology, 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>)

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 «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)» Министерства науки и высшего образования; тел.: (499) 263-20-00, e-mail: a-zaitcev@yandex.ru (SPIN-код: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Andrey A. Zaitcev, 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 Russian Biotechnological University, Ministry of Science and Higher Education; tel.: (495) 263-20-00; e-mail: a-zaitcev@yandex.ru (SPIN: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Крюков Евгений Владимирович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, начальник Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; тел. (812) 667-71-18; e-mail: evgeniy.md@mail.ru (SPIN-код: 3900-3441; Author ID: 879052; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>)

Evgeniy V. Kryukov, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Commander, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M.Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (812) 667-71-18; e-mail: evgeniy.md@mail.ru (SPIN: 3900-3441; Author ID: 879052; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>)

Астанин Павел Андреевич — аспирант, ассистент кафедры медицинской кибернетики и информатики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный сотрудник лаборатории комплексных проблем оценки риска для здоровья населения и работающих Федерального государственного

бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф.Измерова»; тел.: (495) 365-22-55; e-mail: med_cyber@mail.ru (SPIN-код: 2658-1189; Author ID: 1093128; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1854-8686>)

Pavel A. Astanin, Postgraduate Student, Assistant, Medical Cybernetics and Informatics Department, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Researcher, Laboratory of Complex Problems of Risk Assessment for the Health of the Population and Workers, Federal State Budgetary Scientific Institution "Izmerov Research Institute of Occupational Health"; tel.: (495) 365-22-55; e-mail: med_cyber@mail.ru (SPIN: 2658-1189; Author ID: 1093128; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1854-8686>)

Асеева Наталия Александровна — врач отделения 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) 263-38-61; e-mail: ulaly@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3882-8132>)

Nataliya A. Aseeva, Physician, 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) 263-38-61; e-mail: ulaly@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3882-8132>)

Малашенко Мария Михайловна — к. м. н., заведующая отделением физиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-28-09; e-mail: mar-malashenko@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8204-6269>)

Maria M. Malashenko, Candidate of Medicine, Head of the Physiotherapy Department, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (499) 263-38-04; e-mail: mar-malashenko@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1648-798X>)

Фесенко Оксана Вадимовна — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; пульмонолог-консультант Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, руководитель программ факультета непрерывного медицинского образования; тел.: (499) 728-83-69; e-mail: ofessenko@mail.ru (Author ID: 734194; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0078-4071>)

Oxana V. Fesenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; Pulmonologist-consultant, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (499) 728-83-69; e-mail: ofessenko@mail.ru (Author ID: 734194; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0078-4071>)

Участие авторов

Савушкина О.И. — концепция и разработка дизайна проекта, сбор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи

Зайцев А.А. — редактирование текста

Крюков Е.В. — разработка дизайна проекта, утверждение окончательного варианта статьи

Астанин П.А. — статистический анализ данных, интерпретация результатов, написание текста и редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи

Асеева Н.Н. — набор клинического материала, подготовка к публикации

Малашенко М.М. — набор клинического материала, подготовка к публикации

Фесенко О.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

Savushkina O.I. — the conception and development of the design, collection of the clinical material, analysis and interpretation of the results, writing the text, responsibility for the integrity of all parts of the article

Zaitsev A.A. — text editing

Kryukov E.V. — development of the design, approval of the final version of the article

Astanin P.A. — statistical analysis, interpretation of the results, writing and editing the text, responsibility for the integrity of all parts of the article

Aseeva N.A. — collection of the clinical material; preparation for publication

Malashenko M.M. — collection of the clinical material; preparation for publication

Fesenko O.V. — text editing

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

Металлопротеиназы как биомаркеры прогрессирования хронической обструктивной болезни легких

О.А.Цветкова, О.О.Воронкова ✉, О.Е.Буянова, А.О.Дубинин

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

По данным Всемирной организации здравоохранения 2020 г., хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является 3-й причиной смерти, на данное заболевание приходится приблизительно 6 % общего числа случаев смерти. **Целью** исследования явилось изучение влияния матриксных металлопротеиназ (ММП) на вероятность развития и тяжесть течения ХОБЛ. **Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты с ХОБЛ ($n = 60$: 7 женщин, 53 мужчины; средний возраст – $63,2 \pm 8,3$ (40–85) года). Все обследованные были распределены на 2 группы по степени тяжести заболевания, возрасту, длительности заболевания, а также клиническим формам. **Результаты.** Пациентов с полиморфизмом С-536Т гена *TIMP-1* не выявлено. Все пациенты оказались гомозиготными (генотип СС). При исследовании вариантов генов, которые отвечают за синтез *ММП-1*, *ММП-9* и *ММП-12*, обнаружено, что только полиморфизм С-1562Т гена *ММП-9* влияет на тяжесть развития ХОБЛ ($p = 0,014$). Убедительного результата связи между эмфизематозными изменениями легочной ткани и полиморфным вариантом С-1562Т гена *ММП-9* не получено. Убедительной связи между полиморфными вариантами генов *ММП-1* и *ММП-12* и степенью тяжести течения заболевания, а также воздействия на характер изменений ткани легкого также не выявлено. Необходимо более детально изучить связь между доминирующим патогеном и уровнем ММП, что позволит на более раннем сроке заболевания влиять на течение и прогноз. Данные о ведущей роли полиморфизма генов *ММП-1*, *ММП-9*, *ММП-12* и других генов-кандидатов также подтверждены результатами последних научных работ. **Заключение.** Установлено наличие генетических маркеров неблагоприятного прогноза ХОБЛ. Наличие этих факторов делает особенно уязвимыми курильщиков и лиц, работа которых связана с вредными условиями.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, матриксные металлопротеиназы.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка отсутствовала (собственные ресурсы).

Этическая экспертиза. Субъектом исследования явился ретроспективный анализ историй болезни госпитализированных пациентов. У всех пациентов получено письменное добровольное согласие.

© Цветкова О.А. и соавт., 2022

Для цитирования: Цветкова О.А., Воронкова О.О., Буянова О.Е., Дубинин А.О. Металлопротеиназы как биомаркеры прогрессирования хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 36–43. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-2354

Metalloproteinases as biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease progression

Olga A. Tsvetkova, Olga O. Voronkova ✉, Olga E. Buyanova, Alexander O. Dubinin

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

According to the World Health Organization, chronic obstructive pulmonary disease is the third leading cause of death in 2020, accounting for approximately 6% of all deaths. **Aim.** We studied how matrix metalloproteinases affect the likelihood and severity of chronic obstructive pulmonary disease. **Methods.** The study included 60 patients aged 40 to 85 years with chronic obstructive pulmonary disease (7 women and 53 men). The average age of the patients was 63.2 ± 8.3 years. The smoker index ranged from 10 to 118 pack/years. We divided all examined patients into two groups by the severity of the disease, by age, by the duration of the disease, and by the clinical forms. **Results.** Among the 60 examined patients, we did not identify a single patient with polymorphic variant C536T of *TIMP-1* gene. All patients were homozygous and had the CC genotype. We found that only C-1562T polymorphism of *MMP-9* gene is associated with severe COPD ($p = 0.014$), out of all studied variants of *MMP-1*, *MMP-9*, and *MMP-12* genes. We did not find a reliable relationship between polymorphic variant C-1562T of *MMP-9* gene and emphysematous changes in the lungs. We did not find a significant effect of polymorphic variants of *MMP-1* and *MMP-12* genes on the severity of COPD and the nature of structural changes in the lung tissue. As a result, we can assume that future studies should focus more on the relationship between the dominant pathogen and the level of matrix metalloproteinases. Understanding this relationship will allow us to influence the course and prognosis at an earlier stage of the disease. Our data on the leading role of polymorphism of *MMP-1*, *MMP-9*, and *MMP-12* genes and other candidate genes are also confirmed by other recently published scientific papers. **Conclusion.** This study established the presence of genetic markers for a poor prognosis of COPD. Smokers and people subject to occupational hazards are most susceptible to these factors.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, matrix metalloproteinases.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Funding. There was no financial support for the study.

Ethical review. The subject of the study was a retrospective analysis of the medical records of hospitalized patients. Written voluntary informed consent was obtained from all patients.

© Tsvetkova O.A. et al., 2022

For citation: Tsvetkova O.A., Voronkova O.O., Buyanova O.E., Dubinin A.O. Metalloproteinases as biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease progression. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (1): 36–43 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-2354

Хронические заболевания представляют собой главную причину преждевременной смерти взрослых во всем мире. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одна из основных проблем общественного здравоохранения людей в возрасте 40 лет и старше [1]. Заболеваемость ХОБЛ увеличивается с возрастом, а пик заболеваемости наблюдается в возрасте 65–74 лет [2]. Таким образом, старение считается критическим фактором в развитии ХОБЛ [3]. В работе *C.Fletcher, R.Peto* (1977) высказано предположение, что механизмом развития ХОБЛ может быть ускоренное преждевременное старение легких. По данным Всемирной организации здравоохранения 2020 г., ХОБЛ является 3-й причиной смерти, на данное заболевание приходится приблизительно 6 % общего числа смертей.

ХОБЛ является многофакторным заболеванием дыхательной системы, которое характеризуется функциональными и структурными изменениями из-за аномалий дыхательных путей и альвеол при продолжительном воздействии вредных частиц или газов. Даже если пациент откажется от курения, то хроническое воспаление сохраняется [4, 5]. Можно предположить, что есть и естественные причины, которые могут принимать участие в возникновении и утяжелении течения данной патологии [6].

Уже много лет идет активное обсуждение вопроса о генетической природе ХОБЛ. Следует отметить, что основные работы по анализу полиморфных вариантов генов-кандидатов ХОБЛ проведены за рубежом на местных этнических группах и экстраполяция их результатов на российскую популяцию представляется не вполне корректной.

Таким образом, тяжелый прогноз роста заболеваемости и смертности от ХОБЛ и связанная с этим необходимость оптимизации профилактики и лечения делает особенно актуальным изучение генетических аспектов патогенеза этого заболевания [7] и в перспективе может способствовать созданию методов ранней диагностики и новых методов лечения ХОБЛ.

Выявлено все больше данных о том, что ключевую роль при ХОБЛ играют матриксные металлопротеиназы (ММП) [8]. ММП — это группа протеаз, опосредующих различные физиологические и патологические процессы. На данный момент у человека идентифицировано по крайней мере 24 вида ММП. Активность ММП зависит от кодирующего их гена. Различный уровень экспрессии этих генов среди людей определяется наличием полиморфизма генов, что в конечном итоге обуславливает разные фенотипы заболевания в популяции [8, 9].

Целью исследования явилось изучение влияния ММП на вероятность развития и тяжесть течения ХОБЛ.

Задачами данного исследования явились определение места ММП-1, ММП-9, ММП-12, а также тканевого ингибитора ММП-1 (TIMPs) в развитии ХОБЛ. Важно найти и изучить связь между ММП-1, ММП-9, ММП-12 и TIMP-1 и их влияние на тяжесть прогрессирования ХОБЛ и характер поражения легких у пациентов с данным заболеванием. Полученная ин-

формация будет использована для прогнозирования тяжести течения ХОБЛ и патологических изменений в ткани легкого.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с ХОБЛ ($n = 60$: 7 женщин, 53 мужчины; средний возраст — $63,2 \pm 8,3$ (40–85) года).

Этическая экспертиза. У всех пациентов получено предварительно устное и письменное добровольное согласие на участие в исследовании после подробного представления цели исследования и порядка сбора материала, гарантированного хранения информации и сохранения конфиденциальности.

Все пациенты обследованы в условиях пульмонологического отделения Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), проведена также верификация диагноза ХОБЛ. Диагноз заболевания основывался на изучении анамнеза. У всех больных выполнялись клинический осмотр, рутинное, лабораторное и инструментальное обследование согласно рекомендациям Глобальной инициативы по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*, 2018) [10]. В соответствии с классификацией тяжести ХОБЛ по GOLD (2018) проводилась оценка степени тяжести заболевания.

У всех пациентов учитывался анамнез курения с расчетом индекса курения (ИК) по следующей формуле:

$$\text{ИК} = \text{количество выкуриваемых сигарет в день} \times \text{стаж курения (годы)} / 20.$$

ИК составлял от 10 до 118 пачко-лет.

Критерии исключения из исследования:

- бронхиальная астма;
- интерстициальные заболевания легких;
- хронические заболевания легких, установленные в детском возрасте.

Проводилась лабораторная диагностика — клинический и биохимический анализы крови, исследование газов крови, общий анализ мочи. Общий анализ мокроты выполнялся с определением чувствительности флоры (посев). Методами инструментальной диагностики исследовались респираторные нарушения с постмедикаментозным бронхолитическим ответом; для определения характера патологических изменений легких выполнялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, электрокардиография в 12 отведениях, исследование гемодинамики, эхокардиография. При наличии показаний проводились оценка структуры легочных объемов, эндоскопическое исследование, 6-минутный шаговый тест с определением десатурации.

Генотипирование осуществлялось с помощью масс-спектрометрии путем определения полимор-

физмов методом полимеразной цепной реакции на лимфоцитарной ДНК периферической крови пациентов.

Исследование функции внешнего дыхания проводилось при помощи аппарата *Sensor Medics* (США), МСКТ – компьютерного томографа *Hi Speed Siti/I* (*General Electric*, США). Реконструкция изображения выполнялась с использованием высокочастотного жесткого алгоритма.

Методы статистической обработки. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов статистических программ *IBM SPSS Statistics 24* с использованием для анализа связи таблиц сопряженности и метода корреляции. Статистически значимыми считались результаты при критерии χ^2 Пирсона $p < 0,05$. Для оценки прогноза тяжести течения использовался метод логистической регрессии.

Результаты

По результатам углубленного обследования больных ХОБЛ выявлены 46 (76,7 %) курильщиков. У большей части пациентов стаж курения составлял > 20 лет.

Согласно данным анамнеза, средняя продолжительность ХОБЛ составляла $16,3 \pm 0,5$ года, у > 75 % обследованных – 7–20 лет.

По степени тяжести заболевания, возрасту, длительности заболевания и клиническим формам все обследованные были разделены на группы (табл. 1).

При изучении связи тяжести течения заболевания с полиморфными вариантами генов пациенты были распределены на 2 группы:

- 1-я ($n = 28$) – лица с ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения (стадии I, II по GOLD);
- 1-я ($n = 32$) – тяжелого и крайне тяжелого течения (стадии III, IV по GOLD).

Число больных, включенных в исследование по спирометрической (функциональной) классификации (степени тяжести) ХОБЛ (GOLD) представлено в табл. 2.

При анализе воздействия полиморфных вариантов генов-кандидатов ХОБЛ на тип поражения легких пациенты были распределены на 2 группы: GOLD I, II ($n = 28$) и GOLD III, IV ($n = 32$) по превосходству рентгенологической картины (по данным МСКТ). У пациентов обеих групп выявлены бронхоэктазы, буллезная эмфизема, интерстициальный и перибронхиальный пневмофиброз, однако у больных 1-й группы панлобулярная и внутридольковая эмфизема отсутствовала (рис. 1).

Обработка результатов исследования проводилась с применением пакета прикладных программ статистической обработки данных *IBM SPSS Statistics*. Для выявления взаимосвязи между переменными, измеренными по номинальной шкале, использовались таблицы сопряженности и критерий χ^2 Пирсона. Нулевая гипотеза об отсутствии взаимосвязи между переменными была отвергнута на уровне значимости $p < 0,05$. Рассчитанные значения p -value приведены в абсолютных величинах.

Прогнозирование тяжести течения заболевания осуществлялось на основе порядковой логистической регрессии с использованием метода максимального правдоподобия:

- по гену *ММП-1* генотип GG/GG выявлен у 8 (13 %) пациентов, G/GG – у 31 (52 %), G/G – у 20 (33 %); у 1 (2 %) пациента генотип по техническим причинам не определен;
- по гену *ММП-9* генотип CC выявлен у 45 (75 %) пациентов, генотип TC – у 15 (25 %);
- по гену *ММП-12*, полиморфизму A-82G генотип AA выявлен у 45 (75 %) пациентов, AG – у 15 (25 %);
- по гену *ММП-12*, полиморфизму A-357G генотип AA выявлен у 48 (80 %) пациентов, AG – у 11 (18 %); у 1 (2 %) человека генотип по техническим причинам не определен (табл. 3).

У пациентов с полиморфным вариантом C536T ($n = 60$) гена *TIMP-1* не выявлено. Все пациенты были гомозиготными, генотип CC.

Таблица 1
Различие характеристик у пациентов с легким и тяжелым течением хронической обструктивной болезни легких по GOLD

Table 1
Differences in characteristics of patients with mild and severe chronic obstructive pulmonary disease

Показатель	Стадия GOLD	
	I, II (легкое течение)	III, IV (тяжелое течение)
	$n = 28$	$n = 32$
Возраст, годы	$62,3 \pm 7,4$	$64,1 \pm 9,1$
ИК, пачко-лет	$48,6 \pm 22,3$	$48,0 \pm 22,0$
ОФВ ₁ , л	$77,2 \pm 21,8$	$36,4 \pm 10,5$
ЖЕЛ, л	$89,1 \pm 21,4$	$63,3 \pm 18,3$

Примечание: GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких; ИК – индекс курения; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ – жизненная емкость легких.

Таблица 2
Число больных, включенных в исследование по спирометрической (функциональной) классификации (степени тяжести) хронической обструктивной болезни легких (GOLD); n (%)

Table 2
Number of patients included in the study according to the spirometric (functional) classification (severity) of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD); n (%)

Степень тяжести	Число больных
I (легкая)	12 (20)
II (среднетяжелая)	16 (27)
III (тяжелая)	18 (30)
IV (крайне тяжелая)	14 (23)
Всего	60 (100)

Примечание: GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких.



Рис. 1. Варианты патологических изменений в легких, выявленных у больных хронической обструктивной болезнью легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии

Примечание: GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких.

Figure 1. Variants of pathological changes in the lungs found in patients with chronic obstructive pulmonary disease according to multislice computed tomography

Таблица 3
Алели генов ММП-1, ММП-9, ММП-12 тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1

Table 3
Alleles of MMP-1, MMP-9, MMP-12 genes of tissue inhibitor of metalloproteinases-1

Полиморфизм генов	Алели генов	
	«дикий» тип	полиморфизм
ММП-1 1607 delG	GG	Делеция G
ММП-9 C-1562T	C	T
ММП-12 A-82G	A	G
ММП-12 A357G	A	G
ТИМР-1 C-536T	C	T

Примечание: ММП – матриксная металлопротеиназа.

Выявлена убедительная связь ($p = 0,014$) между полиморфным вариантом С-1562Т гена *ММП-9* и вариантом степени течения заболевания.

На основании критерия χ^2 Пирсона гипотеза об отсутствии связи между степенью тяжести течения заболевания ХОБЛ и полиморфным вариантом С-1562Т генотипа *ММП-9* решительно отвергается (p -value = 0,014). Об этом также свидетельствуют значения стандартизованных остатков, превышающих по модулю 1 практически для всех групп ХОБЛ и генотипов полиморфного варианта С-1562Т. Так, для 1-й группы наблюдается сильная положительная связь с генотипом СС (стандартизованный остаток = 1,2) и сильная отрицательная связь с генотипом СТ (стандартизованный остаток = -1,8), для больных

ХОБЛ 2-й группы наблюдается сильная положительная связь с генотипом СТ (стандартизованный остаток = 1,1) и умеренная отрицательная связь с генотипом СС (стандартизованный остаток = -0,7) (табл. 4).

Известно, что ММП являются значимой ферментной системой, которая принимает участие в развитии хронического воспаления и разрушении ткани легкого, способствуя формированию эмфиземы. С этой точки зрения необходимо исследование вариантов генов, которые участвуют в кодировании синтеза преимущественно важных для данного заболевания вариантов ММП.

При исследовании вариантов генов, которые отвечают за синтез ММП-1, ММП-9 и ММП-12, обнаружено, что полиморфизм С-1562Т гена *ММП-9* (генотип СТ) оказывает влияние на тяжесть развития ХОБЛ (рис. 2).

Причина усиления синтеза ММП-9 объясняется тем, что присутствие измененного Т-аллеля создает снижение сродства супрессора транскрипции с областью начала транскрипции и далее происходит ускорение транскрипции и экспрессии гена. Как следствие, происходит нарушение в системе протеолиза и анти-протеолиза в легочной ткани, где начинает оказывать доминирующее действие агрессивный фактор, в итоге происходит формирование эмфиземы.

Убедительного результата связи между эмфизематозными изменениями в легочной ткани и полиморфным вариантом С-1562Т гена *ММП-9* не получено. Стоит отметить, что убедительной связи между полиморфными вариантами генов *ММП-1* и *ММП-12* на степень тяжести течения ХОБЛ, а также воздействия на характер изменений ткани легкого не выявлено.

Таблица 4

Кросс-табуляция групп пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и генотипов полиморфного варианта C-1562T гена ММП-9

Table 4

Cross-tabulation of groups of patients with chronic obstructive pulmonary disease and genotypes of the C-1562T polymorphic variant of the MMP-9 gene

Группы больных ХОБЛ	Наблюдаемые и ожидаемые частоты и % по категориям	Генотипы ММП-9		Итого
		СС	СТ	
1-я	Количество	26,0	2,0	28,0
	Ожидаемое количество	19,3	8,7	28,0
	По переменной «Группы больных ХОБЛ»	92,9	7,1	100,0
	По переменной «Генотипы ММП-9»	57,8	13,3	46,7
	Общий итог	43,4	3,3	46,7
	Стандартизованный остаток	1,2	-1,8	-
2-я	Количество	19,0	13,0	32,0
	Ожидаемое количество	25,7	6,3	32,0
	По переменной «Группы больных ХОБЛ»	59,4	40,6	100,0
	По переменной «Генотипы ММП-9»	42,2	86,7	53,3
	Общий итог	31,6	21,7	53,3
	Стандартизованный остаток	-0,7	1,1	
Всего	Количество	45,0	15,0	60,0
	Ожидаемое количество	45,0	15,0	60,0
	По переменной «Группы больных ХОБЛ»	75,0	25,0	100,0
	По переменной «Генотипы ММП-9»	100,0	100,0	100,0
	Общий итог	75,0	25,0	100,0

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ММП – матриксная металлопротеиназа.

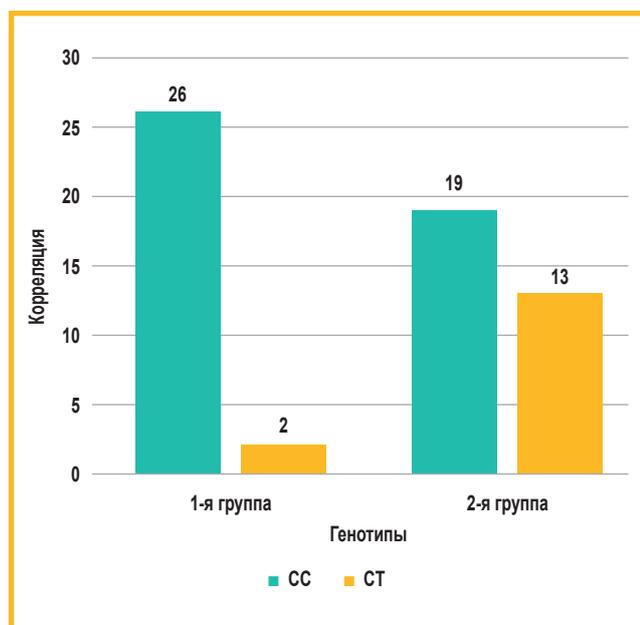


Рис. 2. Графическое изображение связи тяжести течения хронической обструктивной болезни легких с генотипами полиморфного варианта C-1562T гена ММП-9

Figure 2. Graphic representation of the relationship between the severity of the course of chronic obstructive pulmonary disease and the genotypes of the C-1562T polymorphic variant of the MMP-9 gene

Обсуждение

Легкие постоянно подвергаются воздействию инфекционных агентов, сигаретного дыма и аэрополлютантов. Нарушение гомеостаза в ответ на постоянный уровень вредных веществ в организме приводит к необратимым морфологическим и функциональным изменениям в легочной ткани [11].

Молекулярная патология, составляющая основу ХОБЛ, зависит от генетического фона, клеточного старения и частого вдыхания вредных частиц, присутствующих в сигаретном дыме. Токсичные частицы вдыхаемого дыма вызывают воспаление дыхательных путей, которое обостряется при ХОБЛ. Известно, что макрофаги продуцируют практически все предполагаемые деструктивные протеиназы, а количество макрофагов в легких курильщиков примерно в 10 раз выше, чем у некурящих, при этом эмфизема развивается одновременно с увеличением притока макрофагов у курильщиков. По данным нескольких исследований выявлена причинная роль специфических ММП в развитии и прогрессировании ХОБЛ, вызванной сигаретным дымом, и его тяжелого последствия – эмфиземы, которая возникает в результате деградации альвеолярного эластина, вызванной эластолитическими протеиназами. Однако точная функция любой

из данных ММП при эмфиземе остается не до конца изученной [12, 13].

ММП относятся к семейству более чем из 20 цинк-зависимых эндопептидаз, которые модулируют пролиферацию клеток, дифференциацию из-за их ферментативной активности в обмене и деградацию внеклеточного матрикса [14, 15].

За годы изучения патогенеза ХОБЛ произошел большой прорыв в понимании данной патологии; активно изучаются гены-кандидаты, которые способствуют возникновению ХОБЛ. В некоторых научных работах описано, что ММП-1, ММП-8 и ММП-13 имеют возможность разрушать коллаген 1-го типа, который в ткани легкого выполняет задачу стабилизации интерстиция, а мембранный коллаген 4-го типа может подвергаться разрушению ММП-2 и ММП-9.

Уровень ММП-12 в бронхоальвеолярной лаваже примерно в 4–10 раз выше у курильщиков с ХОБЛ, чем у здоровых, бывших курильщиков и некурящих, что подтверждает роль ММП в возникновении эмфиземы. По данным различных экспериментальных исследований неоднократно подтверждена роль ММП-12 в развитии эмфиземы у мышей [12, 16].

Интерес к ММП-9 проявляется со стороны многих исследователей. Выявлены связь между ММП-9 и нарушениями структуры и функции ткани легкого, а также участие данной ММП в воспалении и последующем формировании эмфиземы [16]. Известно, что в 14, 16, 20 и 22-й хромосомах, а также в длинном плече 11-й хромосомы локализованы гены, кодирующие ММП.

Выявлена закономерность, что полиморфизм G-1607GG кодирует функциональную активность ММП-1, в то же время CA-гереат и C-1562T кодируют функциональную активность ММП-9, при этом A-82G и A-357G кодируют функциональную активность ММП-12.

По данным литературы также установлено, что полиморфизм ММП-9-C1562T чаще встречается среди пациентов с ХОБЛ среднего и пожилого возраста. По сравнению с аллелем Т аллель С увеличивает риск заболевания, особенно у европеоидов, но не встречается у азиатов [17].

В последнее время по данным многочисленных исследовательских работ сообщается, что ММП оказывают существенный вклад в возникновение ХОБЛ и формирование эмфиземы. Необходимы исследования, по данным которых появится возможность наиболее точно установить роль данных ферментов в патогенезе ХОБЛ в популяции Российской Федерации и выделить группы риска.

При равновесии системы протеолиза и антипротеолиза формируется стабильная работа системы дыхания. α_1 -Антитрипсин — это антипротеаза, которая подавляет нейтрофильную эластазу, а TIMPs, также являясь природными ингибиторами, участвуют в подавлении ММП [18]. Выделяются 4 вида тканевых ингибиторов ММП — TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4. Они могут тормозить за счет подавления ММП клеточную инвазию *in vitro*. Известно, что они

оказывают влияние на рост опухоли, метастазирование и ангиогенез. ММП и их ингибиторы играют центральную роль в ремоделировании легких при ХОБЛ, а их присутствие в мокроте и бронхоальвеолярном лаваже считается признаком местного воспаления у пациентов с ХОБЛ. Несоответствующая экспрессия и чрезмерная активность некоторых МПП и TIMP, включая МПП-9 и TIMP-1, вовлечены в деструктивные процессы тканей, связанные с хроническими заболеваниями легких, включая ХОБЛ [14].

У курящих людей альвеолиты II типа имеют возможность воспроизводить ММП-1, что несвойственно для этих клеток при стандартной физиологической функции. Однако противоречивая информация литературных источников и неудовлетворительные итоги данного исследования говорят о том, что информации о связи между полиморфным геном *ММП-1* и влиянием его на течение ХОБЛ недостаточно, поэтому необходимо продолжить изучение данного гена.

Согласно данным литературы, имеется связь между глутатион-S-трансферазой (GST) и ММП-1, ММП-9, ММП-12. При взаимодействии между GSTM1 и ММП-1 GG, GSTM1 и вариантами ММП-12 AA значительно увеличивается риск возникновения ХОБЛ. Также вариант ММП-12 G изменяет возраст начала ХОБЛ, в то время как взаимодействие между GSTM1 и вариантом ММП-9 T изменяет тяжесть заболевания [19]. Предполагается, что при изучении данных взаимодействий появится возможность на более ранних сроках выявлять и предупреждать негативное течение данного заболевания.

При изучении полиморфизма C-536T гена *TIMP-1*, который угнетает ММП-9, пациентов, имеющих данный полиморфизм, не выявлено. Можно предположить, что присутствие данного гена не оказывает влияния на развитие ХОБЛ или этот ген связан только с женским полом, т. к. известно, что наиболее часто он выявляется у лиц женского пола с бронхиальной астмой.

Стоит изучить связь микробиоты дыхательных путей и повышением ММП. Так, по данным литературы, повышение ММП-1 у пациентов с бронхоэктазами коррелировало с более низкой функцией легких и более высокими уровнями воспалительных маркеров. Также ММП повышаются у пациентов с бронхоэктазами в зависимости от доминирующего патогена. Необходимо более детально изучить связь между доминирующим патогеном и уровнем ММП, что позволит на более раннем этапе заболевания оказывать влияние на течение и прогноз [20].

Данные о ведущей роли полиморфизма генов *ММП-1*, *ММП-9*, *ММП-12* и других генов-кандидатов подтверждены также результатами последних научных работ.

Заключение

Установлено наличие генетических маркеров неблагоприятного прогноза ХОБЛ. Наличие этих факторов делает особенно уязвимыми курильщиков и лиц, работа которых связана с вредными условиями.

Актуально также изучение влияния ММП-12 на прогрессирование ХОБЛ, т. к. имеются данные, что ММП-12 участвует в развитии эмфиземы легких у грызунов.

Наряду с внешними факторами, которые способствуют развитию заболевания, для того чтобы прогнозировать течение ХОБЛ, могут быть использованы генетические маркеры полиморфных вариантов генов *ММП-1, ММП-9, ММП-12*.

Необходимо выявить и установить корреляцию ММП с наиболее характерными генетическими вариантами для каждого фенотипа ХОБЛ, что позволит в дальнейшем выделять предикторы развития преобладающего фенотипа, а также оказывать более эффективное влияние на течение и прогноз данного заболевания.

Литература

1. André S., Conde B., Fragoso E. et al. DPOC and cardiovascular disease. *Pulmonology*. 2019; 25 (3): 168–176. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2018.09.006.
2. Faner R., Rojas M., Macnee W., Agustí A. Abnormal lung aging in chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 186 (4): 306–313. DOI: 10.1164/rccm.201202-0282PP.
3. Ito K., Barnes P.J. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest*. 2009; 135 (1): 173–180. DOI: 10.1378/chest.08-1419.
4. Wang Y., Xu J., Meng Y. et al. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2018; 13: 3341–3348. DOI: 10.2147/COPD.S176122.
5. McGuinness A.J.A.; Sapey E. Oxidative stress in COPD: sources, markers, and potential mechanisms. *J. Clin. Med*. 2017; 6 (2): 21. DOI: 10.3390/jcm6020021.
6. Morris A., Kinnear G., Wan W. Y. et al. Comparison of cigarette smoke-induced acute inflammation in multiple strains of mice and the effect of a matrix metalloproteinase inhibitor on these responses. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2008; 327 (3): 851–862. DOI: 10.1124/jpet.108.140848.
7. Duque G.A., Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement immunity and infectious diseases. *Front. Immunol*. 2014; 5: 491. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00491.
8. Zhou H., Wu Y., Jin Y. et al. Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase family and chronic obstructive pulmonary disease susceptibility: a meta-analysis. *Sci. Rep*. 2013; 3: 2818. DOI: 10.1038/srep02818.
9. Шадрина А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н. и др. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии. *Альманах клинической медицины*. 2017; 45 (4): 266–279. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
11. Hikichi M., Mizumura K., Maruoka S., Gon Y. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke. *J. Thorac. Dis*. 2019; 11 (Suppl. 17): S2129–2140. DOI: 10.21037/jtd.2019.10.43.
12. Gharib S.A., Manicone A.M., Parks W.C. Matrix metalloproteinases in emphysema. *Matrix Biol*. 2018; 73: 34–51. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.018.
13. Гноевых В.В., Генинг Т.П., Портнова Ю.А. и др. Матриксные металлопротеиназы и клинико-функциональный статус курильщиков с персистирующей бронхиальной астмой. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (8): 29–34. Доступно на: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/8/downloads/ru/030040-3660201485>
14. Li Y., Lu Y., Zhao Z. et al. Relationships of MMP-9 and TIMP-1 proteins with chronic obstructive pulmonary disease risk: a system-

atic review and meta-analysis. *J. Res. Med. Sci*. 2016; 21: 12. DOI: 10.4103/1735-1995.178737.

15. Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2019; (2): 3–16. Доступно на: <https://www.pharmaco.kinetics.ru/jour/article/view/87/87>
16. Михеев А.В., Баскевич М.А. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии заболеваний легких. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2015; (1): 106–115. Доступно на: http://naukamolod.rzgm.ru/uploads/art/art133_3f2853.pdf
17. Zhao R., Zhou H., Zhu J. MMP-9-C1562T polymorphism and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (31): e21479. DOI: 10.1097/MD.00000000000021479.
18. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2016; (2): 11–22. DOI: 10.14427/jipai.2016.2.11.
19. Stankovic M., Nikolic A., Nagorni-Obrovic L. et al. Gene-gene interactions between glutathione S-transferase M1 and matrix metalloproteinases 1, 9, and 12 in chronic obstructive pulmonary disease in Serbians. *COPD*. 2017; 14 (6): 581–589. DOI: 10.1080/15412555.2017.1369022.
20. Taylor S.L., Rogers G.B., Chen A.C. et al. Matrix metalloproteinases vary with airway microbiota composition and lung function in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2015; 12 (5): 701–707. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201411-513OC.

Поступила: 21.04.21
Принята к печати: 04.10.22

References

1. André S., Conde B., Fragoso E. et al. DPOC and cardiovascular disease. *Pulmonology*. 2019; 25 (3): 168–176. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2018.09.006.
2. Faner R., Rojas M., Macnee W., Agustí A. Abnormal lung aging in chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 186 (4): 306–313. DOI: 10.1164/rccm.201202-0282PP.
3. Ito K., Barnes P.J. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest*. 2009; 135 (1): 173–180. DOI: 10.1378/chest.08-1419.
4. Wang Y., Xu J., Meng Y. et al. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2018; 13: 3341–3348. DOI: 10.2147/COPD.S176122.
5. McGuinness A.J.A.; Sapey E. Oxidative stress in COPD: sources, markers, and potential mechanisms. *J. Clin. Med*. 2017; 6 (2): 21. DOI: 10.3390/jcm6020021.
6. Morris A., Kinnear G., Wan W. Y. et al. Comparison of cigarette smoke-induced acute inflammation in multiple strains of mice and the effect of a matrix metalloproteinase inhibitor on these responses. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2008; 327 (3): 851–862. DOI: 10.1124/jpet.108.140848.
7. Duque G.A., Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement immunity and infectious diseases. *Front. Immunol*. 2014; 5: 491. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00491.
8. Zhou H., Wu Y., Jin Y. et al. Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase family and chronic obstructive pulmonary disease susceptibility: a meta-analysis. *Sci. Rep*. 2013; 3: 2818. DOI: 10.1038/srep02818.
9. Shadrina A.S., Plieva Ya.Z., Kushlinskiy D.N. et al. [Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2017; 45 (4): 266–279. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279 (in Russian).
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
11. Hikichi M., Mizumura K., Maruoka S., Gon Y. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke. *J. Thorac. Dis*. 2019; 11 (Suppl. 17): S2129–2140. DOI: 10.21037/jtd.2019.10.43.

12. Gharib S.A., Manicone A.M., Parks W.C. Matrix metalloproteinases in emphysema. *Matrix Biol.* 2018; 73: 34–51. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.018.
13. Gnoevykh V.V., Gening T.P., Portnova Yu.A. et al. [Matrix metalloproteinases and clinical and functional status in smokers with persistent asthma]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2014; 86 (8): 29–34. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/8/downloads/ru/030040-3660201485> (in Russian).
14. Li Y., Lu Y., Zhao Z. et al. Relationships of MMP-9 and TIMP-1 proteins with chronic obstructive pulmonary disease risk: a systematic review and meta-analysis. *J. Res. Med. Sci.* 2016; 21: 12. DOI: 10.4103/1735-1995.178737.
15. Grigorkevich O.S., Mokrov G.V., Kosova L.Yu. [Matrix metalloproteinases and their inhibitors]. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2019; (2): 3–16. Available at: <https://www.pharmacokinetika.ru/jour/article/view/87/87> (in Russian).
16. Mikheev A.V., Baskevich M.A. [The role of matrix metalloproteinases in pulmonary diseases development]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium).* 2015; (1): 106–115. Available at: http://naukamolod.rzgm.ru/uploads/art/art133_3f2853.pdf (in Russian).
17. Zhao R., Zhou H., Zhu J. MMP-9-C1562T polymorphism and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99 (31): e21479. DOI: 10.1097/MD.00000000000021479.
18. Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L., Birko O.N. [Matrix metalloproteinases: relationship with cytokines system, diagnostic and prognostic potential]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2016; (2): 11–22. DOI: 10.14427/jipai.2016.2.11 (in Russian).
19. Stankovic M., Nikolic A., Nagorni-Obradovic L. et al. Gene–gene interactions between glutathione S-transferase M1 and matrix metalloproteinases 1, 9, and 12 in chronic obstructive pulmonary disease in Serbians. *COPD.* 2017; 14 (6): 581–589. DOI: 10.1080/15412555.2017.1369022.
20. Taylor S.L., Rogers G.B., Chen A.C. et al. Matrix metalloproteinases vary with airway microbiota composition and lung function in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (5): 701–707. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201411-513OC.

Received: April 21, 2021

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Цветкова Ольга Александровна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-17-00; e-mail: oasvetkova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6546-3450>)

Olga A. Tsvetkova, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Hospital Therapy No.1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-17-00; e-mail: oasvetkova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6546-3450>)

Воронкова Ольга Олеговна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-17-00; e-mail: voronkova.oo@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4705-8037>)

Olga O. Voronkova, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy No.1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.:

(499) 248-17-00; e-mail: voronkova.oo@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4705-8037>)

Буянова Ольга Евгеньевна — врач-пульмонолог отделения пульмонологии клиники госпитальной терапии Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-17-00; e-mail: shveda65@mail.ru

Olga E. Buyanova, Pulmonologist, Department of Pulmonology, Hospital Therapy Clinic, University Clinical Hospital No.1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-17-00; e-mail: shveda65@mail.ru

Дубинин Александр Олегович — студент Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-17-00; e-mail: 319205_r@mail.ru
Alexander O. Dubinin, Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-17-00; e-mail: shveda65@mail.ru

Участие авторов

Цветкова О.А. — сбор и обработка материала

Воронкова О.О. — написание текста и сбор материала литературы

Буянова О.Е. — написание и редактирование текста

Дубинин А.О. — работа со статистической информацией и таблицами.

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

Authors Contribution

Tsvetkova O.A. — collecting and processing the material

Voronkova O.O. — writing the text and collecting the literature data

Buyanova O.E. — writing and editing the text

Dubinin A.O. — working with statistical information and tables.

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

Бронхолитическая терапия при хронической обструктивной болезни легких: что следует учитывать в клинической практике при выборе режима дозирования?

О.Н.Титова¹, Н.А.Кузубова^{1,2}, А.Г.Козырев¹ ✉, А.А.Шумилов^{1,2}

¹ 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

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Введенская городская клиническая больница»: 191180, Санкт-Петербург, Россия, Лазаретный переулок, 4

Резюме

Применение бронхолитических препаратов длительного действия (ДД) составляет основу лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Одной из задач бронхолитической терапии является уменьшение интенсивности утренних симптомов ХОБЛ, которые ассоциируются с более тяжелым течением заболевания и повышенным риском обострений. **Целью** исследования явилась оценка клинической эффективности переключения больных ХОБЛ с выраженными утренними симптомами, получающих комбинации бронхолитических препаратов ДД с однократным режимом дозирования, на фиксированную двойную комбинацию М-холинолитического препарата аclidиния бромид (АБ) и β_2 -агониста адренорецепторов (БААР) формотерола фумарата (ФФ) с двукратным режимом дозирования. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты с ХОБЛ ($n = 115$), получавшие комбинации ДД БААР и М-холинолитических препаратов (но не АБ и ФФ), у которых, несмотря на лечение, сохранялись жалобы на выраженные симптомы при пробуждении в утреннее время (кашель, отделение мокроты, дистантные хрипы, одышка). После обследования пациентам назначалась терапия фиксированной комбинацией АБ (0,4 мг) и ФФ (0,012 мг) в виде дозированного порошкового ингалятора по 1 дозе 2 раза в сутки. Результаты оценивались при повторном обследовании через 6 мес. лечения. **Результаты.** Завершили лечение 90 пациентов с ХОБЛ. На фоне лечения у больных отмечено существенное уменьшение интенсивности кашля, количества мокроты, выраженности дистантных хрипов и одышки в утреннее время после пробуждения (–0,88, –0,38, –0,29, –0,58 балла по 4-балльной шкале соответственно; уменьшение на 0,44 балла в среднем; $p < 0,001$). Результат теста по оценке ХОБЛ уменьшился с 28 (24; 34) до 24 (20; 28) баллов ($p = 0,011$); дистанция при выполнении 6-минутного шагового теста возросла с 319 ± 72 до 354 ± 67 м ($p < 0,001$). При применении фиксированной комбинации АБ и ФФ серьезных нежелательных явлений не отмечено. **Заключение.** Назначение фиксированной двойной комбинации АБ и ФФ больным ХОБЛ сопровождалось значительным клиническим улучшением и хорошо переносилось. Выбор комбинации АБ и ФФ с двукратным режимом дозирования в течение 1 суток в особенности целесообразен для пациентов с утренними симптомами заболевания, сохраняющимися, несмотря на терапию иными комбинациями ДД бронхолитических препаратов с однократным режимом дозирования.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, аclidиния бромид, формотерола фурамат.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование не имело финансирования и спонсорской поддержки.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Благодарности. Статья размещена при поддержке компании Р-Фарм.

© Титова О.Н. и соавт., 2023

Для цитирования: Титова О.Н., Кузубова Н.А., Козырев А.Г., Шумилов А.А. Бронхолитическая терапия при хронической обструктивной болезни легких: что следует учитывать в клинической практике при выборе режима дозирования? *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 44–50. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-44-50

Bronchodilator therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: what should be considered in clinical practice when choosing a dosing regimen?

Olga N. Titova¹, Natalia A. Kuzubova^{1,2}, Andrey G. Kozyrev¹ ✉, Aleksey A. Shumilov^{1,2}

¹ 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, 197089, Russia

² Saint-Petersburg State Budgetary Institution of Healthcare “Vvedenskaya City Clinical Hospital”: Lazaretny per. 32, Saint-Petersburg, 191180, Russia

Abstract

The use of long-acting bronchodilators is central to the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) therapy. One of the goals of bronchodilation is to reduce the morning COPD symptoms that are associated with a more severe disease and an increased risk of exacerbations. **The aim** of the study was to evaluate the clinical efficacy of switching COPD patients with severe morning symptoms who received combinations of long-acting bronchodilators QD to a fixed-dose combination of acclidinium bromide (AB) and formoterol fumarate (FF) BID. **Methods.** We examined COPD patients treated with combinations of long-acting β_2 -agonists and M-anticholinergics (but not AB and FF), who continued to complain of severe symptoms in the morning despite the treatment. After examination, the patients were switched to the fixed-dose combination of AB 0.4 mg and FF 0.012 mg (AB/FF) BID in the form of a metered-dose powder inhaler. The patients were examined at baseline and at 6-month follow-up.

Results. Of the 115 included COPD patients, 90 completed the study. After 6 months of treatment, they showed a significant decrease in the intensity of cough, sputum amount, severity of distant wheezing, and shortness of breath in the morning (-0.88 , -0.38 , -0.29 , -0.58 on a 4-point scale, the mean score -0.44 ; $p < 0.001$). The result of the COPD Assessment test decreased from 28 (24; 34) to 24 (20; 28) ($p = 0.011$), the distance of a 6-minute walk increased from 319 ± 72 to 354 ± 67 m ($p < 0.001$). The fixed-dose combination of AB/FF did not cause serious adverse events.

Conclusion. The fixed-dose AB/FF combination in COPD patients resulted in a significant clinical improvement and was well tolerated. The AB/FF combination with twice daily dosing regimen is advisable for the patients with morning symptoms persisting despite therapy with other combinations of long-acting bronchodilators with once daily dosing regimen.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, acclidinium bromide, formoterol fumarate.

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

Funding. The study had no funding or sponsorship.

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

Acknowledgement. The article was published with the support of R-Pharm.

© Titova O.N. et al., 2023

For citation: Titova O.N., Kuzubova N.A., Kozyrev A.G., Shumilov A.A. Bronchodilator therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: what should be considered in clinical practice when choosing a dosing regimen? *Pul'monologiya*. 2023; 33 (1): 44–50 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-44-50

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к значительно распространенным заболеваниям с неблагоприятным прогнозом. По данным глобального исследования «Бремя обструктивной болезни легких» (*Burden of Obstructive Lung Disease – BOLD*), распространенность ХОБЛ II–IV степени тяжести по данным спирометрического обследования у лиц старше 40 лет достигала 10,1 %, в т. ч. среди мужчин – 11,8 %, среди женщин – 8,5 % [1]. В 2019 г. ХОБЛ являлась 3-й по значимости (6 %) причиной смерти в мире и привела к гибели 3,23 млн больных [2].

Интенсивность симптомов ХОБЛ заметно колеблется в течение суток [3] и в особенности выражена утром после пробуждения. Утреннее время считается наихудшим для больных ХОБЛ [4]. Большинство пациентов страдают в эти часы от кашля, отделения мокроты, одышки, дистантных хрипов, причем более чем в 50 % случаев эти симптомы оцениваются как выраженные [5]. Утренние симптомы ассоциируются с более тяжелым течением ХОБЛ, повышенным риском обострений заболевания и ухудшением показателей функции внешнего дыхания (ФВД), оказывают значительное влияние на повседневную активность и качество жизни (КЖ) больных [6–8].

Основу медикаментозной терапии ХОБЛ составляет применение длительно действующих (ДД) ингаляционных бронхолитических препаратов – β_2 -агонистов адrenoцепторов (БААР) и антихолинэргических препаратов [9, 10]. Бронхолитическое лечение может назначаться в виде монопрепаратов и комбинаций. Комбинации оказываются эффективнее в отношении влияния на показатели бронхиальной проходимости, уровень одышки, КЖ, количество обострений ХОБЛ [11, 12].

Продолжительность действия таких фиксированных комбинаций, как тиотропия бромид (ТИО) / олодатерол (ОЛО), гликопиррония бромид / индекатерол, умеклидиния бромид / вилантерол, позволяет назначать их 1 раз в сутки. Тем не менее к концу 24-часового периода после ингаляции бронходилатирующее действие перечисленных средств постепенно снижается, при этом для больных ХОБЛ с выраженными утренними симптомами использование комбинации аклидиния бромида (АБ) и формотерола фумара-

та (ФФ), назначаемой 2 раза в сутки, в т. ч. вечером, предпочтительнее [13]. Известно, что при ингаляции АБ каждые 12 ч улучшались характеристики ФВД во 2-й половине дня и уменьшались утренние симптомы у больных ХОБЛ более заметно по сравнению не только с плацебо, но и ТИО, который применялся каждые 24 ч [14]. Эффективности селективного антагониста M_3 -холинорецепторов АБ способствует и то обстоятельство, что он, будучи сопоставимым с ТИО по степени активности, характеризуется более быстрым развитием бронхолитического действия [15].

В ходе анализа рандомизированных наблюдений комбинация АБ и ФФ была сопоставлена с ТИО [16]. Она в большей степени, чем ТИО, оказывала влияние на показатели ФВД, интенсивность одышки и уровень КЖ. Динамика симптомов в зависимости от времени суток не уточнялась. По данным недавно опубликованного наблюдения [17], в ходе которого больные ХОБЛ в течение 3 мес. получали ингаляции АБ / ФФ, показано, что в 50,1 % случаев у пациентов уменьшались утренние симптомы заболевания. Констатировано также небольшое улучшение показателей ФВД и оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test – САТ). Вместе с тем перед переводом на комбинацию АБ / ФФ больные получали преимущественно монотерапию ДД холинэргическим препаратом, комбинированным БААР и ингаляционным глюкокортикостероидом или не лечились. Двойная бронхолитическая комбинация (иного состава) применялась лишь в 8 % случаев.

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности перевода больных ХОБЛ с выраженными утренними симптомами заболевания, получающих комбинации ДД бронхолитических препаратов с однократным режимом дозирования, на фиксированную комбинацию ДД М-холинэргического препарата АБ и БААР ФФ с двукратным режимом дозирования.

Материалы и методы

На базе Городского пульмонологического центра Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Введенская город-

ская клиническая больница» обследованы больные ХОБЛ ($n = 115$). В анализ были включены данные пациентов ($n = 90$: 78 мужчин, 12 женщин; средний возраст – 68 ± 5 лет) с ХОБЛ II–IV степени по данным спирометрии групп риска В и D по классификации Глобальной инициативы по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*).

Критерии включения:

- ранее назначенная медикаментозная терапия в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ, причем в качестве базисной схемы использовались фиксированные ($n = 102$) и свободные ($n = 13$) комбинации ДД БААР и М-холинолитических препаратов (но не АБ и ФФ);
- сохранение жалоб на выраженные симптомы заболевания при пробуждении в утреннее время (кашель, отделение мокроты, дистантные хрипы, одышка), несмотря на проводившееся лечение.

Критерии исключения:

- тяжелые или средней степени тяжести обострения ХОБЛ в течение 2 мес. перед первичным или повторным обследованием.

При включении в исследование все пациенты подписывали информированное согласие.

Тяжесть одышки у больных оценивалась по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC*), выраженность симптомов – с помощью САТ.

Пациенты описывали свое утреннее самочувствие в соответствии с вопросником, предложенным *J. Beier et al.* (2013) [14]. По 4-балльной шкале оценивались интенсивность кашля, количество мокроты, выраженность дистантных хрипов и одышки после пробуждения (0 баллов – отсутствие симптомов, 4 балла – сильно выраженные симптомы), затем подсчитывался средний балл.

Проводилась пульсоксиметрия с уточнением сатурации крови кислородом (SpO_2 , %).

Спирометрия выполнялась в утреннее время (09.00–11.00), до ингаляции базисных бронхолитических комбинаций, на приборе для комплексного исследования показателей ФВД *Masterscreen (Erich Jager, Германия)*. Учитывались следующие параметры (после ингаляции 400 мкг салбутамола):

- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ);
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$);
- $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$.

Обработка результатов спирометрии проводилась с использованием должных величин, определенных по инструкции, разработанной *Р.Ф.Клементом* и *Н.А.Зильбером* (1986).

Для уточнения толерантности к физической нагрузке применялся 6-минутный шаговый тест (6-МШТ).

После первичного обследования больные ХОБЛ переводились на терапию фиксированной двойной

комбинацией АБ 0,4 мг и ФФ 0,012 мг в виде дозированного порошкового ингалятора. Препарат ингалировался по 1 дозе 2 раза в сутки. Результаты лечения оценивались при повторном обследовании через 6 мес.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы *Statistica 6,0 for Windows*. С целью проверки нормальности распределения использовался критерий Шапиро–Уилка. При нормальном распределении параметры описывались с помощью среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (SD), не подчиняющихся нормальному закону распределения, в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (Q_{25} ; Q_{75}). Для оценки достоверности различий в случае нормального распределения использовался t -критерий Стьюдента, а при распределении, отличающемся от нормального, – критерий Уилкоксона. Статистически значимым считался уровень $p < 0,05$.

Результаты

Показано, что в течение 2 мес. перед повторным обследованием обострения заболевания развились у 12 пациентов и в соответствии с протоколом их данные не учитывались. Регулярную базисную терапию по своей инициативе прекратили или были переведены на другую ингаляционную схему в рамках льготного лекарственного обеспечения 13 больных.

Остальные больные ХОБЛ ($n = 59$) были отнесены к группе риска В, в 31 случае – к группе риска D. Различия клинико-функциональных показателей между группами не достигали границ достоверности, что позволяло провести их совместный анализ.

Продолжительность заболевания составляла 8 (6; 11) лет.

Активными курильщиками являлись 46 больных, 36 курили в прошлом.

У большинства обследованных лиц ($n = 81$) отмечена клинически значимая фоновая кардиологическая патология – ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, нарушения сердечного ритма и проводимости, хроническая сердечная недостаточность.

К концу периода наблюдения у больных ХОБЛ достоверных изменений показателей mMRC, SpO_2 , ФВД не выявлено. Напротив, при оценке результатов по САТ и утренних симптомов констатирована значительная положительная динамика. У большинства пациентов интенсивность кашля после пробуждения, количество мокроты, выраженность дистантных хрипов и одышки в утреннее время снизились (см. таблицу). В среднем по группе динамика кашля после пробуждения составила $-0,88$ балла, мокроты $-0,38$ балла, хрипов $-0,29$ балла, одышки $-0,58$ балла, средний балл уменьшился на 0,44 (см. рисунок). Кроме того, у больных ХОБЛ, переведенных на комбинацию АБ / ФФ, увеличилась дистанция при выполнении 6-МШТ – с 319 ± 72 до 354 ± 67 м ($p < 0,001$).

Несмотря на коморбидную сердечно-сосудистую патологию, у большинства пациентов с ХОБЛ комби-

Таблица
Клинико-функциональные показатели у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких ($n = 90$) на фоне терапии фиксированной двойной комбинацией аclidиния бромида и формотерола фумарата

Table
Clinical and functional parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease ($n = 90$) during therapy with a fixed-dose combination of acclidinium bromide and formoterol fumarate

Показатель	Первичное обследование	Повторное обследование через 6 мес. лечения
mMRC, баллы	2 (2; 3)	2 (2; 3)
CAT, баллы	28 (24; 34)	24 (20; 28)*
Симптомы после пробуждения, баллы:		
• кашель	2 (2;3)	2 (1;3)**
• количество мокроты	2 (1; 3)	2 (1; 2)**
• дистантные хрипы	1 (1; 2)	1 (1; 1)**
• одышка	3 (2; 3)	2 (2; 3)**
Суммарный балл	2 (1,75; 2,75)	1,5 (1,25; 2,0)**
SpO ₂ , %	96 (95; 97)	96 (95; 97)
ФЖЕЛ, % _{дож.}	81,0 ± 21,3	84,7 ± 22,1
ОФВ ₁ , % _{дож.}	56,4 ± 17,9	60,4 ± 16,7
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	0,54 ± 0,14	0,57 ± 0,13
Дистанция при выполнении 6-МШТ, м	319 ± 72	354 ± 67**

Примечание: mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета; CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ; SpO₂ – сатурация артериальной крови кислородом; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; различия между первичным и повторным исследованиями достоверны: * – $p = 0,011$; ** – $p < 0,001$.

Note: the differences between the baseline and follow-up are significant: *, $p = 0,011$; **, $p < 0,001$.

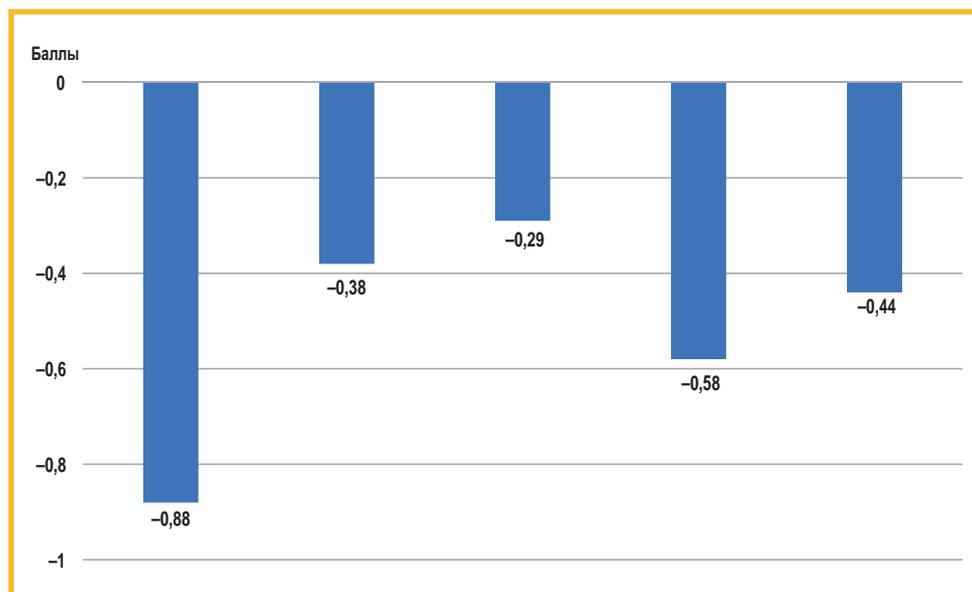


Рисунок. Динамика утренних респираторных симптомов у обследованных больных хронической обструктивной болезнью легких ($n = 90$) при повторном обследовании через 6 мес. после лечения (по шкале J. Beier et al., 2013 [14])

Figure. Dynamics of morning respiratory symptoms in the examined patients with chronic obstructive pulmonary disease ($n = 90$) 6 months after the treatment (according to the scale by J. Beier et al., 2013 [14])

нация АБ / ФФ не вызвала серьезных нежелательных явлений, отказа от лечения не зарегистрировано.

Обсуждение

Таким образом, по результатам исследования констатируется, что при переводе пациентов, получавших различные комбинации ДД бронхолитических препаратов 1 раз в сутки, на комбинацию АБ / ФФ 2 раза в сутки сопровождается существенным клиническим улучшением, в т. ч. уменьшением симптомов ХОБЛ

в утреннее время после пробуждения и увеличением дистанции при выполнении 6-МШТ.

По данным представленных ранее выводов рандомизированного исследования [18], в соответствии с которым у больных ХОБЛ, получавших АБ / ФФ 2 раза в сутки или ТИО / ОЛО 1 раз в сутки, наблюдались сопоставимые показатели ФВД (измерялись в утреннее время, хотя и не сразу после пробуждения – в группе АБ / ФФ – перед утренней ингаляцией препарата, в группе ТИО / ОЛО – через 12 ч после ингаляции вечером предшествующего дня). Вместе

с тем в группе АБ / ФФ к концу 8-недельного периода наблюдения отмечалась более выраженная положительная динамика показателей mMRC, КЖ, которое оценивалось с помощью вопросника госпиталя Святого Георгия (*St. Georges Respiratory questionnaire – SGRQ*), и физической активности в утреннее время. Кроме того, отмечено, что применение АБ / ФФ ассоциировалось с более редкими обострениями ХОБЛ по сравнению с таковыми у пациентов группы ТИО / ОЛО (относительный риск – 0,52; 95%-ный доверительный интервал – 0,27–0,99).

По данным исследования, существенного улучшения спирометрических характеристик после перевода пациентов на АБ / ФФ не отмечено, как и положительной динамики значений mMRC. Однако выявлено улучшение результатов САТ, в особенности уменьшение интенсивности кашля после пробуждения, количества мокроты, выраженности дистантных хрипов и одышки в утреннее время. Это согласуется с выводами анализа объединенных данных исследований ACLIFORM и AUGMENT [19], по данным которых подтвердилась способность АБ / ФФ существенно уменьшать у больных ХОБЛ кашель и количество мокроты.

Известно, что интенсивность симптомов ХОБЛ в утреннее время ассоциируется со снижением у пациентов физической активности и риском развития обострений [20–22]. Показано также, что положительная динамика симптомов ХОБЛ на фоне применения АБ / ФФ сочеталась у пациентов с расширением их физических возможностей, характеризовавшихся дистанцией, пройденной при выполнении 6-МШТ. Результат 6-МШТ у больных ХОБЛ рассматривается как предиктор летальности и госпитализаций [23]. Увеличение на фоне лечения средней дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ, на 35 м является клинически значимым [24].

Клинической эффективности комбинации АБ / ФФ, наряду с двукратным режимом ее дозирования, могли способствовать простота и удобство конструкции средства доставки – дозированного порошкового ингалятора Джэнуэйр®. Ингалятор характеризуется низким внутренним сопротивлением. Это означает, что для достижения необходимого инспираторного потока пациенту достаточно развить сравнительно небольшое усилие вдоха. Ингаляции препарата оказались успешными в 97,2 % случаев [25]. Применяемое средство доставки обеспечивает высокую депозицию препарата во всех отделах легких [26].

В пожилом возрасте увеличивается вероятность сочетанной респираторной и кардиоваскулярной патологии, при этом требуется более взвешенное отношение к назначаемым лекарственным средствам. Необходимо подчеркнуть отсутствие на фоне использования АБ / ФФ в течение всего периода наблюдения существенных нежелательных явлений, в т. ч. со стороны сердечно-сосудистой системы. О хорошей переносимости АБ / ФФ сообщалось по результатам многих исследований [27–29]. Высокий профиль безопасности препарата обеспечивается преимущественным связыванием АБ с M_3 -, а не M_2 -холинорецепторами,

а также его быстрым гидролизом в плазме крови [30]. Фармакокинетика АБ не отличалась от таковой у пациентов 40–59 лет и старше 70 лет [31].

Заключение

Назначение фиксированной двойной комбинации АБ и ФФ больным ХОБЛ с выраженными утренними симптомами заболевания сопровождалось значительным клиническим улучшением. У пациентов наблюдалось существенное уменьшение интенсивности кашля, количества мокроты, выраженности дистантных хрипов и одышки после пробуждения, улучшение результата САТ и дистанции при выполнении 6-МШТ. Терапия комбинацией АБ и ФФ хорошо переносилась пациентами и не вызывала серьезных нежелательных явлений, в т. ч. со стороны сердечно-сосудистой системы. Таким образом, больных ХОБЛ с утренними симптомами, сохраняющимися на фоне однократного приема бронхолитических препаратов, целесообразно переключать на двукратное дозирование комбинации АБ и ФФ.

Литература / References

- Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011; 139 (4): 752–763. DOI: 10.1378/chest.10-1253.
- World Health Organization. The top 10 causes of death. 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Casale R., Pasqualetti P. Cosinor analysis of circadian peak expiratory flow variability in normal subjects, passive smokers, heavy smokers, patients with chronic obstructive pulmonary disease and patients with interstitial lung disease. *Respiration*. 1997; 64 (4): 251–256. DOI: 10.1159/000196682.
- Kessler R., Partridge M.R., Miravittles M. et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (2): 264–272. DOI: 10.1183/09031936.00051110.
- Stephenson J.J., Cai Q., Mocarski M. et al. Impact and factors associated with nighttime and early morning symptoms among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 577–586. DOI: 10.2147/COPD.S76157.
- Roche N., Small M., Broomfield S. et al. Real world COPD: association of morning symptoms with clinical and patient reported outcomes. *COPD*. 2013; 10 (6): 679–686. DOI: 10.3109/15412555.2013.844784.
- Tsiligianni I., Metting E., van der Molen T. et al. Morning and night symptoms in primary care COPD patients: a cross-sectional and longitudinal study. An UNLOCK study from the IPCRG. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2016; 26: 16040. DOI: 10.1038/npjperm.2016.40.
- Sun T., Li X., Cheng W. et al. The relationship between morning symptoms and the risk of future exacerbations in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020; 15: 1899–1907. DOI: 10.2147/COPD.S255030.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2022 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/11/GOLD-REPORT-2022-v1.0-12Nov2021_WMV.pdf
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации. 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/603_2/ / Ministry of Health of the Russian Federation. [Chronic obstructive pulmonary disease: clinical guidelines]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/603_2/ (in Russian).

11. Lopez-Campos J.L., Calero-Acuña C., Márquez-Martín E. et al. Double bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease: a crude analysis from a systematic review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1867–1876. DOI: 10.2147/COPD.S132962.
12. Oba Y., Keeney E., Ghatehorde N., Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 12 (12): CD012620. DOI: 10.1002/14651858.CD012620.pub2.
13. Di Marco F., Santus P., Scichilone N. et al. Symptom variability and control in COPD: Advantages of dual bronchodilation therapy. *Respir. Med.* 2017; 125: 49–56. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.03.001.
14. Beier J., Kirsten A.M., Mróz R. et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week, randomized, controlled Phase IIIb study. *COPD.* 2013; 10 (4): 511–522. DOI: 10.3109/15412555.2013.814626.
15. Rogliani P., Calzetta L., Ora J. et al. Pharmacological assessment of the onset of action of aclidinium and glycopyrronium versus tiotropium in COPD patients and human isolated bronchi. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 761: 383–390. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.04.042.
16. Medic G., Lindner L., van der Weijden M., Karabis A. Efficacy and safety of Aclidinium/Formoterol versus Tiotropium in COPD: results of an indirect treatment comparison. *Adv. Ther.* 2016; 33 (3): 379–399. DOI: 10.1007/s12325-016-0299-4.
17. Kostikas K., Dimakou K., Gourgoulis K. et al. A real-world study on the day and night-time symptoms among greek COPD patients who recently initiated treatment with dual bronchodilation: the DANICO study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17: 2027–2041. DOI: 10.2147/COPD.S367553.
18. Kamei T., Nakamura H., Nanki N. et al. Clinical benefit of two-times-per-day aclidinium bromide compared with once-a-day tiotropium bromide hydrate in COPD: a multicentre, open-label, randomised study. *BMJ Open.* 2019; 9 (7): e024114. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024114.
19. Bateman E.D., Chapman K.R., Singh D. et al. Aclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir. Res.* 2015; 16 (1): 92. DOI: 10.1186/s12931-015-0250-2.
20. van Buul A.R., Kasteleyn M.J., Chavannes N.H., Taube C. Association between morning symptoms and physical activity in COPD: a systematic review. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (143): 160033. DOI: 10.1183/16000617.0033-2016.
21. Miravittles M., Menezes A., López Varela M.V. et al. Prevalence and impact of respiratory symptoms in a population of patients with COPD in Latin America: the LASSYC observational study. *Respir. Med.* 2018; 134: 62–69. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.11.018.
22. Núñez A., Esquinas C., Barrecheguren M. et al. Evaluating the impact of morning symptoms in COPD using the Capacity of Daily Living during the Morning (CDLM) questionnaire. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3837–3844. DOI: 10.2147/COPD.S179402.
23. Celli B., Tetzlaff K., Criner G. et al. The 6-minute-walk distance test as a chronic obstructive pulmonary disease stratification tool. Insights from the COPD biomarker qualification consortium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (12): 1483–1493. DOI: 10.1164/rccm.201508-1653OC.
24. Puhan M.A., Mador M.J., Held U. et al. Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (3): 637–643. DOI: 10.1183/09031936.00140507.
25. Magnussen H., Watz H., Zimmermann I. et al. Peak inspiratory flow through the Genuair inhaler in patients with moderate or severe COPD. *Respir. Med.* 2009; 103 (12): 1832–1837. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.07.006.
26. Newman S.P., Sutton D.J., Segarra R. et al. Lung deposition of aclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. *Respiration.* 2009; 78 (3): 322–328. DOI: 10.1159/000219676.
27. Donohue J.F., Soong W., Wu X. et al. Long-term safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combination: Results of a randomized 1-year trial in patients with COPD. *Respir. Med.* 2016; 116: 41–48. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.05.007.
28. Rogliani P., Matera M.G., Ora J. et al. The impact of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events and mortality in COPD: a quantitative synthesis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3469–3485. DOI: 10.2147/COPD.S146338.
29. Ni H., Moe S., Soe Z. et al. Combined aclidinium bromide and long-acting beta2-agonist for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 12 (12): CD011594. DOI: 10.1002/14651858.CD011594.pub2.
30. Gavalda A., Ramos I., Carcasona C. et al. The in vitro and in vivo profile of aclidinium bromide in comparison with glycopyrronium bromide. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 28 (2): 114–121. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.05.005.
31. de la Motte S., Beier J., Schmid K. et al. Pharmacokinetics and safety of aclidinium bromide in younger and elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2012; 50 (6): 403–412. DOI: 10.5414/CP201628.

Поступила: 09.11.22

Принята к печати: 29.12.22

Received: November 09, 2022

Accepted for publication: December 29, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Титова Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, директор 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) 338-68-40; e-mail: titova-on@mail.ru (SPIN: 4801-4985; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

Olga N. Titova, Doctor of Medicine, Professor, Director of 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) 338-68-40; e-mail: titova-on@mail.ru (SPIN: 4801-4985; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

Кузубова Наталия Анатольевна — д. м. н., заместитель директора по научной работе 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; заведующая Городским пульмонологическим центром Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Введенская городская клиническая больница»; тел.: (812) 338-66-06; e-mail: kuzubova@mail.ru (SPIN: 4461-0180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>)

Nataliya A. Kuzubova, Doctor of Medicine, Deputy Director for Research, 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; Head of the City Pulmonology Center, Saint-Petersburg State Budgetary Institution of Healthcare “Vvedenskaya City Clinical Hospital”; tel.: (812) 338-66-06; e-mail: kuzubova@mail.ru (SPIN: 4461-0180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>)

Козырев Андрей Геннадьевич — к. м. н., ведущий научный сотрудник 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) 338-78-89; e-mail: kozyrev@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9270-3779>)

Andrey G. Kozzyrev, Candidate of Medicine, Leading Researcher, 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) 338-78-89; e-mail: kozyrev@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9270-3779>)

Шумилов Алексей Александрович — к. м. н., младший научный сотрудник 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; врач-пульмонолог Санкт-Петербургского

государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Введенская городская клиническая больница»; тел.: (812) 417-37-19; e-mail: aleksey.a.shumilov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5033-280X>)
Aleksey A. Shumilov, Candidate of Medicine, Junior Researcher, 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; Pulmonologist, Saint-Petersburg State Budgetary Institution of Healthcare “Vvedenskaya City Clinical Hospital”; tel.: (812) 417-37-19; e-mail: aleksey.a.shumilov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5033-280X>)

Участие авторов

Титова О.Н. — концепция и дизайн исследования, контроль над проведением исследования, анализ результатов исследования, редактирование статьи, формирование выводов и заключения

Кузубова Н.А. — концепция и дизайн исследования, организация исследования, осмотр пациентов, анализ результатов исследования, редактирование статьи

Козырев А.Г. — концепция и дизайн исследования, поиск и анализ публикаций по теме исследования, статистическая обработка, анализ результатов исследования, написание текста

Шумилов А.А. — осмотр пациентов, получение информированного согласия пациентов

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

Authors Contribution

Titova O.N. — research concept and design, supervision of the study, analysis of the results, article editing, conclusions and summary

Kuzubova N.A. — research concept and design, organizing the study flow, physical examination, analysis of the results, article editing

Kozyrev A.G. — research concept and design, literature research and review, statistical analysis of the data, analysis of the results, article writing

Shumilov A.A. — physical examination, obtaining informed consent from the patients

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 before publication.

Дуаклир Джелуэйр

аклидиния бромид/формотерол

Простая ингаляция в два шага¹



✂ Уменьшение частоты тяжелых и среднетяжелых обострений на 29%²

✂ Уменьшение выраженности ранних утренних и ночных симптомов ХОБЛ^{3***}

✂ 97% ингаляций с использованием ингалятора Джелуэйр были успешны^{4****}

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дуаклир Джелуэйр

Регистрационный номер: ЛП-003844 от 19.09.2016 (перереформлено 20.09.2021). **Торговое наименование:** Дуаклир Джелуэйр. **Группировочное наименование:** аклидиния бромид + формотерол. **Лекарственная форма:** порошок для ингаляций дозированной. **Состав:** Активные вещества: аклидиния бромид микронизированный (в расчете на аклидиний) 0,400 мг (0,343 мг)* и формотерола фумарата дигидрат микронизированный 0,012 мг** **Вспомогательные вещества:** лактозы моногидрат 11,588 мг. **Показания к применению:** Препарат Дуаклир Джелуэйр показан в качестве поддерживающей бронходилатирующей терапии с целью облегчения симптомов хронической обструктивной болезни легких у взрослых. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к аклидинию бромиду, формотеролу или лактозе. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** инфаркт миокарда, перенесенный в течение предшествующих 3 месяцев, нестабильная стенокардия, впервые выявленная аритмия в течение предшествующих 3 месяцев, госпитализация в течение предшествующих 12 месяцев по поводу сердечной недостаточности III и IV функциональных классов по классификации NYHA или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, интервал QTc (по методу Базетта) > 470 мс, сопутствующая терапия лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QTc, судорожные расстройства, тиреотоксикоз, феохромоцитомы, симптоматическая гиперплазия предстательной железы, задержка мочи, закрытоугольная глаукома, гипокалиемия. **Беременность:** Данные о применении препарата Дуаклир Джелуэйр у беременных женщин отсутствуют. **Период грудного вскармливания:** Неизвестно, выделяется ли аклидиний (и/или его метаболиты) или формотерол с грудным молоком. **Фертильность:** Считается маловероятным, что применение препарата Дуаклир Джелуэйр в рекомендуемой дозе будет влиять на фертильность у человека. **Способ применения и дозы:** Для ингаляционного применения. Рекомендуемая доза – одна ингаляция препарата Дуаклир Джелуэйр 340 мкг + 11,8 мкг/доза 2 раза в

сутки. Пациенты должны быть обучены принципам правильного применения препарата. Особые группы пациентов: Коррекции дозы препарата у пожилых пациентов не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). Коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). Коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»)[5].

Побочное действие: Наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями при применении препарата Дуаклир Джелуэйр являлись назофарингит (7,9%) и головная боль (6,8%). Частота нежелательных реакций представлена с использованием следующих обозначений: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100); редко (≥ 1/10000 до < 1/1000); очень редко (< 1/10000) и неуточненной частоты (невозможно оценить по доступным данным). Часто: назофарингит, инфекция мочевыводящих путей, синусит, абсцесс зуба, бессонница, тревожность, головная боль, головокружение, тремор, кашель, миалгия, мышечные спазмы, диарея, тошнота, сухость во рту, периферический отек, повышение активности креатининфосфокиназы в крови. Нечасто: гипокалиемия, гипергликемия, возбуждение, нарушение вкуса, нечеткость зрения, задержка мочи, тахикардия, удлинение интервала QTc на ЭКГ, повышение артериального давления, ощущение сердцебиения, дисфония, стоматит, раздражение глотки, сыпь, кожный зуд. Редко: бронхоспазм, в том числе парадоксальный, гиперчувствительность. Неуточненной частоты: анафилактическая реакция, ангионевротический отек, стенокардия.[6]

Имеются противопоказания. Перед применением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия 23100, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1, Башня «ЮКО» Тел: +7(495) 799 56 99 Факс: +7(495) 799 56 98 www.astrazeneca.ru

*Доставленная доза аклидиния бромид – 396 мкг, что соответствует 340 мкг аклидиния; ** доставленная доза формотерола фумарата дигидрата – 11,8 мкг. *** В исследованиях AUGMENT-COPD для оценки динамики жалоб пациентов в ночное время и ранним утром использовались шкалы EMSC (Early Morning Symptoms of COPD instrument- шкала оценки ранних утренних симптомов при ХОБЛ) и NiSC (Nighttime Symptoms of COPD instrument- шкала оценки ночных симптомов у пациентов с ХОБЛ). Через 24 нед. терапии показатель ночных симптомов заболевания на фоне терапии АБ/ФФ уменьшился на 0,12 балла в сравнении с плацебо; Показатель симптомов, возникающих ранним утром, уменьшился на 0,13 балла в сравнении с плацебо. **** Пациенты с ХОБЛ умеренной и тяжелой степени смогли вдохом активировать устройство и совершить ингаляцию.

Список литературы: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дуаклир Джелуэйр 340 мкг + 11,8 мкг/доза (порошок для ингаляций дозированной). Регистрационное удостоверение ЛП-003844 от 19.09.2016 (перереформлено 20.09.21). 2. Singh D, Jones PW, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of acclidinium bromide/ formoterol fumarate fixed - dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. BMC Pulm Med. 2014;14:178/ Сингх Д., Джонс П., Бейтман И. Д. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации аклидиния бромид/формотерол по сравнению с монотерапией и плацебо у пациентов с ХОБЛ (ACLIFORM-COPD): мультицентровое, рандомизированное исследование. BMC Pulm Med. 2014;14:178. 3. D'Urzo et al. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of acclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. Respiratory Research 2014 15:123./Д'Урзо с соавт.: Эффективность и безопасность фиксированной комбинации аклидиния бромид/формотерола фумарат: 24- недельное, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование AUGMENT COPD. Respiratory Research 2014 15:123. 4. Magnussen H, Watz H, Zimmermann I, et al. Peak inspiratory flow through the Genair inhaler in patients with moderate or severe COPD. Respi Med. 2009;103:1832-7. Магнуссен Н, Ватс Н, Зиммерманн И и соавт. Пиковый инспираторный поток через ингалятор Джелуэйр у пациентов с средне тяжелой и тяжелой ХОБЛ, респираторная медицина. 2009; 103:1832-7. 5. Полную редакцию раздела Способ применения и дозы смотрите в полном варианте инструкции. 6. Полную редакцию раздела Побочное действие смотрите в полном варианте инструкции.

АБ/ФФ - аклидиния бромид/формотерола фумарат; ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких.



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

RU-11862

Дата одобрения: 30.11.2021

Дата истечения: 29.11.2023



Эффективность и безопасность применения бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза) у пациентов с постковидным синдромом: результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного многоцентрового клинического исследования DISSOLVE*

А.Г.Чучалин¹, П.К.Яблонский², Т.В.Рубаник³, О.А.Чернявская⁴, В.В.Наумов⁵, Л.И.Корнева⁶, Л.М.Куделя⁷, А.Ю.Петухова⁸, О.В.Масалкина⁹, Ю.В.Аргамачева¹⁰, Г.Л.Игнатова¹¹ , А.Г.Борисов¹², Т.Р.Касьянова¹³, А.К.Сулейманова¹

- ¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, 2–4
- ³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской консультативно-диагностический центр № 1»: 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, 10, литер А
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1
- ⁵ Государственное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 4»: 400065, Волгоград, ул. Ополченская, 40
- ⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 180 Департамента здравоохранения города Москвы»: 125222, Москва, Уваровский пер., 4
- ⁷ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»: 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130
- ⁸ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Центральная городская клиническая больница № 6 г. Екатеринбург»: 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 34
- ⁹ Акционерное общество «Медицинский центр «Философия красоты и здоровья»»: 614107, Россия, Пермский край, Пермь, ул. Ким, 64
- ¹⁰ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Городская клиническая поликлиника № 8 г. Челябинск»: 454007, Челябинск, пр. Ленина, 3
- ¹¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Челябинск, Воровского, 64
- ¹² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
- ¹³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121

Резюме

Постковидный синдром (ПКС) после перенесенного COVID-19 (*COroNaVIrus Disease 2019*) — это состояние, которое развивается у пациентов, переболевших COVID-19 и приводит к кумулятивным эффектам в виде одышки и нарушения функции легких. Примечательно, что у пациентов с воспалением дыхательных путей и COVID-19 обнаружены более высокие концентрации гиалуроновой кислоты (ГК). Поскольку бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза®) катализирует гидролиз ГК, при назначении данного препарата потенциально можно ожидать снижение концентрации ГК и улучшения функции легких у пациентов с ПКС. **Целью** исследования DISSOLVE, которое проводилось на начальной стадии пандемии, явилось изучение эффективности и безопасности применения бовгиалуронидазы азоксимера у пациентов с симптомами, связанными с ПКС. **Материалы и методы.** В открытом проспективном контролируемом сравнительном многоцентровом клиническом исследовании (NCT04645368) принимали участие взрослые пациенты ($n = 160$), у которых выявлен ПКС. Пациенты, составившие группу лечения ($n = 81$), получали бовгиалуронидазу азоксимер, лица, составившие группы контроля ($n = 79$), наблюдались динамически. В рамках исследования выполнялось физикальное обследование, проводилась оценка показателей форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), одышки по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale — mMRC*), дистанции, пройденной при выполнении 6-минутного шагового теста, и пульсоксиметрии. Эти показатели измерялись в рамках 3 визитов: в 1-й (исходный уровень), 75-й и 180-й дни. Кроме того, регистрировалось число пациентов, у которых наблюдались нежелательные явления (НЯ) и серьезные НЯ. **Результаты.** Исходные характеристики у пациентов группы лечения и контрольной группы были сходными. В группе лечения отмечено статистически значимое снижение остаточных легочных изменений после визита 2 (75-й день) и визита 3 (180-й день); кроме того, показатели ФЖЕЛ, пульсоксиметрии и переносимости функциональных физических нагрузок статистически значимо увеличились на 75-й и 180-й дни относительно исходного уровня. Показатели одышки по шкале mMRC в груп-

* Статья впервые опубликована онлайн в журнале *Ann. Clin. Med. Case Rep.* 2022; 10 (2): 1–9.

пе лечения статистически значимо снизились в течение 75 дней. Профиль безопасности препарата отмечался как благоприятный на протяжении всего исследования. **Заключение.** При терапии бовгиалуронидазой азоксимером у пациентов с ПКС отмечено улучшение показателей ФЖЕЛ, пульсоксиметрии, переносимости функциональных физических нагрузок и оценки одышки по mMRC.

Ключевые слова: бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза), гиалуронидаза, постковидный синдром, гиалуроновая кислота, функция легких, одышка, легочная реабилитация.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Благодарности. Статья размещена при поддержке ООО «НПО Петровакс Фарм».

© Чучалин А.Г. и соавт., 2023

Для цитирования: Чучалин А.Г., Яблонский П.К., Рубаник Т.В., Чернявская О.А., Наумов В.В., Корнева Л.И., Куделя Л.М., Петухова А.Ю., Масалкина О.В., Аргамакова Ю.В., Игнатова Г.Л., Борисов А.Г., Касьянова Т.Р., Сулейманова А.К. Эффективность и безопасность применения бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза) у пациентов с постковидным синдромом: результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного многоцентрового клинического исследования DISSOLVE. *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 52–63. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-52-63

Efficacy and safety of bovyhaluronidase azoximer (Longidase) in patients with post-COVID syndrome: results of an open, prospective, controlled, comparative, multicenter clinical trial DISSOLVE*

Alexander G. Chuchalin¹, Piotr K. Yablonskiy², Tamara V. Rubanik³, Olga A. Chernyavskaya⁴, Vladimir V. Naumov⁵, Lyudmila I. Korneva⁶, Lyubov' M. Kudelya⁷, Anna Yu. Petukhova⁸, Ol'ga V. Masalkina⁹, Yuliya V. Argamakova¹⁰, Galina L. Ignatova¹¹ ✉, Aleksandr G. Borisov¹², Tatyana R. Kasyanova¹³, Angelina K. Suleymanova¹

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

² Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: Ligovsky pr. 2/4, Saint-Petersburg, 191036, Russia

³ Saint-Petersburg City Consultative and Diagnostic Center No.1: ul. Siqueirosa 10, lit. A, Saint-Petersburg, 194354, Russia

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University", Healthcare Ministry of Russian Federation: pl. Pavshikh Bortsov 1, Volgograd, 400131, Russia

⁵ State Health Institution "Clinical Hospital No.4": ul. Opolchenskaya, 40, Volgograd, 400065, Russia

⁶ Moscow State Budgetary Healthcare Institution "City Polyclinic No.180, Moscow Healthcare Department": Uvarovskiy per. 4, Moscow, 125222, Russia

⁷ State budgetary healthcare institution of the Novosibirsk region "State Novosibirsk Regional Clinical Hospital": ul. Nemirovicha-Danchenko 130, Novosibirsk, 630087, Russia

⁸ State Budgetary Health Institution of the Sverdlovsk Region "Central City Clinical Hospital No.6, Ekaterinburg": ul. Serafimy Deryabinoy 34, Ekaterinburg, 620102, Russia

⁹ Joint Stock Company "Philosophy of Beauty and Health" Medical Center: ul. Kim 64, Perm', 614107, Russia

¹⁰ State Autonomous Healthcare Institution "City Clinical Polyclinic No.8 Chelyabinsk": pr. Lenina 3, Chelyabinsk, 454007, Russia

¹¹ South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

¹² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

¹³ Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Bakinskaya 121, Astrakhan', 414000, Russia

Abstract

Post-COVID syndrome develops after COVID-19 (*COroNaVirus Disease* 2019) and leads to cumulative effects in the form of shortness of breath and impaired lung function. Notably, patients with airway inflammation and COVID-19 were found to have increased concentrations of hyaluronic acid (HA). Since bovyhaluronidase azoximer (Longidase[®]) catalyzes the hydrolysis of HA, this drug has the potential to reduce HA levels and improve lung function in patients with post-COVID syndrome. **The aim** of the DISSOLVE trial, which was conducted early in the pandemic, was to investigate the efficacy and safety of bovyhaluronidase azoximer in patients with symptoms associated with post-COVID syndrome. **Methods.** An open, prospective, controlled, comparative, multicenter clinical trial (NCT04645368) included adult patients ($n = 160$) who had post-COVID syndrome. Patients in the treatment group ($n = 81$) received bovyhaluronidase azoximer, and individuals in the control group ($n = 79$) were followed up without intervention. The study included physical examination, evaluation of forced vital capacity (FVC), assessment of dyspnea with the Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC), 6-minute walking test, and pulse oximetry. These indicators were measured on 3 visits, at days 1 (base-

* This article was first published online in the journal *Ann. Clin. Med. Case Rep.* 2022; 10 (2): 1–9.

line), 75, and 180. In addition, the number of patients who experienced adverse events and serious adverse events were recorded. **Results.** Baseline patient characteristics in the treatment group and the control group were similar. In the treatment group, there was a statistically significant reduction in residual pulmonary abnormalities after visit 2 (day 75) and visit 3 (day 180). In addition, FVC, pulse oximetry values, and functional exercise tolerance increased statistically significantly at days 75 and 180 compared to baseline. The mMRC scores for dyspnea decreased statistically significantly in the treatment group over 75 days. The safety profile of the drug was reported to be favorable throughout the study. **Conclusion.** Treatment with bovyhyaluronidase azoximer in patients with post-COVID syndrome showed improvement in FVC, pulse oximetry, functional exercise tolerance, and mMRC dyspnea.

Key words: bovyhyaluronidase azoximer (Longidase), hyaluronidase, post-COVID syndrome, hyaluronic acid, lung function, shortness of breath, pulmonary rehabilitation.

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

Funding. The study was not sponsored.

Acknowledgments. The article was published with the support of NPO Petrovax Pharm, LLC.

© Chuchalin A.G. et al., 2023

For citation: Chuchalin A.G., Yablonskiy P.K., Rubanik T.V., Chernyavskaya O.A., Naumov V.V., Korneva L.I., Kudelya L.M., Petukhova A.Yu., Masalkina O.V., Argamakova Yu.V., Ignatova G.L., Borisov A.G., Kasyanova T.R., Suleymanova A.K. Efficacy and safety of bovyhyaluronidase azoximer (Longidase) in patients with post-COVID syndrome: results of an open, prospective, controlled, comparative, multicenter clinical trial DISSOLVE. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (1): 52–63 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-52-63

К февралю 2022 г. число людей, перенесших COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*), составило > 420 млн человек, а умерших от COVID-19 – > 5,87 млн [1]. При инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*), развиваются воспаление легких и прогрессирующее нарушение дыхания. Несмотря на то, что большинство пациентов полностью выздоравливают после инфекции SARS-CoV-2, у 10–20 % пациентов симптомы сохраняются. Среднесрочные и долгосрочные симптомы, т. е. симптомы, сохраняющиеся > 12 нед., известны под общим названием «состояние после COVID-19», или постковидный синдром (ПКС) [2, 3]. Распространенным симптомом ПКС является стойкая одышка [4, 5]. По результатам недавнего исследования сообщалось о возникновении тяжелой одышки у пациентов в течение 2 мес. после первичной инфекции COVID-19 [6]. ПКС может привести к значительному нарушению функции легких [7, 8].

Гиалуроновая кислота (ГК), также известная как гиалуронат, является ключевым компонентом внеклеточного матрикса легких. Продукты разложения ГК могут играть определенную роль в патогенезе дыхательной системы и обнаруживались в высоких концентрациях в секрете дыхательных путей пациентов с различными формами воспаления дыхательных путей [9–13]. Важно отметить, что была установлена связь накопления ГК в альвеолярных пространствах с гипоксемией и дыхательной недостаточностью при тяжелой форме COVID-19 [14], а также с изменениями по типу «матового стекла» по данным компьютерной томографии (КТ) из-за гигроскопических свойств ГК [15, 16]. Человеческие идентичные последовательности (*Human Identical Sequences – HIS*) SARS-CoV-2 могут повышать активность ГК, что может способствовать прогрессированию COVID-19 [17] за счет усиления «циткинового шторма». Такое явление известно как «гиалуроновый шторм» [15].

Вместе с тем роль ГК в патогенезе COVID-19 до конца не выяснена. При назначении бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза®, ООО «НПО Петровакс Фарм», Москва, Россия) – бычьей гиалуронидазы, конъюгированной с азоксимера бромидом (Полиок-

сидоний®, ООО «НПО Петровакс Фарм», Москва, Россия) повышается ферментативная резистентность в присутствии ингибиторов и при повышенной температуре тела [18]. Бовгиалуронидаза азоксимер обладает свойством регулировать концентрацию ГК и сохраняет фармакологические свойства азоксимера бромид с хелатирующей, антиоксидантной, противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. На рис. 1 показан предполагаемый механизм действия бовгиалуронидазы азоксимера. Предполагается, что при назначении бовгиалуронидазы азоксимера путем снижения повышенного уровня ГК облегчаются респираторные симптомы у пациентов, страдающих ПКС.

В статье представлены данные сравнительного исследования по изучению эффективности и безопасности применения бовгиалуронидазы азоксимера у пациентов с нарушениями дыхания после выздоровления от COVID-19. После лечения бовгиалуронидазой азоксимером у пациентов с ПКС через 2,5 и 6 мес. оценивались объективные показатели легочной реабилитации (например, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), пульсоксиметрия и переносимость физических нагрузок), одышка по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC*). С помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) определено, соответствует ли выраженное улучшение функции легких выраженным изменениям в отношении остаточных легочных изменений.

Материалы и методы

Дизайн исследования

С целью оценки эффективности и безопасности применения бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза®, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций, 3 000 МЕ) у пациентов с ПКС, осложненным респираторными проявлениями, проведено открытое проспективное контролируемое сравнительное многоцентровое клиническое исследование DISSOLVE (NCT04645368) (рис. 2).

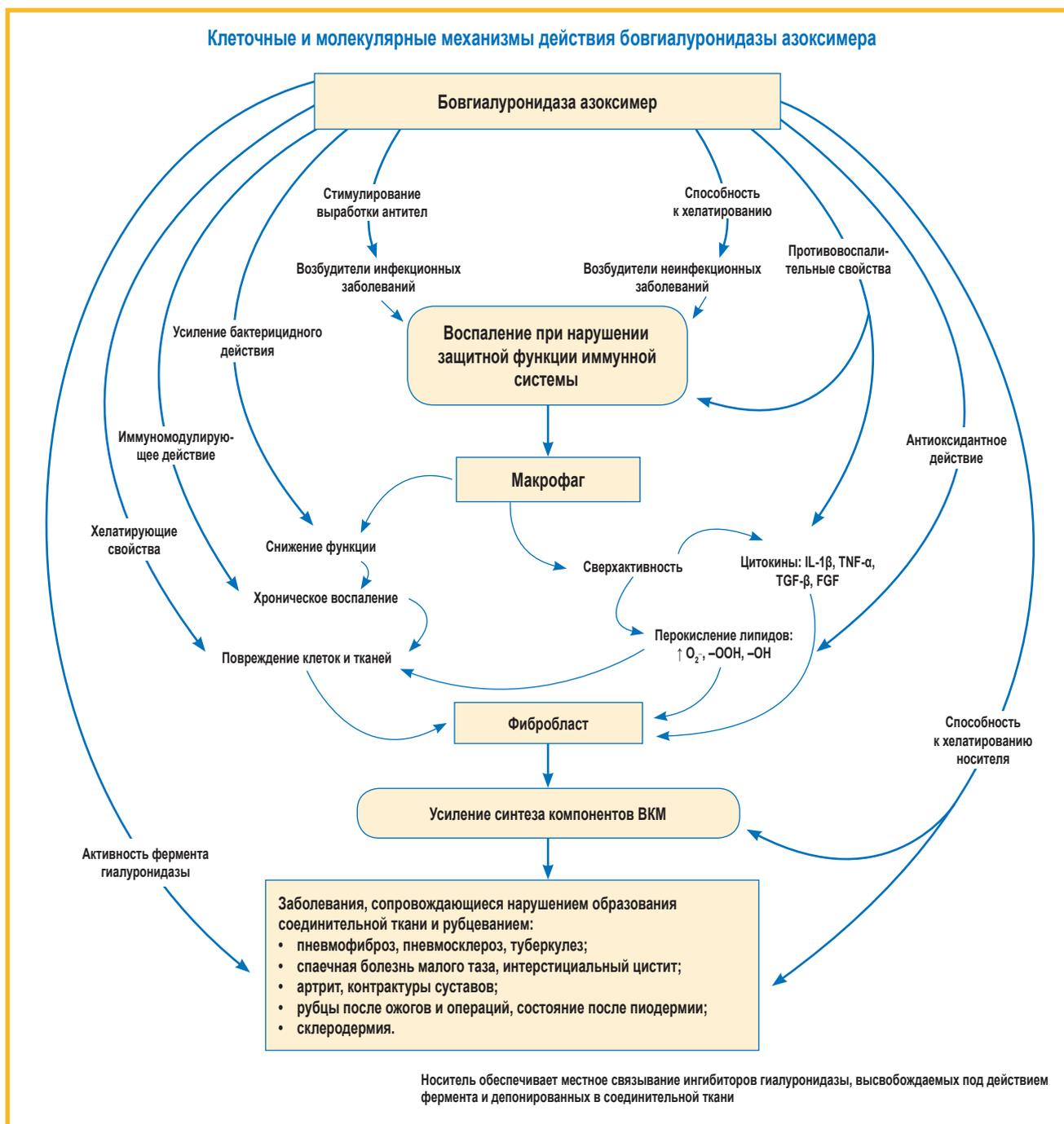


Рис. 1. Предполагаемый механизм действия бовгиалуронидазы азоксимера (источник: Некрасов А.В., Иванова А.С., Пучкова Н.Г. и др. Лонгидаза – современный подход в лечении заболеваний, сопровождающихся гиперплазией соединительной ткани. *Signature*. 2006; 1: 44–52)

Примечание: ВКМ – внеклеточный матрикс; IL-1β – интерлейкин-1β; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; TGF-β – трансформирующий фактор роста-β; FGF – фактор роста фибробластов.

Figure 1. Proposed mechanism of action of bovine hyaluronidase azoximer (source: Nekrasov A.V., Ivanova A.S., Puchkova N.G. et al. Longidase is a modern approach to the treatment of diseases accompanied by connective tissue hyperplasia. *Signature*. 2006; 1: 44–52)

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- остаточные изменения в легких, выявленные не позднее чем через 2 мес. после выписки из стационара.

Критерии исключения из исследования:

- наличие тяжелого основного заболевания, например, тяжелой сердечной недостаточности, заболевания печени и почек, тяжелой бронхиальной

астмы или тяжелого хронического обструктивного заболевания легких.

В исследовании DISSOLVE оценивались эффективность и безопасность применения бовгиалуронидазы азоксимера в контролируемых условиях и в период последующего наблюдения после лечения. Исследование проводилось на начальной стадии пандемии COVID-19, поскольку фиброз легких является состоянием, которое может наблюдаться после COVID-19.



Рис. 2. Блок-схема исследования
Figure 2. Study Flowchart

Антифиброзные свойства бовгиалуридазы азоксимера были наилучшим образом подтверждены по данным клинического исследования у пациентов с криптогенным фиброзирующим альвеолитом с сопутствующим пневмофиброзом [19].

Целью исследования явилось определение динамики купирования легочных осложнений после COVID-19 по данным КТВР у пациентов, получивших курс лечения бовгиалуридазой азоксимером (в течение 2,5 мес.), по сравнению с таковой у пациентов контрольной группы. Дополнительной целью исследования явилась оценка других показателей эффективности и безопасности применения бовгиалуридазы азоксимера при ПКС. Продолжительность участия в исследовании с учетом периода наблюдения составила 180 ± 6 дней.

Для исследования отобраны взрослые пациенты мужского и женского пола ($n = 160$: 103 женщины, 57 мужчин), наблюдаемые в 13 исследовательских центрах. Пациенты группы лечения ($n = 81$) получали

бовгиалуридазу азоксимер (в дозе 3 000 МЕ внутримышечно) 1 раз в 5 дней, курс из 15 инъекций. У пациентов, составивших контрольную группу ($n = 79$), выполнялось только динамическое наблюдение. Все показатели измерялись в 1-й, 75-й и 180-й дни.

Первый визит выполнялся в 1-й день, при котором регистрировались исходные характеристики. Второй визит, который выполнялся на 75-й день (± 2 дня), соответствовал завершению курса терапии в 1-й группе. Третий визит выполнялся после периода последующего наблюдения на 180-й день (± 6 дней) (рис. 3).

Пациенты

У пациентов старше 18 лет отмечались легочные проявления, связанные с длительной инфекцией COVID-19, которые были выявлены не позднее чем через 2 мес. после выписки из стационара.

В 2 случаях пациенты должны были представить отрицательные результаты теста на наличие инфекции

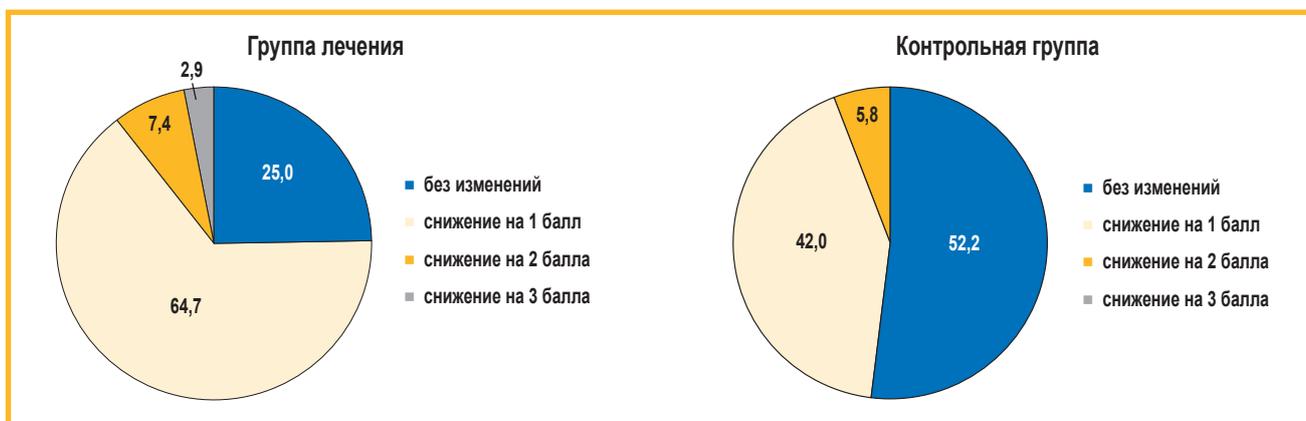


Рис. 3. Категориальный анализ изменений оценки по mMRS на 75-й день относительно исходного уровня; %
Примечание: mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) – шкала модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета.

Figure 3. Categorical analysis of changes in the mMRC on day 75 compared to the baseline; %

SARS-CoV-2 в образцах дыхательных путей, полученные методом полимеразной цепной реакции.

Оценка основных показателей жизнедеятельности и физикальное обследование

Регистрировались основные показатели жизнедеятельности – частота сердечных сокращений, нормализованное объемное пульсовое кровенаполнение, артериальное давление, температура тела после отдыха. Проводилось также физикальное обследование, при котором оценивались слизистые оболочки и кожа, работа опорно-двигательного аппарата, выполнялись пальпация лимфатических узлов, аускультация сердца, легких и других органов.

Инструментальные методы

Выполнялись инструментальные анализы, в т. ч. КТВР легких и спирометрия. Остаточные изменения в легких регистрировались в процентах от объема легких с поражениями, обнаруженными по данным КТВР. Показатели ФЖЕЛ оценивались с помощью спирометрии, которая проводилась в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного (*European Respiratory Society – ERS*) и Американского торакального (*American thoracic Society – ATS*) обществ (2005) [20].

Оценка одышки по mMRC

Оценка одышки по mMRC [21] проводилась на 1-й, 75-й и 180-й дни и измерялась следующим образом:

- 0 баллов – одышка появляется только при интенсивной физической нагрузке;
- 1 балл – одышка появляется при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение;
- 2 балла – одышка заставляет пациента идти более медленно по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности;
- 3 балла – одышка заставляет пациента делать остановки после ходьбы на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности;
- 4 балла – одышка делает невозможным для пациента выход за пределы своего дома и появляется при одевании и раздевании [22].

6-Минутный шаговый тест

Для оценки функциональных физических возможностей измерялось расстояние, пройденное пациентом в течение 6 мин по длинному (≥ 30 м) прямому коридору в собственном темпе (6-минутный шаговый тест – 6-МШТ).

Пальцевая пульсоксиметрия

Для определения насыщения периферических капилляров кислородом (SpO_2) перед выполнением 6-МШТ

проводилась пальцевая пульсоксиметрия. Затем полученное значение регистрировалось как изменение относительно исходного уровня.

Методы статистического анализа

Демографические и другие исходные характеристики изучались при использовании дисперсионного анализа для количественных показателей и критерия χ^2 для качественных показателей. Межгрупповые сравнения всех конечных точек, которые представляли собой изменения относительно исходных значений, проводились с использованием ковариационного анализа (ANCOVA), включавшего группу лечения в качестве фактора, а исходное значение показателя – в качестве непрерывной ковариаты. Все статистические критерии были двусторонними, уровень значимости – 5 %.

Безопасность

Нежелательные явления (НЯ) были закодированы с помощью Медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA). Количество (доля) пациентов с НЯ / серьезными НЯ (СНЯ) и количество НЯ / СНЯ регистрировались по системно-органному классам и предпочтительным терминам, а также в зависимости от исследуемой терапии и степени тяжести, по группам лечения. В данном случае каждый пациент учитывался 1 раз с целью изучения терапии и максимальной степени тяжести.

Результаты

Демографические данные и исходные характеристики

Соотношение женщин и мужчин составляло приблизительно 2 : 1. Группу лечения составил 81 пациент (средний возраст – $54,60 \pm 10,02$ года); контрольную – 79 пациентов (средний возраст – $54,70 \pm 12,58$ года) (табл. 1). Индекс массы тела (ИМТ) пациентов группы лечения составлял $28,70 \pm 5,33$ кг / м², контрольной – $28,90 \pm 5,08$ кг / м²). Показатели ИМТ были сходными у пациентов обеих групп.

Исходные характеристики пациентов в обеих группах также были сходными (см. табл. 1). Показатели ФЖЕЛ у пациентов группы лечения составили $88,8 \pm 20,50$ % от прогнозируемых значений, контрольной группы – $92,1 \pm 17,55$ % (табл. 2). Исходная оценка одышки по mMRC составляла $1,30 \pm 0,97$ балла у пациентов группы лечения и $1,10 \pm 0,78$ балла – контрольной. Исходный результат 6-МШТ составлял $388,90 \pm 117,53$ м у пациентов группы лечения и $430,16 \pm 99,42$ м – контрольной. Результат пульсоксиметрии (SpO_2) составлял $96,7 \pm 1,45$ % у пациентов группы лечения и $97,0 \pm 1,10$ % – контрольной.

Функция легких

Определены изменения ФЖЕЛ относительно исходного уровня у пациентов каждой группы. У 58,4 % пациентов группы лечения наблюдалось улучшение

Таблица 1
Демографические данные и исходная характеристика пациентов; среднее ± SE; 95%-ный доверительный интервал

Table 1
Demographics and baseline characteristics of patients; mean ± SE; 95% confidence interval

Характеристики	Группа лечения	Контрольная группа
Возраст, годы	54,60 ± 10,02	54,70 ± 12,58
Пол, %:		
• женский	66,7	62,0
• мужской	33,3	38,0
Индекс массы тела, кг / м ²	28,70 ± 5,33	28,9 ± 5,08
ФЖЕЛ, % от прогнозируемой	87,90 ± 21,03	92,10 ± 17,55
Одышка по mMRC, баллы	1,30 ± 0,97	1,10 ± 0,78
Дистанция при выполнении 6-МШТ, м	388,90 ± 117,53	430,16 ± 99,42
SpO ₂ по данным пульсоксиметрии, %	96,70 ± 1,45	97,00 ± 1,10
Время от начала COVID-19 до визита 1, мес.	1,50 ± 0,77	1,50 ± 0,89

Примечание: SE – стандартная ошибка; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) – шкала модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; SpO₂ – сатурация кислородом артериальной крови.

Таблица 2
Относительные изменения форсированной жизненной емкости легких; % (среднее ± SE)

Table 2
Relative changes in the forced lung capacity; % (average ± SE)

День наблюдения	Группа лечения	Группа контроля	p
75-й:			
• среднее ± SE	9,024 ± 1,404	5,046 ± 1,383	
• 95%-ный ДИ	6,248; 11,800	2,310; 7,781	0,046
180-й:			
• среднее ± SE	9,970 ± 1,443	4,477 ± 1,422	0,008
• 95%-ный ДИ	7,124; 12,833	1,664; 7,290	

Примечание: ДИ – доверительный интервал; SE – стандартная ошибка.

ФЖЕЛ более чем на 5 % на 75-й день относительно исходного уровня – больше, чем у лиц контрольной группы (39,1 %).

Доля пациентов, у которых наблюдалось улучшение ФЖЕЛ на 5–10 %, составила 13,8 % в группе лечения vs 20,3 % – в контрольной группе, однако доля пациентов, у которых наблюдалось улучшение ФЖЕЛ на ≥ 10 %, была выше в группе лечения по сравнению с таковой в контрольной группе (44,6 % vs 18,8 % соответственно). Отсутствие улучшения отмечено у 46,4 % пациентов контрольной группы и 29,2 % пациентов группы лечения. Число пациентов, у которых наблюдалось ухудшение ФЖЕЛ более чем на 5 %, было сходным с таковым в группе лечения (12,3 %) и контрольной группе (14,4 %) (табл. 3).

Изучены относительные изменения функции легких между группами (см. табл. 2). На 75-й день выраженность изменений ФЖЕЛ была статистически значимо выше в группе лечения (9,020 ± 1,404 %) по сравнению с таковой в контрольной группе (5,050 ± 1,383 %; p = 0,046).

Таблица 3
Результаты категориального анализа изменений форсированной жизненной емкости легких на 75-й день относительно исходного уровня; %

Table 3
Categorical analysis of changes in forced vital capacity of the lungs on day 75 compared to the baseline; %

Изменение ФЖЕЛ	Лечение	Контроль
Ухудшение, %:		
• ≥ 10	7,70	7,20
• ≥ 5–10	4,60	7,20
Без улучшения (ухудшение на ≤ 5%, улучшение на ≤ 5 %)	29,20	46,40
Улучшение, %:		
• ≥ 5–10	13,80	20,30
• ≥ 10	44,60	18,80
Всего	100	100

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

На 180-й день ФЖЕЛ по-прежнему была статистически значимо выше в группе лечения (9,970 ± 1,443 %) по сравнению с таковой в контрольной группе (4,480 ± 1,422 %; p = 0,008).

Пульсоксиметрия

Среднее увеличение SpO₂ по данным пульсоксиметрии относительно исходного уровня было более выраженным у пациентов, получавших бовгиалурионидазу азоксимер, по сравнению с таковым показателем у пациентов, не получавших лечения (75-й день – 1,067 ± 0,092 % vs 0,573 ± 0,092 % соответственно; p < 0,001; 180-й день – 0,938 ± 0,170 % vs 0,500 ± 0,170 % соответственно; p = 0,081) (табл. 4). Различие по сравнению с лицами контрольной группы, отмеченное на 75-й день, было статистически значимым.

Таблица 4
 Результаты оценки показателей исследования; среднее \pm SE; 95%-ный доверительный интервал
 Table 4
 Results of the study assessments; Mean \pm SE; 95% confidence interval

Показатель	Лечение	Контроль	p
Относительные изменения результатов пульсоксиметрии, %			
75-й день:			
• среднее \pm SE	1,067 \pm 0,092	0,573 \pm 0,092	< 0,001
• 95%-ный ДИ	0,884; 1,249	0,392; 0,754	
180-й день:			
• среднее \pm SE	0,938 \pm 0,170	0,505 \pm 0,170	0,081
• 95%-ный ДИ	0,594; 1,282	0,161; 0,849	
Относительные изменения переносимости функциональных физических нагрузок, %			
75-й день:			
• среднее \pm SE	27,757 \pm 3,753	17,143 \pm 3,723	0,049
• 95%-ный ДИ	20,325; 35,188	9,773; 24,514	
180-й день:			
• среднее \pm SE	30,576 \pm 4,104	17,928 \pm 4,070	0,032
• 95%-ный ДИ	22,450; 38,702	9,869; 25,987	
Изменения оценки одышки по mMRC			
75-й день:			
• среднее \pm SE	-0,836 \pm 0,058	-0,582 \pm 0,058	0,002
• 95%-ный ДИ	-0,951; -0,722	-0,695; -0,468	
180-й день:			
• среднее \pm SE	-1,131 \pm 0,123	-0,869 \pm 0,123	0,142
• 95%-ный ДИ	-1,379; -0,883	-1,117; -0,621	
Относительные изменения общего объема легких с поражениями по данным КТВР, %			
75-й день:			
• среднее \pm SE	-8,389 \pm 1,024	-11,912 \pm 1,086	0,021
• 95%-ный ДИ	-10,427; -6,352	-14,073; -9,751	
180-й день:			
• среднее \pm SE	-13,466 \pm 0,186	-13,754 \pm 0,221	0,327
• 95%-ный ДИ	-13,843; -13,089	-14,202; -13,305	

Примечание: ДИ – доверительный интервал; SE – стандартная ошибка; mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) – шкала модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения.

Переносимость функциональных физических нагрузок

На 75-й день процентные относительные изменения переносимости функциональных физических нагрузок, измеренной с помощью 6-МШТ, были статистически значимо выше в группе лечения (27,76 \pm 3,753 %) по сравнению с контрольной группой (17,14 \pm 3,723 %; $p = 0,049$) (см. табл. 4).

На 180-й день данный показатель также был статистически значимо выше в группе лечения (30,58 \pm 4,104 %) по сравнению с контрольной группой (17,93 \pm 4,070 %; $p = 0,032$).

Оценка одышки по mMRC

На 75-й день у пациентов группы лечения и лиц контрольной группы наблюдалось статистически значимое различие при оценке одышки по шкале mMRC

(-0,84 \pm 0,058 балла vs -0,58 \pm 0,058 балла соответственно; $p = 0,002$).

На 180-й день улучшение по шкале mMRC было сходным в обеих группах (-1,130 \pm 0,123 балла vs -0,870 \pm 0,123 балла; $p = 0,142$).

Различия между группами достигли статистической значимости на 75-й день. Снижение одышки по шкале mMRC наблюдалось у большего числа пациентов, получавших бовгиалуронидазу азоксимер (см. рис. 3). В частности, доля пациентов, у которых отсутствовали изменения, в контрольной группе была примерно в 2 раза выше, чем в группе лечения (52,2 % vs 25,0%).

Остаточные изменения в легких

По результатам КТВР у пациентов обеих групп обнаружены типичные затемнения по типу «матового стекла», а также уплотнения.

На 180-й день в обеих группах наблюдалось аналогичное среднее снижение общего объема остаточных изменений в легких вплоть до почти полного разрешения ($-13,47 \pm 0,186\%$ vs $-13,75 \pm 0,221\%$; $p = 0,327$) у пациентов групп лечения и контрольной соответственно), хотя на 75-й день снижение было статистически значимо более выраженным в контрольной группе ($-11,91 \pm 1,086\%$) по сравнению с таковым у пациентов группы лечения ($-8,39 \pm 1,024\%$; $p = 0,021$).

Безопасность и переносимость

Ни одного случая досрочного прекращения лечения и СНЯ не отмечено. Наиболее распространенными НЯ у пациентов, принимавших участие в данном исследовании, были местные реакции в области инъекции с ранним началом.

В группе лечения наблюдался зуд с местной реакцией в области инъекции ($n = 1$) и местная реакция ($n = 1$). В 1 случае развился зуд после 1-й инъекции (пациент получал лечение антигистаминными препаратами, НЯ полностью разрешилось) приостановления терапии не потребовалось. У пациентов группы лечения ($n = 1$) и контрольной группы ($n = 1$) развился бронхит. Кроме того, в группе лечения зарегистрирован случай ринита ($n = 1$), в контрольной группе — случаи брюшного тифа ($n = 1$) и травмы грудной клетки ($n = 1$).

Обсуждение

Осложнениями ПКС являются одышка и нарушение функции легких, оба этих симптома могут оказывать существенное влияние на качество жизни больных [23]. По результатам данного исследования изучено влияние лечения бовгиалуронидазой азоксимером, вызывающим разрушение ГК, на функцию легких у пациентов с ПКС. Обнаружено, что после лечения функция легких у этих пациентов с течением времени значительно улучшилась.

ГК — это гликозаминогликан, который является ключевым компонентом внеклеточного матрикса легких и способствует повышению вязкоупругости тканей [24–28]. У пациентов с различными формами воспаления дыхательных путей выявляется больше продуктов разложения ГК в секрете дыхательных путей [9–13]. По данным ряда исследований дыхательной системы установлена связь между накоплением ГК в альвеолярных пространствах с гипоксемией и дыхательной недостаточностью при тяжелой форме COVID-19 [14]. У умерших после COVID-19 пациентов обнаружены также более высокое содержание ГК в альвеолярных пространствах и утолщение периальвеолярного интерстиция в легких по сравнению с легкими у здоровых лиц [29].

Аномальный метаболизм ГК наряду с другими воспалительными факторами у пациентов с COVID-19 может приводить к таким осложнениям, как острый респираторный дистресс-синдром и отек легких [30]. Кроме того, избыточные отложения ГК стимулируют

пролиферацию фибробластов, что способствует синтезу новых мукополисахаридов и превращению фибробластов в миофибробласты, которые являются индикаторами реактивной провоспалительной стромы [31].

При ПКС могут наблюдаться снижение эффективности газообмена и значений ФЖЕЛ [32, 33]. По данным исследования обнаружено, что при направленном действии гиалуронидазы, конъюгированной с азоксимера бромидом, на ГК улучшалась функция легких у пациентов с ПКС, о чем свидетельствовало выраженное улучшение показателей ФЖЕЛ, пульсоксиметрии и оценки по mMRC. По результатам КТВР наблюдалось улучшение функции легких, статистически значимых различий в улучшении остаточных изменений в легких между пациентами групп лечения и контрольной не обнаружено. Несмотря на то, что при применении бовгиалуронидазы азоксимера одышка у пациентов с ПКС уменьшилась, выраженных изменений по данным КТВР в образцах, собранных в рамках исследования DISSOLVE, не наблюдалось. Несмотря на то, что при активности гиалуронидазы уровень ГК может снижаться, представляется возможным, что азоксимера бромид, с которым конъюгирована гиалуронидаза, может играть определенную роль в модуляции иммунной системы и дальнейшем облегчении респираторных симптомов. В целом полученные данные указывают на то, что бовгиалуронидаза азоксимер оказывает противовоспалительное действие.

По данным исследования показано, что пациенты с ПКС получили пользу от лечения бовгиалуронидазой азоксимером. Однако следует отметить, что в данном исследовании не определялся уровень ГК в образцах, полученных из дыхательных путей пациентов, что является его ограничением. Следовательно, молекулярный механизм, с помощью которого бовгиалуронидаза азоксимер облегчает респираторные симптомы при ПКС, еще до конца не выяснен. Для определения влияния бовгиалуронидазы азоксимера на уровень ГК и других молекулярных маркеров необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, показано, что бовгиалуронидаза азоксимер обеспечивает определенное улучшение функции легких у пациентов с ПКС. Эти данные свидетельствуют о том, что бовгиалуронидаза азоксимер является эффективным вариантом лечения ПКС.

Заключение

По результатам исследования DISSOLVE оценивались эффективность и безопасность применения бовгиалуронидазы азоксимера при ПКС. На 75-й день и в течение всего периода исследования (180 дней) при назначении бовгиалуронидазы азоксимера у пациентов продемонстрировано статистически значимое улучшение не только функции легких, в частности ФЖЕЛ, но и одышки при оценке по шкале mMRC, результатов пульсоксиметрии и переносимости функциональных физических нагрузок. Легкой или средней степени тяжести НЯ наблюдались

лишь в минимальном числе случаев, что указывает на благоприятный профиль безопасности бовгиалу- ронидазы азоксимера.

Литература

- Guidotti E. A worldwide epidemiological database for COVID-19 at fine-grained spatial resolution. *Sci. Data.* 2022; 9 (1): 1–7. DOI: 10.1038/s41597-022-01245-1.
- World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus reference number, October 6, 2021. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
- NIPH. Flatby A.F., Himmels J.P.W., Brurberg K.G., Gravnin-gen K.M. COVID-19: Post COVID-19 condition—a rapid review (New edition). Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2022. Available at: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2022/covid-19-post-covid-19-condition-new-edition.pdf>
- Munblit D., Bobkova P., Spiridonova E. et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin. Exp. Allergy.* 2021; 51 (9): 1107–1120. DOI: 10.1111/cea.13997.
- Korell F., Giannitsis E., Merle U., Kihm LP. Analysis of symptoms of COVID-19 positive patients and potential effects on initial assessment. *Open Access Emerg. Med.* 2020; 12: 451–457. DOI: 10.2147/oaem.s275983.
- Islam N., Jdanov D.A., Shkolnikov V.M. et al. Effects of COVID-19 pandemic on life expectancy and premature mortality in 2020: time series analysis in 37 countries. *BMJ.* 2021; 375: e066768. DOI: 10.1136/bmj-2021-066768.
- 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.
- Salem A.M., Al Khathlan N., Alharbi A.F. et al. The long-term impact of COVID-19 pneumonia on the pulmonary function of survivors. *Int. J. Gen. Med.* 2021; 14: 3271–3280. DOI: 10.2147/ijgm.s319436.
- Lauer M.E., Dweik R.A., Garantziotis S., Aronica M.A. The rise and fall of hyaluronan in respiratory diseases. *Int. J. Cell Biol.* 2015; 2015: 712507. DOI: 10.1155/2015/712507.
- Bai K.J., Spicer A.P., Mascarenhas M.M. The role of hyaluronan synthase 3 in ventilator-induced lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (1): 92–98. DOI: 10.1164/rccm.200405-652oc.
- Lazrak A., Lazrak A., Creighton J. et al. Hyaluronan mediates airway hyperresponsiveness in oxidative lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2015; 308 (9): L891–903. DOI: 10.1152/ajplung.00377.2014.
- Collum S.D., Molina J.G., Hanmandlu A. et al. Adenosine and hyaluronan promote lung fibrosis and pulmonary hypertension in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Dis. Model. Mech.* 2019; 12 (5): dmm038711. DOI: 10.1242/dmm.038711.
- Tesar B.M., Jiang D., Liang J. et al. The role of hyaluronan degradation products as innate alloimmune agonists. *Am. J. Transplant.* 2006; 6 (11): 2622–2635. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01537.x.
- Yuan S., Hollinger M., Lachowicz-Scroggins M.E. et al. Oxidation increases mucin polymer cross-links to stiffen airway mucus gels. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7 (276): 276ra27. DOI: 10.1126/scitranslmed.3010525.
- Ontong P., Prachayasittikul V. Unraveled roles of hyaluronan in severe COVID-19. *EXCLI J.* 2021; 20: 117–125. DOI: 10.17179/excli2020-3215.
- Yang S., Ling Y., Zhao F. et al. Hymecromone: a clinical prescription hyaluronan inhibitor for efficiently blocking COVID-19 progression. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022; 7 (1): 91. DOI: 10.1038/s41392-022-00952-w.
- Li W., Yang S., Xu P. et al. SARS-COV-2 RNA elements share human sequence identity and upregulate hyaluronan via namirna-enhancer network. *eBioMedicine.* 2022; 76: 103861. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103861.
- Некрасов А.В., Иванова А.С., Пучкова Н.Г. и др. Препарат для лечения патологических состояний соединительной ткани. Патент РФ № 97103034/14А от 06.10.1998. *Бюллетень.* 1998 (24). Доступно на: https://yandex.ru/patents/doc/RU2112542C1_19980610
- Новикова Л. Н., Захарова А. С., Дзадзуа Д. В. и др. Результаты применения Лонгидазы. у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. *Доктор.РУ.* 2011; (6): 50–54. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-primeneniya-longidazy-u-bolnyh-idiopaticheskim-fibroziruyuschim-alveolitom/viewer>
- Laszlo G. Standardisation of lung function testing: Helpful guidance from the ATS/ERS task force. *Thorax.* 2006; 61 (9): 744–746. DOI: 10.1136/thx.2006.061648.
- Hsu K.Y., Lin J.R., Lin M.S. et al. The modified Medical Research Council dyspnoea scale is a good indicator of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Singapore Med. J.* 2013; 54 (6): 321–327. DOI: 10.11622/smedj.2013125.
- Rajala K., Lehto J.T., Sutinen E. et al. mMRC dyspnoea scale indicates impaired quality of life and increased pain in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2017; 3 (4): 00084–2017. DOI: 10.1183/23120541.00084-2017.
- Siddiq M.A., Rathore F.A., Clegg D., Rasker J.J. Pulmonary rehabilitation in COVID-19 patients: a scoping review of current practice and its application during the pandemic. *Turk. J. Phys. Med. Rehabil.* 2020; 66 (4): 480–494. DOI: 10.5606/tftrd.2020.6889.
- Jiang D., Liang J., Noble P.W. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol. Rev.* 2011; 91 (1): 221–264. DOI: 10.1152/physrev.00052.2009.
- Evanko S.P., Potter-Perigo S., Bollyky P.L. et al. Hyaluronan and versican in the control of human T-lymphocyte adhesion and migration. *Matrix Biol.* 2012; 31 (2): 90–100. DOI: 10.1016/j.matbio.2011.10.004.
- Dicker K.T., Gurski L.A., Pradhan-Bhatt S. et al. Hyaluronan: a simple polysaccharide with diverse biological functions. *Acta Biomater.* 2014; 10 (4): 1558–1570. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.12.019.
- Cowman M.K., Schmidt T.A., Raghavan P., Stecco A. Viscoelastic properties of hyaluronan in physiological conditions. *F1000Res.* 2015; 4: 622. DOI: 10.12688/f1000research.6885.1.
- Nettelblad O., Tengblad A., Hällgren R. Lung accumulation of hyaluronan parallels pulmonary edema in experimental alveolitis. *Am. J. Physiol.* 1989; 257 (6, Pt 1): L379–384. DOI: 10.1152/ajplung.1989.257.6.L379.
- Hellman U., Karlsson M.G., Engstrom-Laurent A. et al. Presence of hyaluronan in lung alveoli in severe COVID-19: an opening for new treatment options? *J. Biol. Chem.* 2020; 295 (45): 15418–15422. DOI: 10.1074/jbc.ac120.015967.
- Cui X., Chen W., Zhou H. et al. Pulmonary edema in COVID-19 patients: mechanisms and treatment potential. *Front. Pharmacology.* 2021; 12: 664349. DOI: 10.3389/fphar.2021.664349.
- Vaz de Paula C.B., Nagashima S., Liberalesso V. et al. COVID-19: Immunohistochemical analysis of TGF- β signaling pathways in pulmonary fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 23 (1): 168. DOI: 10.3390/ijms23010168.
- Solomon J.J., Heyman B., Ko J.P. CT of post-acute lung complications of COVID-19. *Radiology.* 2021; 301 (2): E383–395. DOI: 10.1148/radiol.2021211396.
- Fumagalli A., Misuraca C., Bianchi A. et al. Pulmonary function in patients surviving to COVID-19 pneumonia. *Infection.* 2020; 49 (1): 153–157. DOI: 10.1007/s15010-020-01474-9.

References

- Guidotti E. A worldwide epidemiological database for COVID-19 at fine-grained spatial resolution. *Sci. Data.* 2022; 9 (1): 1–7. DOI: 10.1038/s41597-022-01245-1.
- World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus reference number, October 6, 2021. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
- NIPH. Flatby A.F., Himmels J.P.W., Brurberg K.G., Gravnin-gen K.M. COVID-19: Post COVID-19 condition—a rapid review (New edition). Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2022. Available at: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2022/covid-19-post-covid-19-condition-new-edition.pdf>
- Munblit D., Bobkova P., Spiridonova E. et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for

- COVID-19. *Clin. Exp. Allergy*. 2021; 51 (9): 1107–1120. DOI: 10.1111/cea.13997.
5. Korell F., Giannitsis E., Merle U., Kihm LP. Analysis of symptoms of COVID-19 positive patients and potential effects on initial assessment. *Open Access Emerg. Med.* 2020; 12: 451–457. DOI: 10.2147/oaem.s275983.
 6. Islam N., Jdanov D.A., Shkolnikov V.M. et al. Effects of COVID-19 pandemic on life expectancy and premature mortality in 2020: time series analysis in 37 countries. *BMJ*. 2021; 375: e066768. DOI: 10.1136/bmj-2021-066768.
 7. 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.
 8. Salem A.M., Al Khathlan N., Alharbi A.F. et al. The long-term impact of COVID-19 pneumonia on the pulmonary function of survivors. *Int. J. Gen. Med.* 2021; 14: 3271–3280. DOI: 10.2147/ijgm.s319436.
 9. Lauer M.E., Dweik R.A., Garantziotis S., Aronica M.A. The rise and fall of hyaluronan in respiratory diseases. *Int. J. Cell Biol.* 2015; 2015: 712507. DOI: 10.1155/2015/712507.
 10. Bai K.J., Spicer A.P., Mascarenhas M.M. The role of hyaluronan synthase 3 in ventilator-induced lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (1): 92–98. DOI: 10.1164/rccm.200405-652oc.
 11. Lazrak A., Lazrak A., Creighton J. et al. Hyaluronan mediates airway hyperresponsiveness in oxidative lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2015; 308 (9): L891–903. DOI: 10.1152/ajplung.00377.2014.
 12. Collum S.D., Molina J.G., Hanmandlu A. et al. Adenosine and hyaluronan promote lung fibrosis and pulmonary hypertension in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Dis. Model. Mech.* 2019; 12 (5): dmm038711. DOI: 10.1242/dmm.038711.
 13. Tesar B.M., Jiang D., Liang J. et al. The role of hyaluronan degradation products as innate alloimmune agonists. *Am. J. Transplant.* 2006; 6 (11): 2622–2635. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01537.x.
 14. Yuan S., Hollinger M., Lachowicz-Scroggins M.E. et al. Oxidation increases mucin polymer cross-links to stiffen airway mucus gels. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7 (276): 276ra27. DOI: 10.1126/scitranslmed.3010525.
 15. Ontong P., Prachayasittikul V. Unraveled roles of hyaluronan in severe COVID-19. *EXCLI J.* 2021; 20: 117–125. DOI: 10.17179/excli2020-3215.
 16. Yang S., Ling Y., Zhao F. et al. Hymecromone: a clinical prescription hyaluronan inhibitor for efficiently blocking COVID-19 progression. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022; 7 (1): 91. DOI: 10.1038/s41392-022-00952-w.
 17. Li W., Yang S., Xu P. et al. SARS-COV-2 RNA elements share human sequence identity and upregulate hyaluronan via namirna-enhancer network. *eBioMedicine*. 2022; 76: 103861. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103861.
 18. Nekrasov A.V., Ivanova A.S., Puchkova N.G. et al. Preparation for treatment of connective tissue pathological state. Patent RU № 971103034/14A. October 06, 1998. *Bulletin*. 1998 (24). Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2112542C1_19980610 (in Russian).
 19. Novikova L.N., Zakharova A.S., Dzadzua D.V. et al. Effects of longidaza in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Doktor.RU*. 2011; (6): 50–54. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-primeneniya-longidazy-u-bolnyh-idiopatcheskim-fibroziyru-uschim-alveolitom/viewer> (in Russian).
 20. Laszlo G. Standardisation of lung function testing: Helpful guidance from the ATS/ERS task force. *Thorax*. 2006; 61 (9): 744–746. DOI: 10.1136/thx.2006.061648.
 21. Hsu K.Y., Lin J.R., Lin M.S. et al. The modified Medical Research Council dyspnoea scale is a good indicator of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Singapore Med. J.* 2013; 54 (6): 321–327. DOI: 10.11622/smedj.2013125.
 22. Rajala K., Lehto J.T., Sutinen E. et al. mMRC dyspnoea scale indicates impaired quality of life and increased pain in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2017; 3 (4): 00084–2017. DOI: 10.1183/23120541.00084-2017.
 23. Siddiq M.A., Rathore F.A., Clegg D., Rasker J.J. Pulmonary rehabilitation in COVID-19 patients: a scoping review of current practice and its application during the pandemic. *Turk. J. Phys. Med. Rehabil.* 2020; 66 (4): 480–494. DOI: 10.5606/tftrd.2020.6889.
 24. Jiang D., Liang J., Noble P.W. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol. Rev.* 2011; 91 (1): 221–264. DOI: 10.1152/physrev.00052.2009.
 25. Evanko S.P., Potter-Perigo S., Bollyky P.L. et al. Hyaluronan and versican in the control of human T-lymphocyte adhesion and migration. *Matrix Biol.* 2012; 31 (2): 90–100. DOI: 10.1016/j.matbio.2011.10.004.
 26. Dicker K.T., Gurski L.A., Pradhan-Bhatt S. et al. Hyaluronan: a simple polysaccharide with diverse biological functions. *Acta Biomater.* 2014; 10 (4): 1558–1570. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.12.019.
 27. Cowman M.K., Schmidt T.A., Raghavan P., Stecco A. Viscoelastic properties of hyaluronan in physiological conditions. *F1000Res.* 2015; 4: 622. DOI: 10.12688/f1000research.6885.1.
 28. Nettelbladt O., Tengblad A., Hällgren R. Lung accumulation of hyaluronan parallels pulmonary edema in experimental alveolitis. *Am. J. Physiol.* 1989; 257 (6, Pt 1): L379–384. DOI: 10.1152/ajplung.1989.257.6.1379.
 29. Hellman U., Karlsson M.G., Engstrom-Laurent A. et al. Presence of hyaluronan in lung alveoli in severe COVID-19: an opening for new treatment options? *J. Biol. Chem.* 2020; 295 (45): 15418–15422. DOI: 10.1074/jbc.ac120.015967.
 30. Cui X., Chen W., Zhou H. et al. Pulmonary edema in COVID-19 patients: mechanisms and treatment potential. *Front. Pharmacology.* 2021; 12: 664349. DOI: 10.3389/fphar.2021.664349.
 31. Vaz de Paula C.B., Nagashima S., Liberalesso V. et al. COVID-19: Immunohistochemical analysis of TGF- β signaling pathways in pulmonary fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 23 (1): 168. DOI: 10.3390/ijms23010168.
 32. Solomon J.J., Heyman B., Ko J.P. CT of post-acute lung complications of COVID-19. *Radiology.* 2021; 301 (2): E383–395. DOI: 10.1148/radiol.202111396.
 33. Fumagalli A., Misuraca C., Bianchi A. et al. Pulmonary function in patients surviving to COVID-19 pneumonia. *Infection.* 2020; 49 (1): 153–157. DOI: 10.1007/s15010-020-01474-9.

Информация об авторах / Authors Information

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (SPIN-код: 7742-2054; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (SPIN: 7742-2054; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

Яблонский Петр Казимирович – д. м. н., профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 947-98-05; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru (SPIN-код: 3433-2624; Author ID: 196793; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>)

Piotr K. Yablonskiy, Doctor of Medicine, Professor, Director, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (921) 947-98-05; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru (SPIN-код: 3433-2624; Author ID: 196793; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>)

Рубаник Тамара Всеволодовна – к. м. н., врач-пульмонолог, заведующая отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской консультативно-диагностический

центр № 1»; тел.: (812) 655-39-39; e-mail: rubanik_tv@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8470-1346>)

Tamara V. Rubanik, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Head of Department, Saint-Petersburg City Consultative and Diagnostic Center No.1; tel.: (812) 655-39-39; e-mail: rubanik_tv@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8470-1346>)

Чернявская Ольга Александровна — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8442) 35-59-12; e-mail: chernyavolga@yandex.ru

Olga A. Chernyavskaya, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Infectious Diseases with Epidemiology and Tropical Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Volograd State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: e-mail: chernyavolga@yandex.ru

Наумов Владимир Владимирович — к. м. н., заместитель главного врача по клинико-экспертной работе Государственного учреждения здравоохранения «Клиническая больница № 4»; тел.: (8442) 24-63-06; e-mail: kb4@volganet.ru

Vladimir V. Naumov, Candidate of Medicine, Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work, State Health Institution “Clinical Hospital No.4”; tel.: (8442) 24-63-06; e-mail: kb4@volganet.ru

Корнева Людмила Ивановна — пульмонолог, аллерголог-иммунолог, заведующая консультативно-диагностическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 180 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 122-02-21; e-mail: gp180@zdrav.mos.ru

Lyudmila I. Korneva, Pulmonologist, Allergist-immunologist, Head of the Consultative and Diagnostic Department, Moscow State Budgetary Healthcare Institution “City Polyclinic No.180, Moscow Healthcare Department”; tel.: (495) 122-02-21; e-mail: gp180@zdrav.mos.ru

Куделя Любовь Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», главный пульмонолог Новосибирской области; тел.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6602-5460>)

Lyubov M. Kudelya, Doctor of Medicine, Professor, Head of Pulmonology Department, State budgetary healthcare institution of the Novosibirsk region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”, Chief Pulmonologist of the Novosibirsk region; tel.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6602-5460>)

Петухова Анна Юрьевна — к. м. н., врач-пульмонолог, аллерголог-иммунолог, заведующая Городским амбулаторно-консультативным отделением аллергологии и иммунологии Государственного учреждения здравоохранения Свердловской области «Центральная городская клиническая больница № 6 г. Екатеринбург»; тел.: (922) 100-98-35; e-mail: allergicenter_ekb6@mail.ru

Anna Yu. Petukhova, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Allergist-Immunologist, Head of the Department of allergology and Immunology, State Budgetary Health Institution of the Sverdlovsk Region “Central City Clinical Hospital No.6, Ekaterinburg”; tel.: (922) 100-98-35; e-mail: allergicenter_ekb6@mail.ru

Масалкина Ольга Владимировна — к. м. н., врач-пульмонолог Акционерного общества «Медицинский центр “Философия красоты и здоровья”»; тел.: (342) 260-41-27; e-mail: calllab@medic-group.ru

Ol’ga V. Masalkina, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Joint Stock Company “Philosophy of Beauty and Health” Medical Center; tel.: (342) 260-41-27; e-mail: calllab@medic-group.ru

Аргамачева Юлия Владимировна — врач-пульмонолог Государственного автономного учреждения здравоохранения «Городская клиническая поликлиника № 8 г. Челябинск»; тел.: (351) 245-07-57; e-mail: gkb8@uzag74.ru

Yuliya V. Argamakova, Pulmonologist, State Autonomous Healthcare Institution “City Clinical Polyclinic No.8 Chelyabinsk”; tel.: (351) 245-07-57; e-mail: gkb8@uzag74.ru

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; главный внештатный специалист пульмонолог Уральского федерального округа; тел.: (951) 238-20-71; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

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; Chief Pulmonologist, Ural Federal District; tel.: (951) 238-20-71; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Борисов Александр Геннадьевич — к. м. н., врач-иммунолог, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (391) 228-06-62; e-mail: priem@iciclinic.ru

Aleksandr G. Borisov, Candidate of Medicine, Immunologist, Assistant, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasensky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (391) 228-06-62; e-mail: priem@iciclinic.ru

Касьянова Татьяна Рудольфовна — д. м. н., профессор, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8512) 52-41-43; e-mail: kasyanova.tatjana@yandex.ru

Tatyana R. Kasyanova, Doctor of Medicine, Professor, Associate Professor, Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases with a Postgraduate Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (8512) 52-41-43; e-mail: kasyanova.tatjana@yandex.ru

Сулейманова Ангелина Курбановна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 078-94-59; e-mail: angelina.suleymanova91@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2387-0370>)

Angelina K. Suleymanova, Candidate of Medicine, Department Assistant, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 078-94-59; e-mail: angelina.suleymanova91@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2387-0370>)

Участие авторов

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

All authors made a significant contribution to the search, analysis, 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.

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 онихоидистрофии, 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 бовгиалуронидазе азоксимер и другим компонентам препарата; острые инфекционные состояния без сочетанного применения антимикробных средств; легочное кровотечение 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°C. 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

О повышении эффективности вакцинации против вирусных и бактериальных патогенов посредством дотаций микронутриентов

И.Ю.Торшин¹, О.А.Громова¹ ✉, В.А.Максимов², А.Г.Чучалин³

¹ Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук: 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, 42

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

При недостаточной обеспеченности рядом микронутриентов (МН) нарушается функционирование систем приобретенного иммунитета, что может негативно сказываться на эффективности и безопасности вакцинации. По результатам клинико-эпидемиологических исследований показано, что при дотации МН перед вакцинацией повышаются ее эффективность (увеличение титра антител к вирусным / бактериальным патогенам) и безопасность (предотвращение недомогания, снижение тяжести течения и смертности от соответствующей инфекции в случае заболевания пациента после вакцинации). **Целью** работы явился анализ доступных к настоящему времени исследований по взаимосвязи обеспеченности МН с результатами вакцинации против бактерий и вирусов. **Заключение.** Дотации МН способствуют формированию адекватного поствакцинального иммунитета и повышению безопасности вакцинации. Применение витаминно-минеральных комплексов является экономически выгодной процедурой, позволяющей снизить риски при вакцинации пациентов с полигиповитаминозами.

Ключевые слова: фармакоаналитика, витамины, микроэлементы, эффективность и безопасность вакцинации.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнялась по государственному заданию № 0063-2019-0003 «Математические методы анализа данных и прогнозирования» с использованием инфраструктуры Центра коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления и большие данные» Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (Москва).

© Торшин И.Ю. и соавт., 2022

Для цитирования: Торшин И.Ю., Громова О.А., Максимов В.А., Чучалин А.Г. О повышении эффективности вакцинации против вирусных и бактериальных патогенов посредством дотаций микронутриентов. *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 65–75. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-2356

Improving the effectiveness of vaccination against viral and bacterial pathogens through micronutrient supplementation

Ivan Yu. Torshin¹, Olga A. Gromova¹ ✉, Valery A. Maksimov², Alexander G. Chuchalin³

¹ Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences: ul. Vavilova 42, Moscow, 119333, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russian Federation: ul. Barrikadnaya 2/1, build. 1, Moscow, 123995, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

Deficiency of certain micronutrients interferes with the functioning of acquired immunity, which may negatively affect the efficacy and safety of vaccinations. The results of clinical and epidemiological studies have shown that micronutrient supplementation before vaccination increases its efficacy (antibody titers against viral/bacterial pathogens) and safety (prevention of malaise, reduction of disease severity and mortality in case of post-vaccination infection). **The aim** of the study was to analyze the currently available studies on the relationship between micronutrient status and the results of vaccination against bacteria and viruses. **Conclusion.** Micronutrient supplementation contributes to the formation of adequate immunity after vaccination and increases the safety of vaccination. Vitamin-mineral complexes represent a cost-effective method to reduce the risks of vaccination in patients with polyhypovitaminosis.

Key words: pharmacoanalytics, vitamins, microelements, vaccination efficacy and safety.

Conflict of interests. The authors did not declare any conflicts of interests.

Funding. The work was carried out according to the state assignment No.0063-2019-0003 “Mathematical methods for data analysis and forecasting” at the Research Equipment Sharing Center “High-Performance Computing and Big Data”, Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences (Moscow).
© Torshin I.Yu. et al., 2022

For citation: Torshin I.Yu., Gromova O.A., Maksimov V.A., Chuchalin A.G. Improving the effectiveness of vaccination against viral and bacterial pathogens through micronutrient supplementation. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (1): 65–75 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-2356

В период проведения масштабных кампаний вакцинации актуально помнить о рисках, связанных с возможными осложнениями и / или низкой эффективностью этой процедуры. Выявление пациентов из соответствующих групп риска и проведение их предварительной подготовки позволит добиться наилучших результатов. Например, при вакцинации против COVID-19 (*COronaVirus Disease-2019*) пациентов с сахарным диабетом настоятельно рекомендуется предварительная оптимизация гликемического контроля [1].

Важную популяционную группу, в которой ожидается повышение рисков при вакцинации, составляют пациенты с дефицитами тех или иных витаминов и микроэлементов. В масштабах популяций это является насущной проблемой различных разделов медицины. По данным клинико-эпидемиологических исследований, проводимых в России и за рубежом, указывается на преобладание популяционных дефицитов микронутриентов (МН), ассоциированных с повышенным риском хронических коморбидных патологий [2].

Так, по результатам анализа данных, полученных у когорты женщин ($n = 2\ 141$) 20–45 лет из России и стран Западной Европы показано, что у 90 % обследованных наблюдается дефицит одного или нескольких из 12 исследованных витаминов [3]. При этом недостаточная обеспеченность витаминами А, В₁, В₆, В₉, В₁₂, С, Е, РР, β-каротином, кальцием, железом, цинком и селеном была достоверно ассоциирована с хроническим воспалением, артериальной гипертензией, повышенным риском гипергомоцистеинемии, нарушениями свертываемости крови, тромбофлебитом вен нижних конечностей, дислипидемией, ожирением и нарушениями иммунитета [4].

При обследовании популяционной когорты детей и подростков 3–14 лет ($n = 2\ 587$) показано, что обеспеченность всеми 12 витаминами наблюдается у < 5 % участников. Дефицит витаминов А, В₆, В₁₂, Е, РР у детей был достоверно ассоциирован с повышенной массой тела, сниженной активностью систем детоксикации и иммунитета и др. [5].

Помимо повышения риска хронических коморбидных патологий, дефицит МН отрицательно сказывается на функционировании систем приобретенного иммунитета и, следовательно, может отрицательно влиять на эффективность и безопасность вакцинации. Например, при дотации витаминов А и D во время вакцинации против вируса гриппа отмечено укрепление ослабленного иммунного ответа у мышей с дефицитом этих витаминов [6]. При дотации витаминов у мышей во время вакцинации против пневмококка повышалась иммуногенность и выживаемость после заражения

Streptococcus pneumoniae [7]. Замечено также, что МН (селен [8], железо [9], витамины А, Е [10] и др.) могут использоваться в виде наночастиц-адьювантов вакцин, усиливающих поствакцинальный иммунитет.

Адекватные ответы на фундаментальные вопросы, связанные с оптимальностью функционирования систем врожденного и поствакцинального иммунитета, особенно важны при вирусных эпидемиях / пандемиях, когда необходимо предпринимать все возможные меры для повышения иммунитета в масштабах популяции. Дотации МН представляют собой одну из таких экономически целесообразных мер, при которых улучшается иммунный ответ.

В частности, вопросы повышения иммунитета и эффективности вакцинирования весьма актуальны для борьбы с коронавирусной инфекцией COVID-19. При дотации МН (витамины А, D, цинк и др.), кроме прямого противовирусного действия [12], наблюдаются следующие эффекты:

- повышается активность систем врожденного иммунитета против РНК-вирусов [11];
- усиливается поствакцинальный иммунитет против различных вирусов;
- компенсируются хронические коморбидные патологии [13, 14].

В настоящее время отсутствуют надежные научные данные обо всем комплексе последствий использования тех или иных вакцин против COVID-19 среди широких слоев населения. Известны отдельные случаи анафилактического шока после введения первой дозы [15], а процедура вакцинирования ассоциирована также с достаточно болезненными кожными побочными реакциями [16]. С применением некоторых вакцин связаны случаи гибели пожилых пациентов при обязательной вакцинации в домах престарелых в Норвегии [17], а отсутствие тщательно собранной и достоверной информации о побочных эффектах вакцинации против COVID-19 приводит к тому, что весьма большая доля населения (26–83 %) в различных популяционных выборках сомневаются в целесообразности вакцинирования [18, 19].

Новостные материалы, периодически появляющиеся в печати, позволяют предположить, что эффективность и безопасность вакцинации против COVID-19 может резко снижаться на фоне сочетанных МН-дефицитов (в частности, типичных для детей раннего возраста и пожилых пациентов). Например, после проведения прививочной кампании против COVID-19 в испанском доме престарелых заболели все 78 постояльцев, при этом 7 человек умерли, 4 были госпитализированы в тяжелом состоянии¹. В резуль-

¹ <https://smotrim.ru/article/2519111>

По сравнению с контрольной выборкой (т. е. исследованиями вакцинации, в которых эффекты витаминов и микроэлементов не рассматривались), публикации по взаимосвязи вакцинации и МН характеризовались преобладанием терминов, указывающих на конкретные механизмы нарушения функционирования систем приобретенного иммунитета, как клеточного, так и гуморального. В частности, при МН-дефицитах нарушается регуляция Т-клеточного иммунитета (GO: 0002709), включая Т-хелперы и цитотоксические Т-лимфоциты.

Как известно, антиген-презентирующие клетки (В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки) вызывают активацию (матурацию) Т-хелперных лимфоцитов CD4⁺ и цитотоксических Т-лимфоцитов CD8⁺. МН-дефициты (в частности, витамина А) тормозят активацию (GO: 2000516 – активация CD4⁺-Т-клеток) и деление Т-лимфоцитов (GO: 2000563 – деление CD4⁺-Т-клеток), что приводит к дисфункции Т-хелперных лимфоцитов CD4⁺.

При этом нарушается функционирование и Th1-, и Th2-ответов Т-хелперов. Напомним, что первый связан с синтезом гамма-интерферона, активирующего системы защиты против внутриклеточных, бактериальных и вирусных патогенов, а второй – с продукцией IL-4 (GO: 0004913 – рецептор IL-4), активацией эозинофилов и переключением В-лимфоцитов с синтеза антител одного класса на синтез антител другого класса. Таким образом, нарушение ответа Т-хелперов приводит к дисфункции гуморального иммунитета.

МН-дефициты также приводят к дисфункции цитотоксических Т-лимфоцитов CD8⁺ (GO: 0043369 – CD4⁺/CD8⁺-Т-клетки, GO: 0043374 – дифференцировка Т-клеток CD8⁺, GO: 0046639 – ингибирование дифференцировки Т-клеток), активность которых необходима для устранения соматических клеток, инфицированных вирусами.

Провоцируемые вакцинацией провоспалительные реакции утяжеляются на фоне МН-дефицита, т. к. МН необходимы для поддержки синергетического взаимодействия приобретенного иммунитета с механизмами врожденного (GO: 0002807 – биосинтез антимикробных пептидов, GO: 0035669 – TRAM-сигнал Toll-рецептора-4, GO: 0004704 – активация NF-κB, GO: 0008384 – активность IκB), нормализации метаболизма провоспалительных простагландинов (GO: 1900139 – ингибирование секреции арахидоновой кислоты, GO: 0031774 – лейкотриеновые рецепторы, GO: 0036101 – катаболизм лейкотриена B₄, GO: 0004464 – лейкотриен-С₄-синтаза, GO: 0008116 – простагландин-І-синтаза) и нормализации секреции интерлейкинов (GO: 2001180 – ингибирование секреции IL-10, GO: 0038156 – IL-3, GO: 0042228 – синтез IL-8, GO: 2001184 – секреция IL-12).

Провоцируемые вакцинацией провоспалительные реакции, усугубляемые на фоне МН-дефицита, могут влиять на работу и других систем организма. В частности, нарушаются механизмы дифференциации нейронов (GO: 0021881 – Wnt-активация дифференциации нейронов, GO: 0042813 – Wnt-активируемые рецепторы, GO: 0060828 – регуляция Wnt, GO: 0045813 –

активация сигнального пути Wnt, GO: 1904887 – сигнаносомы Wnt, GO: 0061564 – развитие аксонов, GO: 0036515 – рост серотонинергических нейронов), что способствует повышению риска нейродегенеративных патологий (болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофической склероз, болезнь Паркинсона), гипералгезии, гиперактивности, аутизма и других нарушений интеллектуального развития.

Далее последовательно будет рассматриваться взаимосвязь между обеспеченностью различными МН и результатами вакцинации против вирусных и бактериальных патогенов.

Витамин А и эффективность вакцинации

Витамин А (ретиноиды) – гормональный фактор, необходимый для роста и дифференциации клеток различных типов. Биологические эффекты ретиноидов реализуются посредством рецепторов RARA, RARB, RARG, ретиноид-Х-рецепторов (RXRA, RXRB, RXRG) и RAR-ассоциированных рецепторов (RORA, RORB, RORC) которые суммарно регулируют экспрессию нескольких тысяч генов-мишеней. Их активность также важна для экспрессии генов белков сурфактанта легких и профилактики хронических заболеваний легких, торможения развития аллергических реакций, снижения смертности от кори, профилактики пороков развития плода и др. [20].

Роль витамина А как стимулятора деления клеток важна для сохранения различных типов лимфоцитов. На рис. 1 наглядно проиллюстрировано взаимодействие между термином, описывающим дефицит витамина А, и терминами, отражающими дисфункцию Т-лимфоцитов. Поддерживая активность Т-хелперов, витамин А косвенно влияет и на активность В-лимфоцитов, продуцирующих антитела. Таким образом, при дефиците этого витамина может существенно нарушиться функционирование систем приобретенного иммунитета, что скажется на эффективности и безопасности вакцинации против вирусных и бактериальных патогенов.

В эксперименте дотации витамина А способствуют повышению титра специфических антител при вакцинации против гриппа и значительно снижают вирусную нагрузку после инфицирования [21]. На фоне дефицита этого витамина при вакцинации происходило снижение уровней IgA-продуцирующих В-лимфоцитов [22], а у новорожденных телят интраназальная вакцина против респираторно-синцитиального вируса (*Respiratory Syncytial Virus* – RSV) вовсе оказалась неэффективной [23].

Также при дефиците витамина А отмечено нарушение желудочно-кишечного иммунитета, стимулируемого рекомбинантной аденовирусной вакциной, а при его приеме *per os* полностью восстанавливалась эффективность вакцинации [24]. Перинатальный дефицит витамина А нарушает адаптивные иммунные ответы на пентавалентную ротавирусную вакцину у новорожденных поросят – только 25 % вакцинированных животных с дефицитом витамина А были защищены от диареи по сравнению со 100%-ной

степенью защиты при вакцинации на фоне дотаций витамина А [25, 26].

Содержание витамина А в рационе питания влияет на иммунную реакцию у телят, вакцинируемых внутримышечно инактивированным коронавирусом крупного рогатого скота ВСoV (*Bovine CoronaVirus*). В исследовании в течение 140 дней телят кормили пищей с содержащими высокое (3 300 МЕ / кг в сутки) или низкое (1 100 МЕ / кг в сутки) количество витамина А. После инокуляции ВСoV и повторных инъекций у телят 1-й группы индуцировались сывороточные антитела IgG1. При помощи диеты с низким содержанием витамина А компрометировались ответы сывороточного IgG1 на вакцину против коронавируса ВСoV и подавлялись ответы, связанные с активностью Т-хелперов – Th2 [27]. Вакцина против пневмококка у мышей с дефицитом витамина А была неэффективна и не приводила к снижению смертности [28].

Эффективность дотаций витамина А для улучшения результатов вакцинации подтверждена также по результатам клинических исследований. При приеме витамина А (10 000 МЕ в неделю *per os* со II триместра до 6 мес. после родов) во время беременности усиливался ответ на вакцину против пандемического штамма H1N1 ($n = 112$) [29]. При дотации витаминов А и D (25 000 и 2 500 МЕ каждые 15 дней соответственно, всего 6 приемов) улучшались результаты вакцинации против вируса гепатита В у детей 7–36 мес. Так, в группе детей, получавших витамины (0 % недостаточного иммунного ответа), уровень антител в сыворотке крови составил $2\,737 \pm 2\,492$ ед. / л, у не получавших витамины (11 % недостаточного иммунного ответа; $p = 0,040$) – $1\,200 \pm 1\,142$ ед. / л [30].

При комбинированном приеме витаминов А (1 500 МЕ в сутки) и D (500 МЕ в сутки) улучшался ответ на вакцину BCG (*Bacillus Calmette–Guérin*) у младенцев, показывая формирование более устойчивого иммунитета против туберкулеза [31]. Даже при однократных дотациях витамина А (15 мг вместе с вакциной) повышалась безопасность пятивалентной вакцины «дифтерия–полиомиелит–столбняк–грипп В–гепатит В» [32], а также улучшался и иммунный ответ (уровень антител) на пероральную вакцину против вируса полиомиелита [33] и вакцину против дифтерии [34].

По данным метаанализа 5 исследований показан дозозависимый эффект дотаций витамина А на смертность после вакцинации против кори – вакцинация оказалась на 85 % эффективной (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 83–87), а смертность от кори снизилась на 62 % (95%-ный ДИ – 19–82) [35]. Таким образом, при приеме витамина А улучшается иммунный ответ на вакцинацию против многих вирусных и бактериальных патогенов.

Витамин D и результативность вакцинации

Витамин D, наиболее часто применяемый в виде холекальциферола (D_3), циркулирует в крови в виде 25-гидроксивитамина ($25(OH)D_3$), из которого по мере необходимости синтезируется активная

«гормональная» форма (1,25-дигидроксивитамин D_3 , или $1,25(OH)_2D_3$). Активация одноименных рецепторов (VDR) посредством $1,25(OH)_2D_3$ изменяет транскрипцию > 2 000 генов человека. Воздействие витамина D_3 на иммунитет происходит при участии Toll-рецепторов – TLR2, TLR4 и включает регуляцию деления Т-хелперов, дифференцирование В-клеток, модуляцию провоспалительных цитокинов ИЛ-6, TNF- α , INF- γ , синтез антимикробных и противовирусных пептидов (кателицидина, дефенсина) и др. [36] (рис. 2). Разностороннее участие витамина D в поддержке функционирования клеток системы приобретенного иммунитета указывает на важность адекватной обеспеченности этим витамином для повышения эффективности и безопасности вакцинации.

Недостаточность витамина D ($25(OH)D_3 < 20$ нг / мл сыворотки крови) ассоциирована с более низкими уровнями антител при вакцинировании против гепатита В [37]. Дотации витаминов А и D способствовали повышению уровней антител при вакцинации против гриппа у детей с недостаточностью обоих витаминов ($p < 0,001$) [38].

По данным метаанализа 4 исследований по вакцинации ($n = 2\,367$; возраст – 3 года – 80 лет) показаны более низкие уровни серопротекции против вируса гриппа А/Н3N2 у лиц с защитным титром антител до вакцинации и через 21–28 дней после нее при наличии у пациентов недостаточности витамина D (серопротекция составила 72 % при допустимом значении 70 %). У пациентов с нормальными уровнями $25(OH)D_3$ серопротекция составила 80 % (отношение (ОШ) – 0,63; 95%-ный ДИ – 0,43–0,91; $p = 0,01$) [39]. Интересно отметить, что витамин D_3 характеризуется самостоятельным противовирусным влиянием, сопоставимым с эффектами некоторых вакцин, на примере папилломавирусной инфекции [40].

Об использовании фолатов и других витаминов группы В для нутрициальной поддержки вакцинации

Витамины группы В необходимы для поддержания энергетического метаболизма и роста клеток. В частности, фолаты, пиридоксин (витамин B_6) и цианкобаламин (витамин B_{12}) необходимы для поддержания метилирования ДНК, что делает их важнейшими факторами роста клеток. Как известно, недостаточность фолатов ассоциирована с нарушениями роста форменных элементов крови, в т. ч. эритроцитов и лейкоцитов. При дефиците фолатов во время беременности ухудшаются не только процессы дифференциации и роста клеток, что приводит к многочисленным порокам развития плода, но и иммунный ответ [14]. Влияние фолатов на рост лимфоцитов обуславливает эффекты приема фолиевой кислоты после вакцинации. При дотации фолиевой кислоты во время беременности улучшались иммунокомпетенция и титры антител даже через 5 лет после вакцинации новорожденных против гепатита В ($n = 1\,461$), что достоверно повышало устойчивость к гепатиту В (ОШ – 1,10; 95%-ный ДИ – 1,03–1,17; $p = 0,001$) [41].

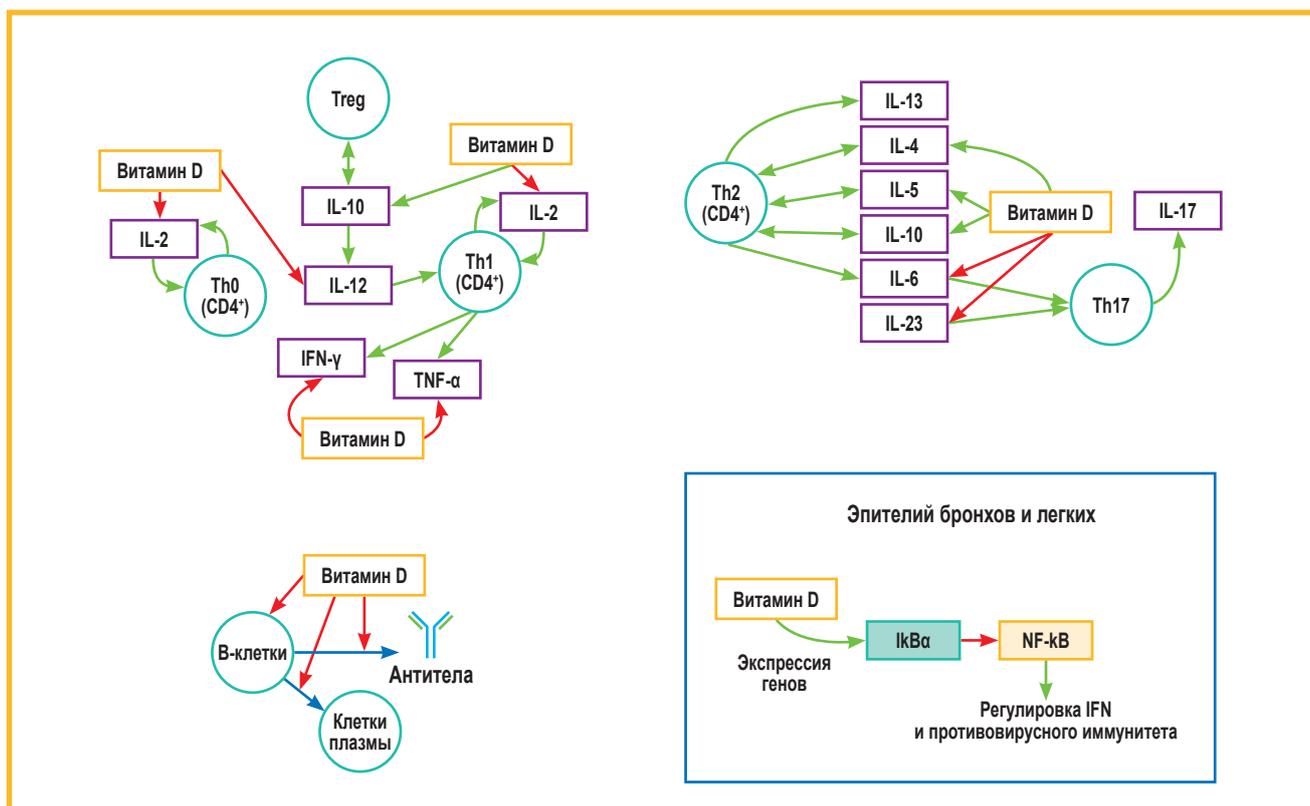


Рис. 2. Витамин D и его эффекты на функционирование иммунной системы

Примечание: Treg – регуляторные T-клетки; TNF-α фактор некроза опухоли-α; IL – интерлейкин; IFN – интерферон.

Figure 2. Vitamin D and its effects on the functioning of the immune system

У лиц с железодефицитной анемией (уровень гемоглобина < 110 г / л, 11–14-я недели беременности) во время беременности и послеродовом периоде при дотации витаминно-минерального комплекса, фолиевой кислоты, витамина B₁₂ и железа отмечено улучшение ответа на вакцину против вируса гриппа А. В течение всей беременности и 3 мес. после родов участницы были рандомизированы в группы приема 250 мкг в сутки B₁₂ + 60 мг в сутки железа + 400 мкг в сутки фолиевой кислоты. Женщины были иммунизированы вакциной против пандемического гриппа А(Н1N1) на сроке 26–28 нед. В начале исследования у 26 % женщин был установлен дефицит витамина B₁₂ (< 150 пмоль / л), у 40 % – его недостаточность (150–220 пмоль / л), у 43 % – повышенный метилмалоновый альдегид (ММА > 271 нмоль / л), у 31 % – существенно повышенный уровень гомоцистеина (> 10 мкмоль / л). При дотации данного витаминно-минерального комплекса увеличивался уровень Н1N1-специфических антител IgA в крови и молозиве у матерей и снижался уровень С-реактивного белка у младенцев по сравнению с таковыми показателями у лиц группы плацебо [42].

Цинк и эффективность вакцинации

Общеизвестно, что ионы цинка являются кофакторами многих ферментов и других белков (> 1 200 белков протеома человека) [43]. Более половины известных Zn-связывающих белков являются транскрипцион-

ным факторами с доменом типа «цинковый палец», которые участвуют в регуляции экспрессии практически каждого гена человека. Нарушения активности цинк-зависимых сигнальных путей вследствие дефицита цинка связаны с врожденными нарушениями иммунитета, эндокринными патологиями и другими аномалиями развития [43]. Доказательные исследования подтверждают целесообразность использования препаратов цинка для снижения общей длительности острых респираторных заболеваний (грипп, аденовирусные инфекции и др.), в т. ч. для купирования у пациента отдельных симптомов (насморк, заложенность носа, першение в горле, охриплость, кашель, боли в мышцах) [44, 45].

В эксперименте при дефиците цинка ухудшался гуморальный и Т-клеточный иммунный ответ на вакцинацию против гепатита В у мышей, уменьшая способность Т-лимфоцитов к делению [46]. При дефиците цинка в рационе снижался гуморальный и Т-клеточный иммунный ответ на вакцинацию VCG у крыс, тогда как при нормальной обеспеченности цинком (30 мг / кг в сутки в течение 17 нед.) нормализовалось деление Т-лимфоцитов [47]. Показано влияние цинк-дефицитной диеты (10 мг / кг в сутки) на иммунный ответ после вакцинации против гепатита В – отмечено 8-кратное снижение уровня антител к вирусу гепатита В (741 МЕ / л; 95%-ный ДИ – 0–10 000) по сравнению с животными, обеспеченными цинком (5 791 МЕ / л; 95%-ный ДИ – 558–10 000 МЕ / л; *p* < 0,05) [48].

Выявлена взаимосвязь между уровнем цинка в сыворотке и титром антител, производимых вакциной против столбняка у детей (ОШ – 1,84; 95%-ный ДИ – 1,07–3,17; $p = 0,028$). Данная ассоциация сохранялась независимо от возраста, пола, массы тела при рождении, диареи, оценок по шкалам WAMI, ALRI, грудного вскармливания в анамнезе, концентрации ферритина и ретинола в сыворотке крови и недостаточного питания [49].

Дотации цинка (5 мг в сутки) и пробиотика (*Lactobacillus rhamnosus* GG, 10^{10} КОЕ в сутки) влияли на иммунный ответ на пероральную ротавирусную вакцину у младенцев в возрасте 5 нед. Как известно, ротавирус является ведущей причиной смерти детей от диареи во всем мире, а пероральные ротавирусные вакцины менее эффективны, чем инъекционные. Детям в возрасте 6 и 10 нед. были введены 2 дозы вакцины. У детей, получавших цинк и пробиотик ($n = 137$), сероконверсия (процент лиц с четырехкратным приростом титра антител после вакцинации) составила 39,4 % ($n = 54$). В группе плацебо ($n = 135$) число детей с сероконверсией составило всего 37 (27,4 %) [50].

Селен и вакцинация

Селен необходим для биосинтеза антиоксиданта глутатиона и 21 селен-содержащих белка протеома человека, участвующих в функционировании Т-лимфоцитов [51]. Дотации селена усиливают иммунные ответы, вызываемые вакциной против вируса птичьего гриппа у кур: уровни антител IgM и IgY были достоверно выше у цыплят, которые получали дрожжи, обогащенные селеном [52].

Дотация обогащенных селеном дрожжей благотворно влияла на формирование иммунитета в результате вакцинирования против гриппа взрослых в возрасте 50–64 лет, характеризующихся сниженными уровнями селена (< 110 нг / мл плазмы крови). Дотации селена дозозависимо увеличивали деление Т-лимфоцитов. При инфицировании Т-лимфоцитов вирусами гриппа в культуре Т-лимфоциты от пациентов, получавших селен, характеризовались более выраженным откликом уровней IL-8 (+ 169 % при дотации Se 100 мкг в сутки) и IL-10 (+ 317 % при дотации Se 200 мг в сутки) [53].

Дотации селена влияют на иммунный ответ на вакцину против гепатита В у пациентов с СД2. Вакцина против гепатита В (20 мкг, день 0, 10, 21) вводилась внутрь дельтовидной мышцы после приема 200 мкг в сутки селена или плацебо. Защитный уровень антител был достигнут в 23 (74,2 %) случаях в группе принимавших селен, и только в 15 (48,4 %) случаях в группе плацебо ($p = 0,037$). Средние уровни антител составили $1\ 233,75 \pm 163,45$ ед. / л в группе принимавших селен и $144 \pm 69,29$ ед. / л – в контроле [54].

Железо и вакцинация

Показано влияние воздействия свинца и дефицита железа в рационе на иммунный ответ после вакцинации против столбняка у крыс. Недостаточность же-

леза ассоциирована с более низкими уровнями гемоглобина и железа в сыворотке крови и со сниженной активностью дегидратазы дельта-аминолевулиновой кислоты (ALAD), которая синтезирует предшественник гемоглобина порфибилиноген. Также при недостаточности железа отмечено значительное снижение специфических IgM, а уровни Т-лимфоцитов типа CD8⁺ увеличиваются, что указывает на нарушение Т-клеточно-опосредованных слизистых и гуморальных иммунных ответов на фоне недостаточности железа [55].

Железодефицитная анемия во время вакцинации является предиктором ослабленного ответа на вакцину. Восполнение дефицита железа в период вакцинации увеличивает ответ на различные типы вакцин у детей ($n = 303$). Важно отметить, что уровень гемоглобина во время вакцинации являлся наиболее сильным предиктором уровня антител к возбудителю дифтерии ($p = 0,0071$), коклюша-IgG ($p = 0,0339$), коклюшного нитчатого гемагглютина-IgG ($p = 0,0423$), IgG к пневмококку ($p = 0,0129$) в ответ на применение соответствующих вакцин [56].

Наличие анемии и концентрация рецептора трансферрина в сыворотке крови во время вакцинации были самыми сильными предикторами величин сероконверсии против дифтерии ($p = 0,0439$) и пневмококка ($p = 0,0199$). При вакцинации против кори был апробирован эффект дотаций железа (5 мг в сутки элементарного железа в составе fumarata железа) в составе МН-комплекса. При этом все дети получали смесь МН в виде порошка в течение 4 мес., начиная с возраста 7,5 мес., а вакцинировались против кори в 9 и 18 мес. Через 11,5 мес. после вакцинации у детей, получавших fumarat железа, отмечено повышение уровня антител IgG к кори ($p = 0,0415$), сероконверсии ($p = 0,0531$) и avidности (сила кооперативных взаимодействий антиген / антитело) для антител IgG ($p = 0,0425$) по сравнению с таковыми показателями в группе плацебо. Показано, что при коррекции дефицита железа в раннем младенчестве может улучшиться ответ на вакцинацию против дифтерии, пневмококка и кори [56].

Марганец и вакцинация

Дотации марганца улучшали иммунокомпетентность бройлеров после вакцинации против *Salmonella enteritidis*. Вакцинированные бройлеры, получавшие аргинин и рацион, обогащенный марганцем, характеризовались более высокими уровнями Т-хелперов, Т-цитотоксических, активированных Т-цитотоксических и гуморальных антител IgM [57].

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты при вакцинации

На рис. 1 показано, что провоцируемые вакцинацией провоспалительные реакции взаимосвязаны с метаболизмом провоспалительных простагландинов (GO: 1900139 – ингибирование секреции арахидоновой кислоты, GO: 0031774 – лейкотриеновые

рецепторы, GO: 0036101 – катаболизм лейкотриена B₄, GO: 0004464 – лейкотриен-С₄-синтаза, GO: 0008116 – простагландин-І-синтаза). Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), прежде всего эйкозапентаеновая и докозагексаеновая, участвуют в регуляции метаболизма простагландинов.

Дотации омега-3 ПНЖК во время беременности и лактации улучшают показатели специфического иммунитета, стимулируемого вакцинацией против дифтерии и столбняка. Беременные с риском развития аллергии были распределены для приема 1,6 г в сутки эйкозапентаеновой кислоты и 1,1 г в сутки докозагексаеновой кислоты или плацебо с 25-й недели беременности до 3,5 мес. лактации. Прием омега-3 ПНЖК был связан с более высокими уровнями Th1-ассоциированного цитокина CXCL11 ($p < 0,05$) и повышением титров IgG к токсинам дифтерии ($p = 0,01$) и столбняка ($p = 0,05$) [58].

На практике коррекцию МН-статуса лучше всего осуществлять посредством премиксов для обогащения продуктов питания (каша, суп, овощное пюре, компот, сок и др.) витаминами и микроэлементами. В соответствии с результатами настоящего анализа, для повышения эффективности и безопасности вакцинации следует разработать специальный премикс, содержащий витамины А, D, фолаты и другие витамины группы В, цинк, марганец, железо, селен и омега-3 ПНЖК. Использование такого премикса, дозировка МН, состав которых выбран с учетом результатов исследований, цитируемых в настоящей статье, позволит поддержать функционирование систем приобретенного иммунитета и улучшить качество вакцинации.

Заключение

Вакцинация против специфических штаммов вирусных и бактериальных патогенов считается наиболее эффективным подходом к противоинфекционной защите на уровне популяций. Вакцинация направлена на активацию приобретенного иммунитета, что подразумевает выработку достаточного уровня патоген-специфических антител. В то же время вакцинация ни в коей мере не стимулирует и не поддерживает системы врожденного противовирусного и антибактериального иммунитета.

Дотации витаминов и микроэлементов в масштабах популяций представляют собой эффективный, безопасный и экономически выгодный комплекс мероприятий для поддержки систем врожденного и приобретенного иммунитета. При обогащении продуктов питания специализированными премиксами отмечаются следующие эффекты:

- устранение популяционного дефицита МН;
- профилактика хронических коморбидных патологий, известных как «болезни цивилизации»;
- контроль над респираторными вирусными инфекциями;
- повышение эффективности различных терапевтических процедур.

В частности, дотации витаминов и микроэлементов целесообразно использовать для повышения

эффективности и безопасности вакцинации против бактериальных и вирусных патогенов.

В настоящее время в России проводится беспрецедентное по своему масштабу вакцинирование против COVID-19. Вакцинации подвергаются как здоровые люди, так и пациенты с коморбидными патологиями – ожирением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, заболеваниями печени, почек и др. По данным крупномасштабных клинико-эпидемиологических исследований отмечено, что коморбидные патологии в любом возрасте, особенно у пожилых, сопровождаются сочетанным дефицитом многих МН. При вакцинировании таких групп населения без МН-поддержки возможно не только снижение иммунного ответа, но и развитие недомоганий и осложнений после вакцинации. При сопровождении вакцинации дотациями МН отмечается повышение титров антител к вирусу, снижение смертности и тяжести течения инфекции в случае заражения.

Литература / References

1. Singh A.K., Khunti K. Assessment of risk, severity, mortality, glycemic control and antidiabetic agents in patients with diabetes and COVID-19: A narrative review. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 165: 108266. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108266.
2. Торшин И.Ю., Громова О.А. 25 мгновений молекулярной фармакологии. О развитии клинико-фармакологического мышления. Иваново: А-Гриф; 2012. / Torshin I.Yu., Gromova O.A. [25 moments of molecular pharmacology. On the development of clinical and pharmacological thinking]. Ivanovo: A-Grif; 2012 (in Russian).
3. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014; 13 (2): 5–15. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21859412> / Limanova O.A., Torshin I.Yu., Sardaryan I.S. et al. [Micronutrient sufficiency and women's health: intellectual analysis of clinical and epidemiological data]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2014; 13 (2): 5–15. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21859412>
4. Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Громова О.А. и др. Метрический анализ данных по взаимосвязям между показателями микронутриентной обеспеченности и состоянием здоровья женщин 18–45 лет. *Медицинский алфавит.* 2018; 2 (21): 6–19. Доступно на: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/736/736> / Torshin I.Yu., Limanova O.A., Gromova O.A. et al. [Metric analysis of data on relationship between indicators of micronutrient provision and state of health of women aged 18–45 years]. *Meditsinskiy alfavit.* 2018; 2 (21): 6–19. DOI: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/736/736> (in Russian).
5. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. и др. Роль обеспеченности микронутриентами в поддержании здоровья детей и подростков: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2015; 94 (6): 68–78. Доступно на: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=349§ion=4476> / Torshin I.Yu., Gromova O.A., Limanova O. et al. [Role of micronutrients sufficiency in health maintaining of children and adolescents: analysis of a large scale sample of patients through data mining]. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N.Speranskogo.* 2015; 94 (6): 68–78. Доступно на: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=349§ion=4476> (in Russian).
6. Surman S.L., Penkert R.R., Jones B.G. et al. Vitamin supplementation at the time of immunization with a gold-adapted influenza virus vaccine corrects poor mucosal antibody responses in mice deficient for vitamins A and D. *Clin. Vaccine Immunol.* 2016; 23 (3): 219–227. DOI: 10.1128/cvi.00739-15.

7. Penkert R.R., Rowe H.M., Surman S.L. et al. Influences of vitamin A on vaccine immunogenicity and efficacy. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1576. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01576.
8. Raahati Z., Bakhshi B., Najjar-Peerayeh S. Selenium nanoparticles induce potent protective immune responses against vibrio cholerae WC vaccine in a mouse model. *J. Immunol. Res.* 2020; 2020: 8874288. DOI: 10.1155/2020/8874288.
9. Behzadi M., Vakili B., Ebrahimezhad A., Nezafat N. Iron nanoparticles as novel vaccine adjuvants. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2021; 159: 105718. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.105718.
10. Patel S., Akalkotkar A., Bivona J.J. 3rd et al. Vitamin A or E and a catechin synergize as vaccine adjuvant to enhance immune responses in mice by induction of early interleukin-15 but not interleukin-1 β responses. *Immunology.* 2016; 148 (4): 352–362. DOI: 10.1111/imm.12614.
11. Торшин И.Ю., Громова О.А. Микронутриенты против коронавируса. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. / Torshin I.Yu., Gromova O.A. [Micronutrients against coronaviruses]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (in Russian).
12. Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г., Журавлев Ю.И. Хемореактомный скрининг воздействия фармакологических препаратов на SARS-CoV-2 и вирус человека как информационная основа для принятия решений по фармакотерапии COVID-19. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2021; 14 (2): 191–211. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.078. / Torshin I.Yu., Gromova O.A., Chuchalin A.G., Zhuravlev Yu.I. [Chemoreactome screening of pharmaceutical effects on SARS-CoV-2 and human virome to help decide on drug-based COVID-19 therapy]. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2021; 14 (2): 191–211. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.078 (in Russian).
13. Dring J.C., Forma A., Chilimoniuk Z. et al. Essentiality of trace elements in pregnancy, fertility, and gynecologic cancers-A state-of-the-art review. *Nutrients.* 2021; 14 (1): 185. DOI: 10.3390/nu14010185.
14. Barbagallo M., Veronese N., Dominguez L.J. Magnesium in aging, health and diseases. *Nutrients.* 2021; 13 (2): 463. DOI: 10.3390/nu13020463.
15. Abi Zeid Daou C., Natout M.A., El Hadi N. Biphasic anaphylaxis after exposure to the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA vaccine. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (10): 6027–6029. DOI: 10.1002/jmv.27109.
16. Farinazzo E., Ponis G., Zelin E. et al. Cutaneous adverse reactions after m-RNA COVID-19 vaccine: early reports from North-East Italy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021; 35 (9): e548–551. DOI: 10.1111/jdv.17343.
17. Wyller T.B., Kittang B.R., Ranhoff A.H. et al. Nursing home deaths after COVID-19 vaccination. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2021; 141. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0383.
18. Khubchandani J., Macias Y. COVID-19 vaccination hesitancy in Hispanics and African-Americans: a review and recommendations for practice. *Brain Behav. Immun. Health.* 2021; 15: 100277. DOI: 10.1016/j.bbih.2021.100277.
19. Qunaibi E.A., Helmy M., Basheti I., Sultan I. A high rate of COVID-19 vaccine hesitancy in a large-scale survey on Arabs. *Elife.* 2021; 10: e68038. DOI: 10.7554/eLife.68038.
20. Torshin I.Y., Rudakov K.V. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis.* 2015; 25 (4): 577–587. DOI: 10.1134/S1054661815040252.
21. Torshin I.Y., Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2019; 29 (4): 654–667. DOI: 10.1134/S1054661819040175.
22. Torshin I.Y., Rudakov K.V. Topological data analysis in materials science: the case of high-temperature cuprate superconductors. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2020; 30 (2): 262–274. DOI: 10.1134/S1054661820020157.
23. Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В. и др. Анализ 19,9 млн публикаций базы данных PubMed/MEDLINE методами искусственного интеллекта: подходы к обобщению накопленных данных и феномен “fake news”. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020; 13 (2): 146–163. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.021. / Torshin I.Yu., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V. et al. [Analysis of 19.9 million publications from the PubMed/MEDLINE database using artificial intelligence methods: approaches to the generalizations of accumulated data and the phenomenon of “fake news”]. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2020; 13 (2): 146–163. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.021 (in Russian).
24. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. и др. Витамин А в акушерстве: фундаментальные и клинические исследования. *Медицинский алфавит.* 2019; 1 (1): 59–69. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-59-69. / Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. et al. [Vitamin A in obstetrics: basic and clinical research]. *Meditsinskiy alfavit.* 2019; 1 (1): 59–69. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-59-69 (in Russian).
25. Penkert R.R., Cortez V., Karlsson E.A. et al. Vitamin A corrects tissue deficits in diet-Induced obese mice and reduces influenza infection after vaccination and challenge. *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28 (9): 1631–1636. DOI: 10.1002/oby.22929.
26. Surman S.L., Jones B.G., Sealy R.E. et al. Oral retinyl palmitate or retinoic acid corrects mucosal IgA responses toward an intranasal influenza virus vaccine in vitamin A deficient mice. *Vaccine.* 2014; 32 (22): 2521–2524. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.03.025.
27. McGill J.L., Kelly S.M., Guerra-Maupome M. et al. Vitamin A deficiency impairs the immune response to intranasal vaccination and RSV infection in neonatal calves. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 15157. DOI: 10.1038/s41598-019-51684-x.
28. Kaufman D.R., De Calisto J., Simmons N.L. et al. Vitamin A deficiency impairs vaccine-elicited gastrointestinal immunity. *J. Immunol.* 2011; 187 (4): 1877–1883. DOI: 10.4049/jimmunol.1101248.
29. Kandasamy S., Chattha K.S., Vlasova A.N., Saif L.J. Prenatal vitamin A deficiency impairs adaptive immune responses to pentavalent rotavirus vaccine (RotaTeq®) in a neonatal gnotobiotic pig model. *Vaccine.* 2014; 32 (7): 816–824. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.12.039.
30. Chattha K.S., Kandasamy S., Vlasova A.N., Saif L.J. Vitamin A deficiency impairs adaptive B and T cell responses to a prototype monovalent attenuated human rotavirus vaccine and virulent human rotavirus challenge in a gnotobiotic piglet model. *PLoS One.* 2013; 8 (12): e82966. DOI: 10.1371/journal.pone.0082966.
31. Jee J., Hoet A.E., Azevedo M.P. et al. Effects of dietary vitamin A content on antibody responses of feedlot calves inoculated intramuscularly with an inactivated bovine coronavirus vaccine. *Am. J. Vet. Res.* 2013; 74 (10): 1353–1362. DOI: 10.2460/ajvr.74.10.1353.
32. Penkert R.R., Iverson A., Rosch J.W., Hurwitz J.L. Prevnar-13 vaccine failure in a mouse model for vitamin A deficiency. *Vaccine.* 2017; 35 (46): 6264–6268. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.09.069.
33. Ahmad S.M., Alam M.J., Khanam A. et al. Vitamin A supplementation during pregnancy enhances pandemic H1N1 vaccine response in mothers, but enhancement of transplacental antibody transfer may depend on when mothers are vaccinated during pregnancy. *J. Nutr.* 2018; 148 (12): 1968–1975. DOI: 10.1093/jn/nxy228.
34. Ma A.Q., Wang Z.X., Sun Z.Q. et al. [Interventional effect of vitamin A supplementation on re-vaccination to hepatitis B virus among rural infants and young children in China]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2011; 45 (3): 259–262. DOI: 10.3760/CMA.J.ISSN.0253-9624.2011.03.014 (in Chinese).
35. Zheng Y., Li X.G., Wang Q.Z. et al. Enhancement of vitamin A combined vitamin D supplementation on immune response to Bacille Calmette-Guérin vaccine revaccinated in Chinese infants. *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2014; 7 (2): 130–135. DOI: 10.1016/S1995-7645(14)60008-0.
36. Newton S., Owusu-Agyei S., Filteau S. et al. Vitamin A supplements are well tolerated with the pentavalent vaccine. *Vaccine.* 2008; 26 (51): 6608–6613. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.09.037.
37. Bahl R., Bhandari N., Kant S. et al. Effect of vitamin A administered at Expanded Program on immunization contacts on antibody response to oral polio vaccine. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2002; 56 (4): 321–325. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601325.
38. Rahman M.M., Mahalanabis D., Hossain S. et al. Simultaneous vitamin A administration at routine immunization contact enhances antibody response to diphtheria vaccine in infants younger than six months. *J. Nutr.* 1999; 129 (12): 2192–2195. DOI: 10.1093/jn/129.12.2192.

39. Sudfeld C.R., Navar A.M., Halsey N.A. Effectiveness of measles vaccination and vitamin A treatment. *Int. J. Epidemiol.* 2010; 39 (Suppl. 1): i48–55. DOI: 10.1093/ije/dyq021.
40. Alonso N., Zelzer S., Eibinger G., Herrmann M. Vitamin D metabolites: analytical challenges and clinical relevance. *Calcif. Tissue Int.* 2022; 1–20. DOI: 10.1007/s00223-022-00961-5.
41. Kashi D.S., Oliver S.J., Wentz L.M. et al. Vitamin D and the hepatitis B vaccine response: a prospective cohort study and a randomized, placebo-controlled oral vitamin D(3) and simulated sunlight supplementation trial in healthy adults. *Eur. J. Nutr.* 2021; 60 (1): 475–491. DOI: 10.1007/s00394-020-02261-w.
42. Patel N., Penkert R.R., Jones B.G. et al. Baseline serum vitamin A and D levels determine benefit of oral vitamin A and D supplements to humoral immune responses following pediatric influenza vaccination. *Viruses.* 2019; 11 (10): 907. DOI: 10.3390/v11100907.
43. Lee M.D., Lin C.H., Lei W.T. et al. Does vitamin D deficiency affect the immunogenic responses to influenza vaccination? A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2018; 10 (4): 409. DOI: 10.3390/nu10040409.
44. Mohta A., Kushwaha R.K., Gautam U. et al. A comparative study of the efficacy and safety of intralesional measles, mumps, and rubella vaccine versus intralesional vitamin D₃ for the treatment of warts in children. *Pediatr. Dermatol.* 2020; 37 (5): 853–859. DOI: 10.1111/pde.14280.
45. Zhao X., Pang X., Wang F. et al. Maternal folic acid supplementation and antibody persistence 5 years after hepatitis B vaccination among infants. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2018; 14 (10): 2478–2484. DOI: 10.1080/21645515.2018.1482168.
46. Siddiqua T.J., Ahmad S.M., Ahsan K.B. et al. Vitamin B₁₂ supplementation during pregnancy and postpartum improves B₁₂ status of both mothers and infants but vaccine response in mothers only: a randomized clinical trial in Bangladesh. *Eur. J. Nutr.* 2016; 55 (1): 281–293. DOI: 10.1007/s00394-015-0845-x.
47. Kumari D., Garg S., Bhawrani P. Zinc homeostasis in immunity and its association with preterm births. *Scand. J. Immunol.* 2022; 95 (4): e13142. DOI: 10.1111/sji.13142.
48. Read S.A., Obeid S., Ahlenstiel C., Ahlenstiel G. The role of zinc in antiviral immunity. *Adv. Nutr.* 2019; 10 (4): 696–710. DOI: 10.1093/advances/nmz013.
49. Singh M., Das R.R. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (6): CD001364. DOI: 10.1002/14651858.cd001364.pub4.
50. Zhao N., Wang X., Zhang Y. et al. Gestational zinc deficiency impairs humoral and cellular immune responses to hepatitis B vaccination in offspring mice. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e73461. DOI: 10.1371/journal.pone.0073461.
51. Shi L., Zhang L., Li C. et al. Dietary zinc deficiency impairs humoral and cellular immune responses to BCG and ESAT-6/CFP-10 vaccination in offspring and adult rats. *Tuberculosis (Edinb.).* 2016; 97: 86–96. DOI: 10.1016/j.tube.2016.01.002.
52. Ozgenc F., Aksu G., Kirkpinar F. et al. The influence of marginal zinc deficient diet on post-vaccination immune response against hepatitis B in rats. *Hepatol. Res.* 2006; 35 (1): 26–30. DOI: 10.1016/j.hepres.2006.01.012.
53. Das R., Jobayer Chisti M., Ahshanul Haque M. et al. Evaluating association of vaccine response to low serum zinc and vitamin D levels in children of a birth cohort study in Dhaka. *Vaccine.* 2021; 39 (1): 59–67. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.10.048.
54. Lazarus R.P., John J., Shanmugasundaram E. et al. The effect of probiotics and zinc supplementation on the immune response to oral rotavirus vaccine: a randomized, factorial design, placebo-controlled study among Indian infants. *Vaccine.* 2018; 36 (2): 273–279. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.07.116.
55. Lin Y., He F., Lian S. et al. Selenium status in patients with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2022; 14 (5): 952. DOI: 10.3390/nu14050952.
56. Shojadoost B., Taha-Abdelaziz K., Alkie T.N. et al. Supplemental dietary selenium enhances immune responses conferred by a vaccine against low pathogenicity avian influenza virus. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2020; 227: 110089. DOI: 10.1016/j.vetimm.2020.110089.
57. Ivory K., Prieto E., Spinks C. et al. Selenium supplementation has beneficial and detrimental effects on immunity to influenza vaccine in older adults. *Clin. Nutr.* 2017; 36 (2): 407–415. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.12.003.
58. Janbakhsh A., Mansouri F., Vaziri S. et al. Effect of selenium on immune response against hepatitis B vaccine with accelerated method in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Caspian J. Intern. Med.* 2013; 4 (1): 603–606. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3762230/>
59. Yathapu S.R., Kondapalli N.B., Srivalliputtur S.B. et al. Effect of lead exposure and nutritional iron-deficiency on immune response: a vaccine challenge study in rats. *J. Immunotoxicol.* 2020; 17 (1): 144–152. DOI: 10.1080/1547691X.2020.1773973.
60. Stoffel N.U., Uyoga M.A., Mutuku F.M. et al. Iron deficiency anemia at time of vaccination predicts decreased vaccine response and iron supplementation at time of vaccination increases humoral vaccine response: a birth cohort study and a randomized trial follow-up study in Kenyan infants. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1313. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01313.
61. Burin Junior A.M., Fernandes N.L.M., Snak A. et al. Arginine and manganese supplementation on the immune competence of broilers immune stimulated with vaccine against Salmonella Enteritidis. *Poult. Sci.* 2019; 98 (5): 2160–2168. DOI: 10.3382/ps/pey570.
62. Furuholm C., Jenmalm M.C., Fälth-Magnusson K., Duchén K. Th1 and Th2 chemokines, vaccine-induced immunity, and allergic disease in infants after maternal ω-3 fatty acid supplementation during pregnancy and lactation. *Pediatr. Res.* 2011; 69 (3): 259–264. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3182072229.

Поступила: 24.05.21

Принята к печати: 04.10.22

Received: May 24, 2021

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Торшин Иван Юрьевич – к. ф.-м. н., к. х. н., старший научный сотрудник отдела интеллектуальных систем Института фармакоинформатики Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; тел.: (499) 135-24-89; e-mail: tiy135@yahoo.com (Author ID: 7003300274; SPIN-код: 1375-1114; Author ID: 54104; WOS ID: C-7683-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>)

Ivan Yu. Torshin, Candidate of Physics & Mathematics, Candidate of Chemistry, Senior Researcher, Department of Intellectual Systems, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences; tel.: (499) 135-24-89; e-mail: tiy135@yahoo.com (Author ID: 7003300274; SPIN: 1375-1114; Author ID: 54104; WOS ID: C-7683-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>)

Громова Ольга Алексеевна – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник Института фармакоинформатики Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; тел.: (499) 135-24-89; e-mail: unesco.gromova@gmail.com (SPIN: 6317-9833; Author ID: 94901; Author ID: 7003589812; WOS ID: J-4946-2017; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>)

Olga A. Gromova, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences; tel.: (499) 135-24-89; e-mail: unesco.gromova@gmail.com (SPIN: 6317-9833; Author ID: 94901; Author ID: 7003589812; WOS ID: J-4946-2017; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>)

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (SPIN-код: 7742-2054; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50;

e-mail: pulmomoskva@mail.ru (SPIN: 7742-2054; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

Максимов Валерий Алексеевич — д. м. н., профессор кафедры диетологии и нутрициологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профес-

сионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 680-05-99; e-mail: uta03@yandex.ru (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4120-1071>)

Valeriy A. Maksimov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Dietology and Nutrition, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (495) 680-05-99; e-mail: uta03@yandex.ru (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4120-1071>)

Участие авторов

Торшин И.Ю. — научная идея, концепция статьи, написание текста, статистическая обработка, редактирование

Громова О.А. — концепция статьи, дизайн исследования, написание текста

Максимов В.А. — общая концепция исследования, редактирование

Чучалин А.Г. — общая концепция исследования, редактирование

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

Authors Contribution

Torshin I.Yu. — scientific idea, article concept, text writing, statistical processing, editing

Gromova O.A. — article concept, study design, text writing

Maksimov V.A. — general concept of the study, editing

Chuchalin A.G. — general concept of the study, editing

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

Лечебно-диагностические и организационные аспекты хронической обструктивной болезни легких у женщин

Ф.Т.Мальхин , В.А.Батурин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, 310

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – существенное обременение состояния здоровья женщин. В научных исследованиях и на практике этой проблеме уделяется недостаточно внимания, хотя появляется все больше информации об отличиях лечебно-диагностических и организационных аспектов ХОБЛ в зависимости от пола пациентов. **Целью** обзора явились оценка имеющихся на сегодня наиболее значимых данных по специфике клинической картины, течения и исхода ХОБЛ у женщин и выработка предложений по достижению наилучших результатов в диагностике и лечении этого заболевания. **Заключение.** Существует обусловленная биологическими и культурными различиями разница клинических проявлений, течения и исхода ХОБЛ у представителей разных полов с вытекающими из этого соответствующими практическими последствиями. Установлена целесообразность применения индивидуализированных диагностических, организационных и фармакотерапевтических подходов у женщин с ХОБЛ, основанных на знании специфических для женского пола различий в симптомах заболевания и состоянии здоровья пациенток.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, лечебно-диагностические аспекты, организационные проблемы, женщины, половые различия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Мальхин Ф.Т., Батурин В.А., 2023

Для цитирования: Мальхин Ф.Т., Батурин В.А. Лечебно-диагностические и организационные аспекты хронической обструктивной болезни легких у женщин. *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 76–83. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-76-83

Treatment, diagnostics, and management of chronic obstructive pulmonary disease in women

Fedor T. Malykhin , Vladimir A. Baturin

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Stavropol State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Mira 310, Stavropol, 355017, Russia

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) poses a significant burden on women’s health. Insufficient attention is paid to this problem in scientific research and in clinical practice, although more and more information surfaces about the gender-associated differences in the treatment, diagnostics, and management of COPD. **The aim** of the review is to consider the most significant data currently available on the clinical signs, course, and outcomes of COPD in women and propose ways to achieve the best results in the diagnosis and treatment of this disease. **Conclusion.** There are biological and cultural differences between the clinical manifestations, course and outcome of COPD in men and women, and these differences impact the clinical practice. It is advisable to apply individualized diagnostic, organizational, and pharmacotherapeutic approaches to COPD in women, based on the knowledge of female-specific variances in the symptoms of the disease and the health status.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, treatment and diagnostic aspects, organizational problems, women, gender differences.

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

Funding. The study was not sponsored.

© Malykhin F.T., Baturin V.A., 2023

For citation: Malykhin F.T., Baturin V.A. Treatment, diagnostics, and management of chronic obstructive pulmonary disease in women. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (1): 76–83 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-76-83

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин заболеваемости и смертности в России и в мире [1]. Но до настоящего времени этой патологии (зачастую не только ей) как существенной проблеме здоровья женщин в научных исследованиях и медицинской практике уделяется незначительное внимание [2–4], невзирая на то, что, согласно статистическим данным, последствия ХОБЛ

становятся причиной смерти женщин чаще, чем в совокупности при злокачественных опухолях молочных желез и легких. Так, в России за предыдущие 20 лет смертность от ХОБЛ среди женщин старше 55 лет возросла в 15 раз [2, 5]. Устоявшееся мнение большинства врачей о подверженности ХОБЛ практически исключительно пожилых мужчин-курильщиков нуждается в серьезной коррекции [6, 7].

По данным исследований показано, что во всем мире ХОБЛ подвержены не только мужчины, но и женщины. В Японии распространенность ХОБЛ среди женщин составляет 7,3 на 1 тыс. населения (среди мужчин – 9,3 на 1 тыс.) [8]. В США, Канаде, Италии, Швеции и Великобритании 3–15 % пациентов с этим диагнозом составляют женщины [9]. В частности, в США на выборке никогда не куривших людей не моложе 50 лет ($n = 129\ 535$) показано, что распространенность ХОБЛ среди женщин негроидной расы выше, чем среди неиспаноязычных женщин-европеоидов (7 % vs 5,2 %), а также среди неиспаноязычных мужчин-европеоидов и мужчин негроидной расы (2,9 % vs 2,4 %) [10]. ХОБЛ чаще встречается у жителей стран с низким и средним уровнем доходов граждан, хотя и в странах с высоким уровнем жизни она считается одним из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний органов дыхания [11].

Во всем мире заболеваемость ХОБЛ среди женщин растет значительно быстрее, чем среди мужчин, равно как и обусловленная этим заболеванием смертность среди женщин, и в ряде государств сегодня даже превышает таковую среди мужчин [12–14]. Несмотря на то, что в целом в мире средняя продолжительность жизни женщин приблизительно на 4,5 года выше (в России, по данным Федеральной службы государственной статистики (2017), эта разница достигала 10 лет), влияние ХОБЛ на нее может быть более существенным по сравнению с таковым у пациентов-мужчин. Но следует учитывать и то, что смертность среди женщин, страдающих ХОБЛ, снижается намного медленнее по сравнению с таковой среди мужчин [15].

Актуальность этой проблемы подтверждается программой Всемирной организации здравоохранения по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями [16]. ХОБЛ отягощает состояние здоровья женщин, ситуация ухудшается, при этом необходимо усиливать контроль над этим заболеванием. Хотя в исследованиях, посвященных ХОБЛ, информация по половым различиям достаточно скудна, в целом складывается характерная для женщин картина заболевания, при которой от врачей-пульмонологов и терапевтов требуются внимательное рассмотрение и творческое осознание гендерных особенностей заболевания [17, 18].

К проблеме ХОБЛ необходим многовекторный подход, направленный на достижение следующих целей:

- уменьшение распространенности заболевания среди женщин за счет ослабления воздействия на них факторов риска развития ХОБЛ;
- повышение своевременности установления диагноза ХОБЛ у женщин за счет увеличения их информированности об этом заболевании;
- улучшение ведения ХОБЛ у женщин благодаря новым исследованиям с учетом специфики женского организма и более внимательному учету различных связанных с этим факторов (наличие общих коморбидных заболеваний) [19, 20].

Различия клинической картины и течения хронической обструктивной болезни легких в зависимости от пола пациента

В некоторых источниках приводятся результаты анализа на существование отличий в типичных проявлениях ХОБЛ в зависимости от пола пациентов. Зачастую исследователи приходят к выводу, что симптомы заболевания сходны у представителей обоих полов [21]. В то же время установлены большие частота и / или тяжесть обострений ХОБЛ у женщин [22–27]. Следует учитывать и различия проявлений такого значимого симптома ХОБЛ, как одышка [28]. Пациентки с этим заболеванием чаще жалуются на одышку, причем даже более выраженную, чем у мужчин, несмотря на одинаковую или меньшую степень респираторной недостаточности и стажа табакокурения; в то же время женщины существенно реже предъявляют жалобы на продуктивный кашель при сходных результатах оценочного теста по ХОБЛ (*COPD Assessment Test* – *CAT*) [11, 28]. Вероятно, это связано с физиологически меньшей диффузионной способностью легких у женщин за счет их более низкой мышечной массы, а также с половыми различиями культуры поведения и социальных ролей [14, 26]. То, что женщины чаще предъявляют жалобы на одышку, может приводить к ошибочному установлению у них диагноза бронхиальной астмы (БА) вместо ХОБЛ [9].

При проведении компьютерной томографии высокого разрешения выявлено, что у курящих пациенток с ХОБЛ толщина стенок бронхов больше, а внутренний их диаметр достоверно меньше по сравнению с таковыми у мужчин [29]. Помимо этого, при сходных клинической картине, анамнезе и результатах спирометрии у женщин с ХОБЛ по данным компьютерной томографии органов грудной клетки преобладают явления бронхита с соответственно более высоким коэффициентом отношения площади стенки к площади просвета бронха ($W_A\%$) – $71,8 \pm 5,0$ vs $69,4 \pm 5,3$ ($p = 0,013$) и более низким индексом эмфиземы (E_1) – $3,5 \pm 4,2$ vs $6,2 \pm 5,7$ ($p = 0,01$), а у мужчин – явления эмфиземы [29, 30].

В анамнезе у всех пациентов с ХОБЛ часто встречаются ишемическая болезнь сердца, недостаточность кровообращения, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, избыточная масса тела, ожирение, депрессия, остеопороз [9]. У пациенток с ХОБЛ ишемическая болезнь сердца и алкоголизм менее распространены, но чаще, чем в среднем по популяции, выявляются БА, остеопороз, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет и патология желудочно-кишечного тракта, что может влиять на качество жизни (КЖ) [3, 11, 19, 22, 24, 31–33]. Также у женщин чаще, чем у мужчин, встречается вариант заболевания в виде сочетания БА и ХОБЛ (синдром перекреста БА и ХОБЛ, или *overlap*-синдром), это может привести к более существенной нагрузке на ресурсы здравоохранения, чем при обычных БА или ХОБЛ [34].

По данным исследований показано, что при ХОБЛ у женщин в 1,5 раза чаще выявляется гиперре-

активность дыхательных путей по сравнению с мужчинами. Это может происходить, начиная с ранних стадий заболевания, на фоне курения и за счет усиления метаболической дисрегуляции, особенно в репродуктивном периоде, из-за провоспалительных эффектов эстрогенов, в частности 17- β -эстрадиола как митогена в легочной ткани [35, 36]. У мужчин преобладающими факторами риска развития гиперреактивности дыхательных путей принято считать атопию и БА [35]. Вероятно, анатомо-физиологические особенности органов дыхания и гормональная регуляция циклических процессов у женщин обуславливают высокую восприимчивость их организма к воздействию табакокурения и частое развитие ХОБЛ в среднем возрасте с более высокой степенью бронхиальной обструкции и тяжести течения заболевания при одинаковой с мужчинами степени никотиновой интоксикации [37].

По данным разных авторов, обострения ХОБЛ у женщин могут развиваться как реже, чем у мужчин, — за счет того, что женщины якобы менее склонны обращаться за экстренной медицинской помощью, — так и чаще (среди некурящих пациенток, возможно, за счет большего количества нозологий коморбидной патологии, чем у мужчин) при одновременно меньшем риске смерти после повторных госпитализаций женщин [38, 39]. Так, в исследовании ECLIPSE пациентов с этим заболеванием ($n = 2\ 164$) установлено, что согласно рекомендациям Глобальной инициативы по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*), при каждой из стадий частота обострений у женщин была значительно выше, чем у мужчин [26]. Также у женщин выше и риск первого обострения ХОБЛ, по данным исследования РОЕТ-COPD (отношение шансов (ОШ) — 1,31; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,19–1,43) [27]. Результаты исследования TORCH также свидетельствуют о том, что у женщин по сравнению с мужчинами время до первого обострения ХОБЛ короче, а частота самих обострений заболевания на 25 % выше ($p < 0,001$; 95 %-ный ДИ — 16–34), хотя количество госпитализаций, вызванных ими, почти одинаково [23]. Повышенная частота обострений ХОБЛ у женщин может способствовать и более высокой общей смертности среди них в некоторых государствах (например, США) [22, 23, 25, 27].

Значение контактов пациенток, страдающих хронической обструктивной болезнью легких, с медицинскими работниками для проведения диагностики и лечения заболевания

Женщины-пациентки с ХОБЛ в процессе диагностики и лечения, вероятно, чаще контактируют с медицинскими работниками, из-за чего используется больше ресурсов здравоохранения по сравнению с таковыми у мужчин [19, 26, 40–42]. Несмотря на это, в информированности врачей о ХОБЛ традиционно преобладает т. н. мужской уклон, что приводит к большему проценту ошибочных диагнозов или поздней диагностике этого заболевания у женщин по сравнению

с таковыми у мужчин, что потенциально способно дать отличный от оптимального результат при лечении [17]. Хотя влияние гендерного фактора в диагностике ХОБЛ можно уменьшить за счет проведения пациентам спирометрии, следует учитывать, что у женщин данное исследование или его результаты часто остаются неиспользованными на протяжении длительного времени. Вследствие этого упускается возможность раннего установления диагноза ХОБЛ, а также получения пациентками информации о своем заболевании от лечащего врача. Вместе с тем почти все участники соответствующих опросов вспомнили, что в какой-то момент у них проводилась спирометрия [43]. Также по данным некоторых исследований выявлены различия в восприятии терапии, получаемой по поводу ХОБЛ, мужчинами и женщинами [23]. Помимо этого, сами стратегии лечения у пациентов разного пола могут различаться [44].

Влияние хронической обструктивной болезни легких на качество жизни пациенток

Результаты многих исследований свидетельствуют о худшем состоянии здоровья и более низком КЖ (воспринимаемом и фактическом) у женщин с ХОБЛ по сравнению с таковыми у мужчин уже на ранних стадиях заболевания [26, 32, 42]. Так, в исследовании с участием больных ХОБЛ ($n = 90$) обоих полов показано, что при одинаковой степени обструкции дыхательных путей у женщин наблюдалось более существенное ухудшение КЖ, чем у мужчин при оценке его по всем разделам вопросника госпиталя Святого Георгия (*St. Georges Respiratory questionnaire – SGRQ*) [42]. Более выраженное ухудшение КЖ у женщин выявлено при проведении еще одного опроса пациентов ($n = 10\ 711$: 75,6 % мужчин, 24,4 % женщин) с ХОБЛ, о чем свидетельствует более низкая оценка психического компонента здоровья по сравнению с таковой у мужчин при обследовании с помощью сокращенного варианта из 12 пунктов опросника КЖ SF-36 [33].

Помимо этого, пожилые женщины могут сталкиваться с более серьезными психосоциальными проблемами, связанными с ХОБЛ, чем мужчины [45]. Тревога и депрессия способствуют существенному отягощению сопутствующей заболеваемости и связаны с менее удовлетворительным КЖ, снижением комплаентности больных, повышенным риском смертности от всех причин [46]. Женщины, страдающие ХОБЛ, сообщают о более высоком уровне тревоги и депрессии по сравнению с мужчинами с этим заболеванием, что способствует увеличению оценки степени тяжести ХОБЛ у женщин [44, 47, 48].

Обострения ХОБЛ оказывают существенное влияние на показатели заболеваемости, смертности, ресурсного бремени и расходы здравоохранения [3]. Даже после купирования обострения вызванные ХОБЛ респираторные, физические, социальные и эмоциональные нарушения способны сохраняться в течение достаточно длительного периода. Хотя частота обострений ХОБЛ у женщин может быть более

высокой, по данным некоторых исследований показаны лучшие результаты лечения этих обострений у лиц женского пола по сравнению с мужчинами [44, 49].

Важный момент – влияние более сильной одышки, появляющейся на более ранних стадиях заболевания у женщин [23]. Это различие может быть обусловлено влиянием факторов риска, таких как дым от сжигания топлива из биомассы и воздействия продуктов сгорания табачных изделий, а также различной осведомленностью о симптомах заболевания, жалобах и анамнезе у мужчин, больных ХОБЛ, и лиц женского пола. Для более полного выяснения причин, составляющих основу этого различия, необходимо проведение дальнейших исследований [50].

Также у женщин с ХОБЛ при легочной реабилитации достоверно повышались результаты общей оценки КЖ по SGRQ в отличие от мужчин ($p = 0,01$), хотя положительный эффект этих мероприятий наблюдался независимо от половой принадлежности больных (по дистанциям, пройденным при выполнении 6-минутного шагового теста) [51]. Вместе с тем у женщин показаны значительное улучшение показателей депрессии, а также тенденция к улучшению по Опроснику одышки (*University of California at San Diego Shortness of Breath Questionnaire* (UCSD-SOBQ)) Калифорнийского университета (Сан-Диего, США), в то время как у мужчин с ХОБЛ отмечено только улучшение качества сна, измеренное с помощью Питтсбургского индекса качества сна (*Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI*) [51].

Проведение терапии, основанной на доказательствах, у пациенток с хронической обструктивной болезнью легких

Терапия пациентов с ХОБЛ предполагает применение как фармакологических, так и нефармакологических методов воздействия. Безусловный отказ от табакокурения является важнейшим ее компонентом и более эффективен у женщин. По данным исследования состояния функции легких у мужчин ($n = 3\,348$) и женщин ($n = 1\,998$), страдающих ХОБЛ, продемонстрировано в 2,3 раза большее улучшение прогноза по объему форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) в первый год отказа от курения у женщин по сравнению с таковым у мужчин [52]. Однако зачастую женщины существенно менее успешны в поддержании статуса отказа от курения табака, чем мужчины [53]. Особенно отчетливо это проявляется при терапии никотинзаместительными препаратами; применение других средств для поддержания устойчивого отказа от курения (например, бупропион, вarenиклин) считается одинаково эффективным при использовании как у мужчин, так и у женщин [13, 40]. Факт большей поведенческой зависимости от никотина у женщин вновь указывает на целесообразность индивидуализированного подхода к их лечению [40]. Помимо этого, следует учитывать и возможную этиологическую роль бытовых воздушных поллютантов и необходимость устранения их влияния на организм женщин, страдающих ХОБЛ.

Имеется явный дефицит информации о результатах клинических испытаний фармакотерапии ХОБЛ, ориентированной на особенности гендерных различий [53]. В этих условиях возникла концепция возможности отличия реакций мужчин и женщин на проводимое лечение [31]. Информация о возможной взаимосвязи половых особенностей пациентов и эффективности терапии ХОБЛ противоречива – от отсутствия различий при фармакотерапии комбинацией β -адреномиметиков и ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) при динамическом исследовании $ОФВ_1$ до более эффективного лечения иГКС у мужчин и более частых обострений у женщин при их отмене [51, 52].

Терапия ХОБЛ антихолинергическим средством – ипратропия бромидом – на протяжении 4 мес. способствовала увеличению спирографического показателя $ОФВ_1$ на 6,0 %_{исх.} у женщин и на 2,9 % – у мужчин ($p = 2,42 \times 10^{-16}$). Этот эффект был модифицирован индексом массы тела (ИМТ) таким образом, что наибольшее улучшение $ОФВ_1$ наблюдалось у обследуемых лиц женского пола с меньшим ИМТ ($p = 0,044$, обратная связь бронходилатационного эффекта с ИМТ). Половые различия $ОФВ_1$, связанные с лечением ипратропия бромидом, сохранялись в течение 2 лет ($p = 0,0134$). Отмечена также большая экспрессия гена M_3 мускариновых рецепторов по сравнению с таковой рецепторов M_2 ($p = 6,86 \times 10^{-8}$) в легких у лиц женского пола по сравнению с мужчинами. Сделан вывод о том, что женщины с ХОБЛ с большей вероятностью получают пользу от ипратропия бромида, чем мужчины [29]. Можно предположить, что дозировка, доставка и эффективность вдыхаемых лекарств связаны с гендерными особенностями строения и функционирования бронхолегочной системы [20].

В этой ситуации врачам при назначении лечения пациентам с ХОБЛ следует ориентироваться на то, что средний уровень симпатикотонии у женщин превышает таковой у практически здоровых лиц, но несколько ниже, чем у мужчин. В то же время нормальный уровень симпатикотонии чаще отмечался у женщин (13,6 % vs 4 % – у мужчин). При подсчете β -адренорецепторов (β -АР) по уровню гипотонического гемолиза эритроцитов (с учетом пропорциональной взаимосвязи количества β -АР на мембранах эритроцитов и в бронхах) при обострении ХОБЛ преобладало низкое их количество как у мужчин (71,2 %), так и у женщин (59 %), вне зависимости от возраста. Практически у $1/3$ больных количество β -АР было средним, в то время как высокий их уровень наблюдался только у женщин (13,7 %). Средняя чувствительность β -АР (по степени взаимодействия различных доз адreno-блокатора с рецепторами) отмечена в 47,7 % случаев: у женщин – несколько чаще, чем у мужчин (50 % vs 45,9 %); высокая чувствительность β -АР составила около 9 % случаев во всех группах. Сниженная чувствительность β -АР у мужчин встречалась чаще, чем у женщин (45,9 % vs 40,9 %) [54].

Следует отметить, что принципы терапии ХОБЛ в основном базируются на результатах клинических исследований с участием гораздо большего числа

лиц мужского пола по сравнению с женским [9, 55, 56]. Отсутствие специфических для представительниц женского пола рекомендаций по терапии ХОБЛ в принципе может быть связано с отсутствием разницы в эффективности проводимого лечения, хотя сложно сказать, насколько данное предположение верно. Как показывает анализ состава контингентов пациентов с ХОБЛ, принимающих участие в клинических исследованиях, он отличается от реального соотношения, особенно в плане половой принадлежности. Следует привлекать к будущим клиническим исследованиям больше женщин и изначально определять необходимость субанализа по половому признаку для изучения влияния лекарственных препаратов и терапевтических стратегий [57]. Помимо этого, при проведении исследований необходимо учитывать фактор половой принадлежности как самостоятельную переменную величину.

Отличия в терапии, основанной на доказательствах, у пациенток с хронической обструктивной болезнью легких

Отсутствие на данный момент достаточной современной доказательной базы по терапии женщин с ХОБЛ — упущенная возможность, поскольку большинство ранее проведенных крупных рандомизированных контролируемых исследований можно использовать для получения ценной информации по влиянию на ХОБЛ фактора половой принадлежности. Кроме того, существует возможность проведения *post hoc*-анализа имеющихся и объединенных наборов данных из существующих исследований, хотя они и не столь надежны, как предварительно определенные анализы. Такие работы значительно увеличили бы массив данных о женщинах с ХОБЛ и могли бы дать более весомые результаты [2, 57].

Помимо медицинских вмешательств, непосредственно влияющих на ХОБЛ, также значимы диагностика и последующая терапия имеющихся коморбидных заболеваний. Наличие этой патологии может отрицательно влиять на состояние здоровья пациентов, прогрессирование и исход ХОБЛ [19]. При выборе методов терапии необходимо соблюдать осторожность, чтобы применяемый вариант лечения одновременно не оказывал негативного влияния на коморбидные заболевания [19].

Имеются значимые теоретические причины адаптировать назначение лекарств при ХОБЛ с учетом пола, а также половых различий в структуре коморбидной патологии [9]. Например, женщины, как правило, более склонны к развитию остеопороза с дебютом в более раннем возрасте. Поэтому применение для лечения ХОБЛ высоких доз и ГКС, а тем более системных ГКС, может быть относительно более вредным для костно-мышечной системы у женщин с ХОБЛ [58]. У женщин, получающих и ГКС для лечения ХОБЛ, следует контролировать минеральную плотность костной ткани и, очевидно, рассмотреть вопрос о профилактическом назначении витамина D, препаратов кальция, а также, при необходимости,

проводить лечение остеопороза (при приеме топических ГКС с высокой степенью системных эффектов). Также требуется рассмотрение различий способности к проведению лечения (прежде всего ингаляционной терапии) и приверженности ему. Например, некоторые данные указывают на потенциальную разницу между лицами мужского и женского пола в освоении техники проведения ингаляций — женщины испытывают при этом большие трудности [59].

Очевидно, что мультидисциплинарная легочная реабилитация должна быть значимым компонентом программы лечения ХОБЛ для всех пациентов и включать в себя обучение больных, консультации специалистов по диетотерапии и выполнение физических упражнений. Однако на сегодня объем информации о влиянии фактора половой принадлежности на результаты проведенной легочной реабилитации довольно мал. Имеющиеся результаты исследований могут свидетельствовать как о возможной способности женщин и мужчин по-разному реагировать на проводимую легочную реабилитацию, так и об отсутствии зависимости эффекта от пола пациента [51, 60, 61]. Легочная реабилитация должна быть направлена на уменьшение физического и эмоционального компонентов воздействия ХОБЛ на пациентов, при этом лечебная физкультура должна сочетаться с обучением больных [51].

Организационные аспекты хронической обструктивной болезни легких у женщин

Имеется настоятельная необходимость как в повышении уровня осведомленности женщин с ХОБЛ, так и в практическом осуществлении у них более успешных стратегий не только лечения, но и профилактики этого заболевания. Для изучения стратегий предотвращения рисков (первичных и вторичных) при разработке таких стратегий необходим разноректорный подход к проблеме ХОБЛ у женщин с участием государственных органов, научного медицинского сообщества, учреждений практического здравоохранения, работодателей, самих женщин и лиц, осуществляющих при возникновении необходимости уход за ними.

В целях улучшения качества диагностики и терапии ХОБЛ важно повышение степени информированности медицинских работников о растущем отягощении женщин этим заболеванием. Применение образовательных программ у женщин с ХОБЛ и членов их семей позволит пациенткам эффективнее управлять течением своего заболевания по принципам самоконтроля и самоведения [2].

Заключение

Существует обусловленная врожденными отличиями (биологическими и культурными) разница между клиническими проявлениями, течением и исходами ХОБЛ у представителей разных полов и их практическими последствиями. Это указывает на целесообразность применения индивидуализированного диагностического, фармакотерапевтического и ор-

ганизационного подходов к больным ХОБЛ женского пола, основанных на знании специфических для женщин отличий в симптомах заболевания и состоянии их здоровья.

Литература / References

1. Со А.К., Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С. и др. Предикторы неблагоприятного исхода при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 446–452. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-446-452. / So A.K., Avdeev S.N., Nuralieva G.S. et al. [Predictors poor outcomes in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (4): 446–452. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-446-452 (in Russian).
2. Мальхин Ф.Т. Особенности этиологии, патогенеза и патологической морфологии хронической обструктивной болезни легких у женщин и мужчин. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 530–536. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-530-536. / Malykhin F.T. [Typical features of the etiology, pathogenesis and pathological morphology of chronic obstructive pulmonary disease in women and men]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 530–536. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-530-536 (in Russian).
3. Кириллова Д.А., Татарский А.Р. Отечный синдром у пациентов с ХОБЛ: механизмы развития, подходы к лечению. *Российский медицинский журнал*. 2017; 23 (4): 191–196. DOI: 10.18821/0869-2106-2017-23-4-191-196. / Kirillova D.A., Tatarsky A.R. [The edematous syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease of lungs: mechanisms of development and approaches to treatment]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 23 (4): 191–196. DOI: 10.18821/0869-2106-2017-23-4-191-196 (in Russian).
4. Мальхин Ф.Т., Титоренко Е.В., Батуринов В.А., Форскова Н.Г. Метаболический синдром и присоединение бактериальной инфекции как факторы риска фатального исхода при гриппе А/Н1N1, осложненном пневмонией. *Пульмонология*. 2012; (5): 105–109. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-105-109. / Malykhin F.T., Titorenko E.V., Baturinov V.A., Forsikova N.G. [Metabolic syndrome and bacterial infection as risk factors of death in influenza A/H1N1 complicated by pneumonia]. *Pul'monologiya*. 2012; (5): 105–109. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-105-109 (in Russian).
5. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2018 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава Российской Федерации; 2019. Доступно на: <http://www.demoscope.ru/weekly/2020/0843/biblio05.php> [Дата обращения: 08.05.21]. / [Morbidity of the population over the working age (from 55 years for women and from 60 years for men) in Russia in 2018 with a diagnosis established for the first time in life: Statistical materials]. Moscow: FGBU “CNIOIZ” Minzdrava Rossiyskoy Federacii, 2019. Available at: <http://www.demoscope.ru/weekly/2020/0843/biblio05.php> [Accessed: May 08, 2021] (in Russian).
6. Tsiligianni I., Rodriguez M.R., Lisspers K. et al. Call to action: improving primary care for women with COPD. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2017; 27 (1): 11. DOI: 10.1038/s41533-017-0013-2.
7. van Boven J.F.M., Román-Rodríguez M., Palmer J.F. et al. Comorbidity, pattern, and impact of asthma-COPD overlap syndrome in real life. *Chest*. 2016; 149 (4): 1011–1020. DOI: 10.1016/j.chest.2015.12.002.
8. European Lung White Book. Chapter 13: Chronic obstructive pulmonary disease. Available at: https://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/13_COPD.pdf
9. Nattori K., Kida K. Management of older adults with COPD. *Nihon Rinsho*. 2016; 74 (5): 858–863. Available at: https://www.researchgate.net/publication/311796891_Management_of_older_adults_with_COPD [Accessed: May 10, 2021].
10. Fuller-Thomson E., Chisholm R.S., Brennenstuhl S. COPD in a population-based sample of never smokers: interactions among sex, gender, and race. *Int. J. Chronic Dis.* 2016; 2016: 5862026. DOI: 10.1155/2016/5862026.
11. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (5): 557–582. DOI: 10.1164/rccm.201701-0218PP.
12. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) [Accessed: January 15, 2020].
13. Aryal S., Diaz-Guzman E., Mannino D.M. Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 1145–1154. DOI: 10.2147/copd.s54476.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> [Accessed: January 19, 2020].
15. Lopez-Campos J.L., Ruiz-Ramos M., Soriano J.B. Mortality trends in chronic obstructive pulmonary disease in Europe, 1994–2010: a joinpoint regression analysis. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (1): 54–62. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70232-7.
16. World Health Organization. Chronic respiratory disease. Available at: https://www.who.int/health-topics/chronic-respiratory-diseases#tab=tab_1 [Accessed: May 08, 2021].
17. Ancochea J., Miravittles M., García-Río F. et al. Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in women: quantification of the problem, determinants and proposed actions. *Arch. Bronconeumol.* 2013; 49 (6): 223–229. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.11.010.
18. Balgoma D., Yang M., Sjödin M. et al. Linoleic acid-derived lipid mediators increase in a female-dominated subphenotype of COPD. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (6): 1645–1656. DOI: 10.1183/13993003.01080-2015.
19. Пелевина И.Д., Шапорова Н.Л., Трофимов В.И. и др. Гендерные особенности курительного статуса, уровня никотиновой зависимости, респираторной симптоматики и мотивации к отказу от табакокурения. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова*. 2018; 25 (2): 39–45. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-39-45. / Pelevina I.D., Shapорова N.L., Trofimov V.I. et al. [Gender peculiarities of smoking status, level of the nicotine dependence, respiratory symptoms and motivation to tobacco cessation]. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I.P.Pavlova*. 2018; 25 (2): 39–45. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-39-45 (in Russian).
20. Кыткова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. Современные аспекты распространенности хронических бронхолегочных заболеваний. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2017; (64): 94–100. DOI: 10.12737/article_5936346fdcf1f3.32482903. / Kytikova O.Yu., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V. [Modern aspects of prevalence of chronic bronchopulmonary diseases]. *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya*. 2017; (64): 94–100. DOI: 10.12737/article_5936346fdcf1f3.32482903 (in Russian).
21. Raherison C., Tillie-Leblond I., Prudhomme A. et al. Clinical characteristics and quality of life in women with COPD: an observational study. *BMC Womens Health*. 2014; 14 (1): 31. DOI: 10.1186/1472-6874-14-31.
22. Jain N.K., Thakkar M.S., Jain N. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: does gender really matter? *Lung India*. 2011; 28 (4): 258–262. DOI: 10.4103/0970-2113.85686.
23. Celli B., Vestbo J., Jenkins C.R. et al. Sex differences in mortality and clinical expressions of patients with chronic obstructive pulmonary disease. The TORCH experience. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (3): 317–322. DOI: 10.1164/rccm.201004-0665OC.
24. Roche N., Deslee G., Caillaud D. et al. Impact of gender on COPD expression in a real-life cohort. *Respir. Res.* 2014; 15 (1): 20. DOI: 10.1186/1465-9921-15-20.
25. Han M.K., Kazerooni E.A., Lynch D.A. et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology*. 2011; 261 (1): 274–282. DOI: 10.1148/radiol.11110173.
26. Agusti A., Calverley P.M., Celli B. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2010; 11 (1): 122. DOI: 10.1186/1465-9921-11-122.
27. Beeh K.M., Glaab T., Stowasser S. et al. Characterisation of exacerbation risk and exacerbator phenotypes in the POET-COPD trial. *Respir. Res.* 2013; 14 (1): 116. DOI: 10.1186/1465-9921-14-116.

28. Varol Y., Anar C., Çimen P. et al. Sex-related differences in COPD Assessment Test scores of COPD populations with or without significant anxiety and/or depression. *Turk. J. Med. Sci.* 2017; 47 (1): 61–68. DOI: 10.3906/sag-1509-60.
29. Li Y., Dai Y.L., Yu N., Guo Y.M. Sex-related differences in bronchial parameters and pulmonary function test results in patients with chronic obstructive pulmonary disease based on three-dimensional quantitative computed tomography. *J. Int. Med. Res.* 2018; 46 (1): 135–142. DOI: 10.1177/0300060517721309.
30. Малыхин Ф.Т. Возрастные особенности бронхов и легких у людей пожилого и старческого возраста. *Морфология.* 2019; 155 (1): 66–72. / Malykhin F.T. [Age-related characteristics of the bronchi and lungs in the elderly and senile people]. *Morfologiya.* 2019; 155 (1): 66–72 (in Russian).
31. Calzetta L., Puxeddu T., Rogliani P. Gender-related responsiveness to the pharmacological treatment of COPD: a first step towards the personalized medicine. *EBioMedicine.* 2017; 19: 14–15. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.04.035.
32. Naberan K., Azpeitia A., Cantoni J., Miravittles M. Impairment of quality of life in women with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2012; 106 (3): 367–373. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.09.014.
33. Овчаренко С.И. Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: как мы лечим? *Русский медицинский журнал.* 2018; 10 (1): 36–39. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Serdechno-sosudistaya_patologiya_ubolnykh_hronicheskoy_obstruktivnoy_boleznyu_legkih_kak_my_lechim/#ixzz71cmjR2fH [Дата обращения: 25.07.21]. / Ovcharenko S.I. [Cardiovascular pathology in patients with chronic obstructive pulmonary disease: how do we treat it? *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2018; 10 (1): 36–39. Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Serdechno-sosudistaya_patologiya_ubolnykh_hronicheskoy_obstruktivnoy_boleznyu_legkih_kak_my_lechim/#ixzz71cmjR2fH [Accessed: July 25, 2021] (in Russian).
34. Barrecheguren M., Roman-Rodriguez M., Miravittles M. Is a previous diagnosis of asthma a reliable criterion for asthma-COPD overlap syndrome in a patient with COPD? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 1745–1752. DOI: 10.2147/COPD.S87025.
35. Tam A., Churg A., Wright J.L. et al. Sex differences in airway remodeling in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (8): 825–834. DOI: 10.1164/rccm.201503-0487OC.
36. Assagaf H., Felty Q. Gender, estrogen, and obliterative lesions in the lung. *Int. J. Endocrinol.* 2017; 2017: 8475701. DOI: 10.1155/2017/8475701.
37. Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А., Кнышова В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких у женщин. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2019; (72): 103–111. DOI: 10.12737/article_5d0ad13e586137.59996983. / Kytikova O.Yu., Gvozdenko T.A., Knyshova V.V. [Chronic obstructive pulmonary disease in women]. *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya.* 2019; (72): 103–111. DOI: 10.12737/article_5d0ad13e586137.59996983 (in Russian).
38. Hong Y., Ji W., An S. et al. Sex differences of COPD phenotypes in nonsmoking patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 1657–1662. DOI: 10.2147/COPD.S108343.
39. Montserrat-Capdevila J., Godoy P., Marsal J.R. et al. Risk of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: a primary care retrospective cohort study. *BMC Fam. Pract.* 2015; 16: 173. DOI: 10.1186/s12875-015-0387-6.
40. Rahmanian S.D., Diaz P.T., Wewers M.E. Tobacco use and cessation among women: research and treatment-related issues. *J. Womens Health (Larchmt).* 2011; 20 (3): 349–357. DOI: 10.1089/jwh.2010.2173.
41. Ekstrom P., Jogreus C., Strom K.E. Comorbidity and sex-related differences in mortality in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2012; 7 (4): e35806. DOI: 10.1371/journal.pone.0035806.
42. Ferrari R., Tanni S.E., Lucheta P.A. et al. Gender differences in predictors of health status in patients with COPD. *J. Bras. Pneumol.* 2010; 36 (1): 37–43. DOI: 10.1590/s1806-37132010000100008.
43. Martinez C.H., Rraparla S., Plauschinat C.A. et al. Gender differences in symptoms and care delivery for chronic obstructive pulmonary disease. *J. Womens Health (Larchmt).* 2012; 21 (12): 1267–1274. DOI: 10.1089/jwh.2012.3650.
44. Авраменко Л.П., Болотнова Т.В. Особенности хронической обструктивной болезни легких у женщин. *Тюменский медицинский журнал.* 2013; 15 (2): 3–4. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-u-zhenschin/viewer> [Дата обращения: 19.01.21]. / Avramenko L.P., Bolotnova T.V. [Features of chronic obstructive pulmonary disease in women]. *Tyumenskij medicinskiy zhurnal.* 2013; 15 (2): 3–4. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-u-zhenschin/viewer> [Accessed: January 19, 2021] (in Russian).
45. Миронова Н.В., Нарышкина С.В. Тревожно-депрессивные расстройства у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2015; (55): 132–139. Доступно на: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/688/618> [Дата обращения: 08.05.21]. / Mironova N.V., Naryshkina S.V. [Anxiodepressive disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya.* 2015; (55): 132–139. Available at: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/688/618> [Accessed: May 08, 2021] (in Russian).
46. Yohannes A.M., Raue P.J., Kanellopoulos D. et al. Predictors of all-cause mortality in patients with severe COPD and major depression admitted to a rehabilitation hospital. *Chest.* 2016; 149 (2): 467–473. DOI: 10.1378/chest.15-0529.
47. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Новые принципы диагностики хронической обструктивной болезни легких. *Фарматека.* 2012; (15): 62–66. Доступно на: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8589> [Дата обращения: 08.05.21]. / Aisanov Z.R., Kalmanova E.N. [New principles of diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease]. *Farmateka.* 2012; (15): 62–66. Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8589> [Accessed: May 08, 2021] (in Russian).
48. Okley J.A., Shaheen S., Weiss A., Gale C.R. Wellbeing and chronic lung disease incidence: the survey of health, ageing and retirement in Europe. *PLoS One.* 2017; 12 (7): e0181320. DOI: 10.1371/journal.pone.0181320.
49. Gonzalez A.V., Suissa S., Ernst P. Gender differences in survival following hospitalisation for COPD. *Thorax.* 2011; 66 (1): 38–42. DOI: 10.1136/thx.2010.141978.
50. 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.
51. Nguyen L.P., Beck E., Cayetano K. et al. Differential pulmonary rehabilitation outcomes in patients with and without COPD: role of gender. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2017; 37 (5): 350–355. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000275.
52. Козлов Е.В., Деревянных Е.В., Балашова Н.А., Яскевич Р.А. Медико-психологические аспекты и оценка комплаентности у больных хронической обструктивной болезнью легких мужского пола. *Современные проблемы науки и образования.* 2016; (6): 170. Доступно на: <https://s.science-education.ru/pdf/2016/6/25768.pdf> [Дата обращения: 25.07.21]. / Kozlov E.V., Derevyannyh E.V., Balashova N.A., Yaskевич R.A. [Medical and psychological aspects and assessment of compliance in male patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2016; (6): 170. Available at: <https://s.science-education.ru/pdf/2016/6/25768.pdf> [Accessed: July 25, 2021] (in Russian).
53. Vozoris N.T., Stanbrook M.B. Smoking prevalence, behaviours, and cessation among individuals with COPD or asthma. *Respir. Med.* 2011; 105 (3): 477–484. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.08.011.
54. Малыхин Ф.Т. Показатели β-адренорецепции у пожилых больных с обострением хронического обструктивного бронхита. *Вестник Российского Университета Дружбы Народов.* Серия: Медицина. 2012; (1): 43–45. Доступно на: <https://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3300> [Дата обращения: 08.05.21]. / Malykhin F.T. [β-adrenoreception in the aged patients with recurrence of chronic obstructive bronchitis]. *Vestnik Rossiyskogo Universiteta Druzhyby Narodov.* Seriya: Meditsina. 2012; (1): 43–45. Available at: <https://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3300> [Accessed: May 08, 2021] (in Russian).
55. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1484–1494. DOI: 10.1183/09031936.00200212.

56. Decramer M., Anzueto A., Kerwin E. et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (6): 472–486. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70065-7.
57. Kruis A.L., Ställberg B., Jones R.C. et al. Chavannes N. H. Primary care COPD patients compared with large pharmaceutically-sponsored COPD studies: an UNLOCK validation study. *PLoS One.* 2014; 9 (3): e90145. 10.1371/journal.pone.0090145.
58. Овчаренко С.И. Ингаляционные глюкокортикостероиды в терапии больных хронической обструктивной болезнью легких: быть или не быть?! *Практическая пульмонология.* 2016; (1): 16–22. Доступно на: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2016_16.pdf [Дата обращения: 08.05.21]. / Ovcharenko S.I. [Inhaled glucocorticosteroids in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: to be or not to be?!]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2016; (1): 16–22. Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2016_16.pdf [Accessed: May 08, 2021] (in Russian).
59. Goodman D.E., Israel E., Rosenberg M. et al. The influence of age, diagnosis, and gender on proper use of metered-dose inhalers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (5, Pt 1): 1256–1261. DOI: 10.1164/ajrccm.150.5.7952549.
60. Robles P.G., Brooks D., Goldstein R. et al. Gender-associated differences in pulmonary rehabilitation outcomes in people with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2014; 34 (2): 87–97. DOI: 10.1097/HCR.000000000000018.
61. Dal Negro R.W., Bonadiman L., Turco P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. *Multi-discip Respir Med.* 2015; 10 (1): 24. DOI: 10.1186/s40248-015-0023-2.

Поступила: 19.02.22

Принята к печати: 04.10.22

Received: February 19, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Малыхин Федор Тимофеевич — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8652) 71-48-35; e-mail: fmalykhin@yandex.ru (SPIN: 6778-7371; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7642-1256>)

Fedor T. Malykhin, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Stavropol State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (8652) 71-48-35; e-mail: fmalykhin@yandex.ru (SPIN: 6778-7371; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7642-1256>)

Батурич Владимир Александрович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8652) 71-34-66; e-mail: prof.baturin@gmail.com (SPIN: 4015-4401; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6892-3552>)

Vladimir A. Baturin, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology with an Additional Professional Education Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Stavropol State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (8652) 71-34-66; e-mail: prof.baturin@gmail.com (SPIN: 4015-4401; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6892-3552>)

Участие авторов

Малыхин Ф.Т. — сбор материала и написание рукописи

Батурич В.А. — сбор материала и написание рукописи

Оба автора внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Malykhin F.T. — collecting material and writing the text

Baturin V.A. — collecting material and writing the text

Both authors made a significant contribution to the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Клеточный метаболизм и дисфункция митохондрий при хронической обструктивной болезни легких

В.А.Невзорова¹, Т.А.Бродская¹, Н.Г.Плехова¹, Л.Г.Присеко¹ ✉, А.А.Евстифеева², А.Э.Багирова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 690002, Россия, Владивосток, пр-т Острякова, 2

² Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Владивостокская клиническая больница № 1»: 690078, Россия, Приморский край, Владивосток, ул. Садовая, 22

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в силу многообразия и системности проявлений рассматривается в качестве типичной модели ускоренного старения. К ведущему фактору тканевого ремоделирования при ХОБЛ относятся изменение клеточного метаболизма или его перепрограммирование в ответ на воздействие таких внешних факторов, как продукты сгорания табака, биотопливо, вирусы и др. Среди многообразия механизмов тканевого и клеточного перепрограммирования при ХОБЛ доминирующую позицию занимают вопросы митохондриальной биологии. Являясь парасимбиотическими органеллами, митохондрии имеют сложную систему взаимодействия с клетками целостного организма и участвуют в процессах как биогенеза, или образования новых органелл, так и митофагии, или удаления клеткой-хозяином дефектных митохондрий. При ХОБЛ происходит дизрегуляция обоих этих механизмов. **Целью** обзора явилось объединение накопленного научно-исследовательского опыта в области изучения клеточного метаболизма и роли митохондрий для углубленного фенотипирования ХОБЛ в зависимости от вариантов метаболического перепрограммирования и создания новых терапевтических возможностей для их коррекции. **Заключение.** Митохондрии являются ключевыми регуляторами метаболизма, окислительно-восстановительного гомеостаза, выживания и пролиферации клеток. Указанные процессы, контролируемые разнообразными путями внутри- и межклеточного сигналинга, демонстрируют дисбаланс при ХОБЛ на уровне различных тканевых дифферензов: альвеолоцитов, эпителиальных клеток легочной ткани, гладких миоцитов дыхательных путей, альвеолярных макрофагов, поперечно-полосатой мускулатуры, мезенхимальных стромальных клеток, прогениторных клеток и пр. Результаты, полученные при изучении метаболома и митохондриальной функции, формируют идеи для поиска новых терапевтических возможностей в терапии ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, митохондрии, митохондриальная дисфункция, клеточный метаболизм, метаболом перепрограммирования.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Невзорова В.А. и соавт., 2022

Для цитирования: Невзорова В.А., Бродская Т.А., Плехова Н.Г., Присеко Л.Г., Евстифеева А.А., Багирова А.Э. Клеточный метаболизм и дисфункция митохондрий при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 84–91. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3108

Cellular metabolism and mitochondrial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease

Vera A. Nevzorova¹, Tat'yana A. Brodskaya¹, Natal'ya G. Plekhova¹, Lyudmila G. Priseko¹ ✉, Anastasiya A. Evstifeeva², Aynura E. Bagirova²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pacific State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: pr. Ostryakova 2, Vladivostok, 690002, Russia

² Regional State Budgetary Healthcare Institution “Vladivostok Clinical Hospital No.1”: ul. Sadovaya 22, Vladivostok, 690078, Russia

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is considered a typical model of accelerated aging due to the variability and systemic nature of its manifestations. The leading factor in tissue remodeling in COPD is a change or reprogramming of the cellular metabolism in response to external factors such as tobacco combustion products, biofuels, viruses, etc. Mitochondrial biology dominates the spectrum of mechanisms of tissue and cellular reprogramming in COPD. Being parasymbiotic organelles, mitochondria have a complex system of interaction with other cells of the human body and participate in both biogenesis, or formation of new organelles, and mitophagy, or elimination of defective mitochondria by the host cell. Both of these mechanisms are dysregulated in COPD. **The aim** of this work is to combine the accumulated research experience in the field of cellular metabolism and the role of mitochondria for in-depth COPD phenotyping depending on the metabolic reprogramming variants and for development of new therapeutic possibilities to correct the reprogramming. **Conclusion.** Mitochondria are key regulators of metabolism, redox homeostasis, cell survival and proliferation. These processes are controlled by various intra- and intercellular signaling pathways and reflect the COPD-associated imbalance at the level of various tissue lineages: alveolocytes, epithelial cells of the lung tissue, smooth myocytes of the respiratory tract, alveolar macrophages, striated muscle cells, mesenchymal stromal cells, progenitor cells, etc. The studies of metabolome and mitochondrial function pointed out where to look for new therapeutic options for COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, mitochondria, mitochondrial dysfunction, cell metabolism, reprogramming metabolome.

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

Funding. The study was not sponsored.

© Nevzorova V.A. et al., 2022

For citation: Nevzorova V.A., Brodskaya T.A., Plekhova N.G., Priseko L.G., Evstifeeva A.A., Bagirova A.E. Cellular metabolism and mitochondrial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (1): 84–91 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3108

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) проявляется множественными морфологическими и функциональными нарушениями, которые включают в себя не только специфические паттерны поражения органов дыхания, но и многочисленные системные проявления [1, 2], что заставляет рассматривать это заболевание в качестве типичной модели ускоренного старения [3]. Основным фактором тканевого ремоделирования при ХОБЛ в последние 5 лет считается изменение клеточного метаболизма или его перепрограммирование [4]. Изменение метаболизма клеток в ответ на воздействие таких внешних факторов, как продукты сгорания табачного дыма, биотопливо, вирусы и т. п., определяется их принадлежностью к тому или иному тканевому дифферону, включая не только респираторную или иммунную системы, но и их прогениторные клетки. Тем не менее при общих факторах хронических неинфекционных заболеваний специфически изменяются клеточный метаболизм на различных уровнях его реализации, а также формируются клинико-морфологические паттерны, типичные для ХОБЛ, идиопатического легочного фиброза, сердечно-сосудистой или онкологической патологии и др.

Изучение метаболома с использованием современных технологий позволило выделить термин «метаботип», на формирование которого влияют геном, микробиом и сумма вариантов всех внешних воздействий вместе с меняющимся фенотипом пациента. Метаботипы при ХОБЛ особенно подвержены инверсиям и более вариабельны у женщин по сравнению с таковыми у мужчин [5].

К механизмам ускоренного старения относятся эпигенетические и генетические процессы в виде укорочения теломера, нарушения стабильности белков, изменения межклеточных и внутриклеточных взаимодействий, увеличения пула стареющих и уменьшения количества стволовых клеток, дисфункции митохондрий [6]. Интерес к последней значительно возрос в последние 5 лет в силу доминирования процессов, относящихся к вопросам митохондриальной биологии [7], практически на всех этапах перепрограммирования клеточного метаболизма.

Согласно оригинальной симбиотической теории русского биолога К. С. Мережковского [8], поддержанной в 1967 г. американским исследователем L. Sagan [9], именно митохондриям, когда-то представлявшим собой свободно существующие прокариоты, принадлежит ведущая роль в формировании эукариот после симбиотического поглощения их простейшими.

Согласно современным данным, митохондрии являются парасимбиотическими органеллами, которые имеют собственные ДНК, метаболом, транскриптом и протеом, но для репликации, формирования промежуточных продуктов энергии и белков нуждаются в наличии клетки в качестве «организма-хозяина». Являясь энергетической станцией для клетки-хозяина, митохондрии максимально используют продукты окисления жирных кислот (ЖК) в непрерывной цепи энергетического метаболизма с включением конечных продуктов распада глюкозы, аминокислот для

синтеза молекул аденозинтрифосфата (АТФ) вследствие движения электронов по электрон-транспортной цепи [10]. Митохондрии образуют взаимосвязанную внутриклеточную сеть, которая обладает высокой пластичностью и способностью изменять размеры и положение в зависимости от процессов внутри- и межклеточного сигналинга и доступности субстрата для синтеза энергии от клетки-хозяина [11]. Их жизненный цикл для обеспечения эффективного взаимодействия с клеткой-хозяином включает процессы биогенеза или образования новых органелл в результате деления и / или слияния митохондрий вследствие ядерного или митохондриального кодирования [12].

С другой стороны, в поддержании здорового пула митохондрий велико значение митофагии, или удаления клеткой-хозяином дефектных митохондрий с помощью инкапсуляции в аутофагосомы и деградации в лизосомах [13]. В неблагоприятных условиях при воздействии стрессогенных внешних и / или внутренних факторов митохондрии играют ведущую роль в инициации программируемой клеточной гибели [14] путем апоптоза, некроза / некроптоза и пироптоза. При ХОБЛ наблюдается рост в легочной ткани количества слившихся или увеличенных в результате отека клеток митохондрий, прежде всего из-за ослабления митофагии и нарушения состояния оси PTEN PINK-1 (*phosphatase and tensin homologue – inducible putative kinase-1*, фосфатаза и гомолог тензина – индуцируемая предполагаемая киназа-1) / *Parkin* [15]. Экспериментальные исследования убедительно показывают роль сигнального пути PINK-1 / *Parkin*, скомпрометированного воздействием табачного дыма, в процессах аутофагии митохондрий. Это доказано в экспериментальной модели на мышах, нокаутированных по PINK-1 [13], которые имели защиту от индуцированной табачным дымом эмфиземы при отсутствии митохондриальной дисфункции. При этом у курящих пациентов с ХОБЛ выявлено изменение морфологии митохондрий с увеличением их размеров и наличием фрагментаций, ветвлений и потерей крист [16].

Митохондрии являются ключевыми регуляторами метаболизма, окислительно-восстановительного гомеостаза, выживания и пролиферации клеток. Наиболее известные процессы, относящиеся к митохондриальной дисфункции, – снижение окислительного фосфорилирования, увеличение синтеза митохондриальных реактивных форм кислорода (мРФК), накопление продуктов гликолиза и катаболизма глутамината [17]. Промежуточные продукты гликолиза участвуют в синтезе аминокислот и ЖК, используя пентозофосфатный путь в воспроизводстве восстановленного никотинамидадениндинифосфата, необходимого для окислительно-восстановительного гомеостаза, а также продукции рибозо-5-фосфата для синтеза нуклеотидов. Азот и глутамат, образующиеся в результате катаболизма глутамината, необходимы для синтеза нуклеотидов, аминокислот и глутатиона [18]. Усиленный синтез указанных макромолекул и поддержание клеточного окислительно-восстановительного баланса способствуют избыточному росту и выживанию клеток.

В частности, на модели *in vitro* продемонстрировано, что гладкие миоциты дыхательных путей (ГМДП) при ХОБЛ приобретают гиперпролиферативный фенотип. Интактные и стимулированные трансформирующим фактором роста- β (*transforming growth factor beta* – TGF- β) и эмбриональной телячьей сывороткой ГМДП у больных ХОБЛ имеют более высокий уровень глутамина, продуктов гликолиза (лактата и аланина) и свободных ЖК по сравнению с таковыми у здоровых людей (некурящих или курильщиков) [19]. При этом в ГМДП у пациентов с ХОБЛ отмечено низкое содержание молекул АТФ как в присутствии, так и в отсутствие митогенной стимуляции TGF- β эмбриональной телячьей сывороткой, что может быть связано с нарушением митохондриального дыхания в результате снижения экспрессии мРНК ключевого фактора митохондриального дыхания – коактиватора-1 α пероксисом пролиферирующего активационного рецептора- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α* – PGC-1 α) [17].

Гиперпролиферативный тип ГМДП в результате перепрограммирования клеточного метаболизма – ведущий фактор ремоделирования мелких воздухоносных путей и маркер ХОБЛ наряду с процессами воспаления и деструкции легочной ткани. В процессах избыточной пролиферации клеток ГМДП, вызванных воздействием экстракта сигаретного дыма, значима роль нарушения процессов деления / слияния митохондрий [20, 21]. Важным нюансом в опытах с ГМДП у пациентов с ХОБЛ *in vitro* является выявленная стабильность восстановительного потенциала в результате активного синтеза глутатиона и низкого содержания мРФК. Полученные данные вступают в явное противоречие с таковыми других исследований, по результатам которых указывается на высокую активность окисления и недостаточность антиоксидантной защиты при ХОБЛ [22] и еще раз подчеркивается необходимость взвешенного подхода к трансляции результатов, полученных в экспериментальных и клинических условиях.

Особенностью митохондриальной ДНК (мтДНК) является высокая чувствительность к окислительному повреждению с образованием специфического молекулярного паттерна, связанного с повреждением DAMP (*damage-associated molecular pattern*), вторичного мессенджера в индукции воспалительного каскада [23]. Высвобождение мтДНК в цитозоль вызывает активацию формирования инфламмосомы NLRP-3 (*nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor pyrin domain-containing-3*), отвечающей за активацию воспалительного ответа и секрецию интерлейкина (IL)-1 β , уровень которого возрастает при ХОБЛ [24]. Также мтДНК активирует синтез ДНК цитозольной циклической гуанозин-аденозинмонофосфатсинтазы, которая при ХОБЛ, в свою очередь, приводит к активации врожденного иммунитета и повышенной секреции интерферонов [25].

Прочие вторичные внутриклеточные митохондриальные мессенджеры (N-формилпептиды, АТФ, митохондриальный фактор транскрипции, митохондриальный специфический фосфолипид кардиоли-

пин, мРФК) реализуют процессы внутриклеточного сигналинга для адаптации и выживания клетки в целом. Симбиотическая связь митохондриальных мессенджеров с ядерным геномом необходима как для стабилизации клетки, так и для формирования воспалительного либо антиоксидантного ответа. Так, поврежденные митохондрии выделяют мРФК, усугубляющие их деформацию и ускоренное старение клетки, нарастающие по принципу обратной связи по мере увеличения числа измененных митохондрий [26, 27] и инициирующие формирование инфламмосомы через DAMP [28].

Сигаретный дым активирует окислительный стресс и может влиять на структуру и функции митохондрий за счет торможения процессов митофагии вследствие дисбаланса в системе PINK-1 / *Parkin* и белка p62, инициатором которого может стать убиквитин лигаза, ассоциированная с табакокурением. Дым запускает в результате стресс-индуцированного вовлечения эндоплазматического ретикулаума, активации фактора транскрипции-4 и опосредованной индукции гомологичного белка [23].

В ряде исследований описано вовлечение митохондрий в инициацию воспаления при ХОБЛ через активацию оси «фламмосома-каспаза-1-IL-1- β / IL-18 *flammasome-caspase-1*» [29], а также ранее не рассматривавшийся путь передачи сигналов NLRX1 / MAVS. NLRX1 – NOD-подобный рецептор, участвующий в реализации врожденного иммунного ответа при купировании воспалительного процесса. По данным экспериментальных исследований показано, что экспрессия NLRX1 подавляется при моделировании ХОБЛ у мышей с использованием табачного дыма и в легких у пациентов с ХОБЛ. Вероятно, NLRX1 ингибирует индуцированное табакокурением воспаление легких, регулируя состояние MAVS (белка митохондриальной передачи сигналов естественного иммунитета) [23, 29–32]. Кроме того, при экспериментальном моделировании ХОБЛ с использованием длительной экспозиции табачного дыма доказан вклад избыточного содержания митохондриального железа в усиление поражения дыхательных путей [33].

При ХОБЛ происходит накопление пула стареющих клеток дыхательных путей: эпителия, фибробластов, эндотелия и альвеолоцитов 2-го типа [34]. Маркер фенотипа старения – метаболически активный секреторный тип клеток с увеличением синтеза провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α (*tumor necrosis factor- α* – TNF- α), IL-1, IL-6, хемокинов (CXCL1, CXCL8, CCL2), матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов и факторов роста (TGF- β ; белок-связывающий инсулиноподобный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов).

Перепрограммирование клеточного метаболизма, связанное с дисфункцией митохондрий, прослеживается в большинстве патофизиологических механизмов клеточного старения при ХОБЛ. В результате накопления мРФК происходит повреждение теломер и ускорение их укорочения [35, 36]. С другой стороны, укорочение теломер усиливает процессы дисфункции митохондрий через сигнальные пути,

связанные с активацией белка p53 и мишени к рапамицину у млекопитающих (*mammalian target of rapamycin* – mTOR). Активированная передача сигналов p53 и mTOR ингибирует PGC-1 α – ключевой регулятор функции митохондрий, сниженный при ХОБЛ [22, 37]. Таким образом, повреждение митохондрий может иметь решающее значение в изменении клеточного метаболизма при ХОБЛ [7].

С другой стороны, митогормезис, или умеренное повреждение митохондрий, – это процесс, посредством которого запуск митохондриального стресса может привести к устойчивым адаптациям для защиты митохондрий и клеток от воздействия стрессорных факторов, что способствует продлению жизни [38]. Инверсия митохондриального биогенеза – следствие нарушения процессов митофагии при ХОБЛ, которая, в свою очередь, связана с ингибированием синтеза PGC-1 α , регулируемого активностью сиртуина-1 [39]. Белки семейства сиртуинов (*sirtuins*, *silent information regulator proteins* – SIRT) разнообразно представлены в ядре, цитоплазме, митохондриях для улучшения процессов деацетилирования негистоновых белков. Известны разные пулы этих белков, отличающиеся преимущественной локализацией, функцией и экспрессией в разных тканях (SIRT1–7) [40]. В легких у пациентов с ХОБЛ снижена экспрессия SIRT6, а сверхэкспрессия этого белка ингибирует вызванное курением старение эпителиальных клеток бронхов [41]. Экспрессию SIRT6 контролирует ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), который вырабатывается воспалительными клетками тканей и влияет на их миграцию и активность. Исследования показывают повышение уровня PAI-1 у пациентов с ХОБЛ, обусловленной активацией ядерного фактора κ B (NF- κ B) в результате окислительного стресса [42].

Ослабление процессов митофагии при ХОБЛ характерно для старения эпителиальных клеток мелких дыхательных путей и фибробластов [43]. Доказана роль окислительного стресса в развитии секреторного воспалительного фенотипа этих клеток. В результате происходит высвобождение мтДНК во внеклеточные везикулы, абсорбируемые интактными эпителиальными клетками с последующей секрецией IL-6 [44]. В моче у пациентов с ХОБЛ обнаружено повышенное содержание мтДНК, уровень которого напрямую связан с маркерами тяжести заболевания [45].

Среди системных проявлений ХОБЛ особое место занимает дисфункция скелетной мускулатуры, которая проявляется на ранних стадиях и значительно ухудшает качество жизни и прогноз у ряда пациентов и может напрямую зависеть от митохондриального биогенеза [46]. Наиболее значимыми факторами потери мышечной массы и функции скелетной мускулатуры у пациентов с ХОБЛ признаются снижение числа и плотности митохондрий с утратой полноценной окислительной способности и накоплением мРФК [47, 48]. Отмечена связь между слабостью поперечнополосатой мускулатуры у больных ХОБЛ и снижением активности PGC-1 α [49].

Клетками, также зависящими от митохондриальной дисфункции при ХОБЛ, являются и альвеолярные

макрофаги (AM), которые демонстрируют изменения как своего фенотипа, так и способности к полноценному фагоцитозу [50]. В условиях моделирования ХОБЛ, инициированной интраназальным воздействием сигаретного дыма, AM секретируют более высокие уровни TNF- α и IL-1 β и имеют на своей поверхности более выраженную экспрессию MARCO (*macrophage receptor with collagenous structure*), или скавенджер-рецептора воспалительных подтипов макрофагов. На ранних сроках моделирования в макрофагах наблюдается снижение скорости гликолиза, но через 8 нед. происходит увеличение как гликолиза, так и окислительного фосфорилирования. При стимуляции глюкозой для торможения гликолиза уменьшалось содержание маркеров активности воспаления и количество воспалительных клеток в бронхоальвеолярной лаважной жидкости. Указанные изменения подтверждают роль метаболического перепрограммирования AM при воспалении, инициированном сигаретным дымом. Кроме того, при моделировании ХОБЛ в CD11B⁺ AM наблюдается увеличение массы митохондрий, что указывает либо на потенциальное присутствие дефектной митофагии, либо на процессы избыточной митофузии или слияния митохондрий [51].

По данным ряда исследований показано, что при митохондриальной передаче сигналов контролируется дифференцировка рецепторов CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток и образование Т-клеток памяти, относящихся к приобретенному иммунитету [52]. На правильное функционирование AM, эпителиальных или других клеток могут влиять мезенхимальные стромальные клетки (МСК), переносящие свои митохондрии через туннельные нанотрубки или внеклеточные везикулы [53]. Митохондрии, полученные из МСК, способны усиливать фагоцитарную активность AM *in vivo*. Ингибирование образования туннельных нанотрубок аннулирует эффекты МСК на фагоцитоз AM *in vitro* и их антимикробные эффекты *in vivo*. Однако подавление образования туннельных нанотрубок в МСК не полностью блокирует митохондриальный перенос, что предполагает дополнительный его механизм через внеклеточные везикулы [54].

Выдвинута гипотеза о том, что митогормезис может протекать в AM млекопитающих и способствовать развитию толерантности к липополисахаридам – одной из форм приобретенного иммунитета. Метаболическое перепрограммирование AM в виде сдвига от производства АТФ через митохондриальную электрон-транспортную цепь к анаэробному дыханию посредством гликолиза – важная составляющая формирования их провоспалительного фенотипа [55]. При исследовании AM, полученных из бронхоальвеолярной лаважной жидкости, выявлены изменения в состоянии митохондриальных генов и иммунометаболическом поведении этих клеток у курильщиков и лиц с ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ по сравнению с курильщиками зарегистрирован более низкий уровень митохондриального дыхания и дефектный компенсаторный гликолиз в AM, которые коррелировали с более низкими прогнозируемыми показателями объема форсированного выдоха

за 1-ю секунду [56]. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что дисфункциональная иммунорезистентная активность АМ может нарушать нормальные реакции на внедрение респираторных патогенов и способствовать развитию бактериальной резистентности и снижению функции легких при ХОБЛ. Кроме того, итоги исследования дополняют представление о патофизиологии, составляющей основу прогрессирования падения скорости воздушного потока у курильщиков [56].

Результаты, полученные при изучении метаболизма и митохондриальной функции, создают подходы для углубленного фенотипирования ХОБЛ в зависимости от вариантов метаболического перепрограммирования и создания новых терапевтических возможностей для их коррекции. Побочные продукты окислительного фосфорилирования мРФК для предупреждения их повреждающего действия удаляются антиоксидантами, такими как сероводород (H_2S) [26, 27].

H_2S — это эндогенный митохондриальный специфический антиоксидант, который одновременно защищает митохондрии и обладает противовоспалительным действием [57]. Существуют доказательства снижения эндогенного уровня H_2S как у пациентов с ХОБЛ, так и при моделировании ХОБЛ у мышей, что позволяет предположить вклад дефицита H_2S в патологию заболевания [58, 59]. Разрабатываемые новые доноры H_2S , такие как AP39 и RT-O, снижают количество мРФК при воздействии сигаретного дыма *in vitro* в модели эпителиальной культуры альвеолоцитов 1-го типа. На модели *in vivo* у мышей, подвергнутых интраназальному табакокурению, показано уменьшение количества воспалительных клеток в легких и уровня маркеров фиброза. Лечение мышей антиоксидантами, такими как митохондриально направленный пептид SS-31 и таконат, активирующий Nrf2, вызывает защитные эффекты, связанные со снижением уровня мРФК [58–61]. Таким образом, поглотители мРФК, включая митохондриально направленные антиоксиданты (mitoQ, SkQ1 и mitoTempo), по данным ряда исследований рассматриваются в качестве перспективных потенциальных мишеней в комплексной терапии ХОБЛ для уменьшения темпов прогрессирования заболевания [17, 62].

Согласно литературным данным, применение большинства перечисленных соединений при различных заболеваниях легких активно изучается при идиопатическом легочном фиброзе, раке легких, бронхиальной астме, туберкулезе, первичной легочной гипертензии, остром респираторном дистресс-синдроме, муковисцидозе и ХОБЛ [7].

Как отмечается в научном обзоре S.M. Cloonan *et al.*, в случае ХОБЛ представляется интересным использование веществ, способных воздействовать на функцию митохондрий и сдерживать процессы клеточного старения. Однако с учетом предварительных данных и отсутствия точных результатов исследований эффектов воздействия указанных соединений на митохондрии различных тканевых и клеточных популяций, дальнейшее их изучение должно быть сдержанным и осторожным.

Для агентов с доказанным антиоксидантным эффектом, таких как SkQ1, рапамицин, деферипрон, не определены точные клетки-мишени, однако имеются доказательства присутствия митохондриально-связанных мишеней в клетках [7]. Ряд соединений, в частности, ресвератрол и рапамицин, имеют общие молекулярные механизмы действия, связанные с активацией SIRT-1 и одновременным ингибированием комплекса mTORC1, что способствует клеточному выживанию за счет поддержания митохондриального баланса и замедления каскадных процессов окислительного стресса [34].

На конференции Европейского респираторного общества (2020) при обсуждении вопросов легочного метаболизма современное представление о соотношении метаболических и генетических изменений в развитии заболеваний профессором иммунологии и биохимии Тринити Колледж (Дублин, Ирландия) Люком Энтоном Джоном О'Нилом сформулировано следующим образом: «Метаболизм является движущей силой болезни, а гены — пассажирами метаболизма» [63].

Увеличение числа случаев хронических неинфекционных заболеваний, среди которых особое место занимает ХОБЛ, происходит не из-за генетической изменчивости, а в силу резкого изменения факторов окружающей среды, включая образ жизни, — пищевые привычки и поведение. Метаболизм реагирует на эти изменения, в свою очередь, стимулируя изменения в экспрессии генов с индукцией дисбаланса в состоянии здоровья либо самого заболевания [64].

Заключение

Особое место в формировании пластичного альянса метаболизма и клеточного перепрограммирования занимают митохондрии — уникальные парасимбиотические органеллы. По данным настоящего обзора проведенных исследований представлены развивающиеся концепции, которые открывают новые возможности для лучшего понимания патогенеза ХОБЛ и новые терапевтические цели в будущем.

Литература / References

1. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Васильева М.С., Лавренко В.В. Нейроопосредованные и эндотелийзависимые механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (3): 116–124. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000347. / Brodskaya T.A., Nevzorova V.A., Vasileva M.S., Lavrenyuk V.V. [Endothelium-related and neuro-mediated mechanisms of emphysema development in chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020; 92 (3): 116–124. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000347 (in Russian).
2. Nevzorova V., Brodskaya T., Gilifanov E. Smoking and COPD: Endothelium-related and neuro-mediated emphysema mechanisms. In: Herrera Garcia J.C., ed. Respiratory disease update. London: IntechOpen; 2020. DOI: 10.5772/intechopen.85927.
3. MacNee W., Rabinovich R.A., Choudhury G. Ageing and the border between health and disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (5): 1332–1352. DOI: 10.1183/09031936.00134014.
4. Hiemstra P.S., van der Does A.M. Reprogramming of cellular metabolism: driver for airway remodelling in COPD? *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (5): 1702197. DOI: 10.1183/13993003.02197-2017.

5. Naz S., Kolmert J., Yang M. et al. Metabolomics analysis identifies sex-associated metabolotypes of oxidative stress and the autotaxin-lysoPA axis in COPD. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (6): 1602322. DOI: 10.1183/13993003.02322-2016.
6. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of ageing. *Cell.* 2013; 153 (6): 1194–1217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
7. Cloonan S.M., Kim K., Esteves P. et al. Mitochondrial dysfunction in lung ageing and disease. *Eur. Respir. Rev.* 2020; 29 (157): 200165. DOI: 10.1183/16000617.0165-2020.
8. Мережковский К.С. Теория двух плазм как основа симбиогенеза, нового учения о происхождении организмов. Казань: Типография Императорского университета; 1909. Доступно на: <https://elib.rgo.ru/handle/123456789/231019> / Merezhkovskiy K.S. [The Theory of Two Plasmas as the Basis of Symbiogenesis, a New Study or the Origins of Organisms]. Kazan: Tipografiya Imperatorskogo universiteta; 1909. Available at: <https://elib.rgo.ru/handle/123456789/231019> (in Russian).
9. Sagan L. On the origin of mitosing cells. *J. Theor. Biol.* 1967; 14 (3): 255–274. DOI: 10.1016/0022-5193(67)90079-3.
10. Mishra P., Carelli V., Manfredi G., Chan D.C. Proteolytic cleavage of Opa1 stimulates mitochondrial inner membrane fusion and couples fusion to oxidative phosphorylation. *Cell Metab.* 2014; 19 (4): 630–641. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.03.011.
11. Toyama E.Q., Herzig S., Courchet J. et al. Metabolism. AMP-activated protein kinase mediates mitochondrial fission in response to energy stress. *Science.* 2016; 351 (6270): 275–281. DOI: 10.1126/science.aab4138.
12. Mishra P., Chan D.C. Mitochondrial dynamics and inheritance during cell division, development and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2014; 15 (10): 634–646. DOI: 10.1038/nrm3877.
13. Mizumura K., Cloonan S.M., Nakahira K. et al. Mitophagy-dependent necroptosis contributes to the pathogenesis of COPD. *J. Clin. Invest.* 2014; 124 (9): 3987–4003. DOI: 10.1172/JCI74985.
14. Kovarova M., Heskler P.R., Jania L. et al. NLRP1-dependent pyroptosis leads to acute lung injury and morbidity in mice. *J. Immunol.* 2012; 189 (4): 2006–2016. DOI: 10.4049/jimmunol.1201065.
15. Cloonan S.M., Choi A.M. Mitochondria in lung disease. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (3): 809–820. DOI: 10.1172/JCI81113.
16. Hoffmann R.F., Zarrintan S., Brandenburg S.M. et al. Prolonged cigarette smoke exposure alters mitochondrial structure and function in airway epithelial cells. *Respir. Res.* 2013; 14 (1): 97. DOI: 10.1186/1465-9921-14-97.
17. Wiegman C.H., Michaeloudes C., Haji G. et al. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (3): 769–780. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.046.
18. Tennant D.A., Durán R.V., Gottlieb E. Targeting metabolic transformation for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2010; 10 (4): 267–277. DOI: 10.1038/nrc2817.
19. Michaeloudes C., Kuo C.H., Haji G. et al. Metabolic re-patterning in COPD airway smooth muscle cells. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (5): 1700202. DOI: 10.1183/13993003.00202-2017.
20. Aravamudan B., Kiel A., Freeman M. et al. Cigarette smoke-induced mitochondrial fragmentation and dysfunction in human airway smooth muscle. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2014; 306 (9): L840–854. DOI: 10.1152/ajplung.00155.2013.
21. Aravamudan B., Thompson M., Sieck G.C. et al. Functional effects of cigarette smoke-induced changes in airway smooth muscle mitochondrial morphology. *J. Cell. Physiol.* 2017; 232 (5): 1053–1068. DOI: 10.1002/jcp.25508.
22. Kirkham P.A., Barnes P.J. Oxidative stress in COPD. *Chest.* 2013; 144 (1): 266–273. DOI: 10.1378/chest.12-2664.
23. Bernstein L.H. The role of mitochondrial imbalance in pulmonary diseases. *EC Pulmonol. Respir. Med.* 2019; 8 (4): 336–344. Available at: <https://eiconline.com/ecprm/pdf/ECPRM-08-00362.pdf>
24. Wu G., Zhu Q., Zeng J. et al. Extracellular mitochondrial DNA promote NLRP3 inflammasome activation and induce acute lung injury through TLR9 and NF- κ B. *J. Thorac. Dis.* 2019; 11 (11): 4816–4828. DOI: 10.21037/jtd.2019.10.26.
25. West A.P., Khoury-Hanold W., Staron M. et al. Mitochondrial DNA stress primes the antiviral innate immune response. *Nature.* 2015; 520 (7548): 553–557. DOI: 10.1038/nature14156.
26. Robb E.L., Hall A.R., Prime T.A. et al. Control of mitochondrial superoxide production by reverse electron transport at complex I. *J. Biol. Chem.* 2018; 293 (25): 9869–9879. DOI: 10.1074/jbc.RA118.003647.
27. Brand M.D. Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling. *Free Radic Biol. Med.* 2016; 100: 14–31. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.001.
28. Ryter S.W., Rosas I.O., Owen C.A. et al. Mitochondrial dysfunction as a pathogenic mediator of chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15 (Suppl. 4): S266–272. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201808-585MG.
29. Xu F., Wen Z., Shi X., Fan J. Inflammasome in the pathogenesis of pulmonary diseases. *Exp. Suppl.* 2018; 108: 111–151. DOI: 10.1007/978-3-319-89390-7_6.
30. Kang M.J., Shadel G.S. A mitochondrial perspective of chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis. *Tuberc. Respir. Dis.* 2016; 79 (4): 207–213. DOI: 10.4046/trd.2016.79.4.207.
31. Kang M.J., Yoon C.M., Kim B.H. et al. Suppression of NLRX1 in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 2015; 125 (6): 2458–2462. DOI: 10.1172/JCI71747.
32. Yoon C.M., Nam M., Oh Y.M. et al. Mitochondrial regulation of inflammasome activation in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Innate Immun.* 2016; 8 (2): 121–128. DOI: 10.1159/000441299.
33. Cloonan S.M., Glass K., Laicho-Contreras M.E. et al. Mitochondrial iron chelation ameliorates cigarette smoke-induced bronchitis and emphysema in mice. *Nat. Med.* 2016; 22 (2): 163–174. DOI: 10.1038/nm.4021.
34. Barnes P.J., Baker J., Donnelly L.E. Cellular senescence as a mechanism and target in chronic lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (5): 556–564. DOI: 10.1164/rccm.201810-1975TR.
35. Zhu Y., Liu X., Ding X. et al. Telomere and its role in the aging pathways: telomere shortening, cell senescence and mitochondria dysfunction. *Biogerontology.* 2019; 20 (1): 1–16. DOI: 10.1007/s10522-018-9769-1.
36. van der Rijt S., Molenaars M., McIntyre R.L. et al. Integrating the hallmarks of aging throughout the tree of life: a focus on mitochondrial dysfunction. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8: 594416. DOI: 10.3389/fcell.2020.594416.
37. Subramaniam K., Kumar H., Tawhai M.H. Evidence for age-dependent air-space enlargement contributing to loss of lung tissue elastic recoil pressure and increased shear modulus in older age. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2017; 123 (1): 79–87. DOI: 10.1152/jap-physiol.00208.2016.
38. Sahin E., DePinho R.A. Axis of ageing: telomeres, p53 and mitochondria. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2012; 13 (6): 397–404. DOI: 10.1038/nrm3352.
39. Mercado N., Colley T., Baker J.R. et al. Bicaudal D1 impairs autophagosome maturation in chronic obstructive pulmonary disease. *FASEB Bioadv.* 2019; 1 (11): 688–705. DOI: 10.1096/fba.2018-00055.
40. Kelly G. A review of the sirtuin system, its clinical implications, and the potential role of dietary activators like resveratrol: part I. *Altern. Med. Rev.* 2010; 15 (3): 245–263. Available at: <https://altmedrev.com/blog/resource/a-review-of-the-sirtuin-system-its-clinical-implications-and-the-potential-role-of-dietary-activators-like-resveratrol-part-1/>
41. Takasaka N., Araya J., Hara H. et al. Autophagy induction by SIRT6 through attenuation of insulin-like growth factor signaling is involved in the regulation of human bronchial epithelial cell senescence. *J. Immunol.* 2014; 192 (3): 958–968. DOI: 10.4049/jimmunol.1302341.
42. To M., Takagi D., Akashi K. et al. Sputum plasminogen activator inhibitor-1 elevation by oxidative stress-dependent nuclear factor-kappaB activation in COPD. *Chest.* 2013; 144 (2): 515–521. DOI: 10.1378/chest.12-2381.
43. Ahmad T., Sundar I.K., Lerner C.A. et al. Impaired mitophagy leads to cigarette smoke stress-induced cellular senescence: implications for chronic obstructive pulmonary disease. *FASEB J.* 2015; 29 (7): 2912–2929. DOI: 10.1096/fj.14-268276.
44. Szczesny B., Marcatti M., Ahmad A. et al. Mitochondrial DNA damage and subsequent activation of Z-DNA binding protein 1 links oxidative stress to inflammation in epithelial cells. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 914. DOI: 10.1038/s41598-018-19216-1.
45. Zhang W.Z., Rice M.C., Hoffman K.L. et al. Association of urine mitochondrial DNA with clinical measures of COPD in the SPIROMICS cohort. *JCI Insight.* 2020; 5 (3): e133984. DOI: 10.1172/jci.insight.133984.

46. Lazaar A.L., Greenhaff P.L. Impaired muscle mitochondrial density and/or function: a COPD-specific mitochondriopathy or simply deconditioning? *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (5): 1070–1071. DOI: 10.1183/09031936.00051012.
47. Meyer A., Zoll J., Charles A.L. et al. Skeletal muscle mitochondrial dysfunction during chronic obstructive pulmonary disease: central actor and therapeutic target. *Exp. Physiol.* 2013; 98 (6): 1063–1078. DOI: 10.1113/expphysiol.2012.069468.
48. Taivassalo T., Hussain S.N. Contribution of the mitochondria to locomotor muscle dysfunction in patients with COPD. *Chest.* 2016; 149 (5): 1302–1312. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.021.
49. Dillon L.M., Rebelo A.P., Moraes C.T. The role of PGC-1 coactivators in aging skeletal muscle and heart. *IUBMB Life.* 2012; 64 (3): 231–241. DOI: 10.1002/iub.608.
50. Belchamber K.B.R., Singh R., Batista C.M. et al. Defective bacterial phagocytosis is associated with dysfunctional mitochondria in COPD macrophages. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (4): 1802244. DOI: 10.1183/13993003.02244-2018.
51. Ubags N.D., Baker J., Boots A. et al. ERS International Congress, Madrid, 2019: highlights from the Basic and Translational Science Assembly. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (1): 00350-2019 DOI: 10.1183/23120541.00350-2019.
52. Weinberg S.E., Sena L.A., Chandel N.S. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. *Immunity.* 2015; 42 (3): 406–417. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.02.002.
53. Sun C., Liu X., Wang B. et al. Endocytosis-mediated mitochondrial transplantation: Transferring normal human astrocytic mitochondria into glioma cells rescues aerobic respiration and enhances radiosensitivity. *Theranostics.* 2019; 9 (12): 3595–3607. DOI: 10.7150/thno.33100.
54. Jackson M.V., Morrison T.J., Doherty D.F., McAuley D.F. Mitochondrial transfer via tunneling nanotubes is an important mechanism by which mesenchymal stem cells enhance macrophage phagocytosis in the in vitro and in vivo models of ARDS. *Stem. Cells.* 2016; 34 (8): 2210–2223. DOI: 10.1002/stem.2372.
55. Van den Bossche J., O'Neill L.A., Menon D. Macrophage immunometabolism: where are we (going)? *Trends Immunol.* 2017; 38 (6): 395–406. DOI: 10.1016/j.it.2017.03.001.
56. O'Beirne S.L., Kikkers S.A., Oromendia C. et al. Alveolar macrophage immunometabolism and lung function impairment in smoking and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (6): 735–739. DOI: 10.1164/rccm.201908-1683LE.
57. Xie Z.Z., Liu Y., Bian J.S. Hydrogen sulfide and cellular redox homeostasis. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016; 2016: 6043038. DOI: 10.1155/2016/6043038.
58. Sun Y., Wang K., Li M.X. et al. Metabolic changes of H₂S in smokers and patients of COPD which might involve in inflammation, oxidative stress and steroid sensitivity. *Sci. Rep.* 2015; 5: 14971. DOI: 10.1038/srep14971.
59. He Y., Liu S., Zhang Z. et al. Imbalance of endogenous hydrogen sulfide and homocysteine in chronic obstructive pulmonary disease combined with cardiovascular disease. *Front. Pharmacol.* 2017; 8: 624. DOI: 10.3389/fphar.2017.00624.
60. Beckett E.L., Stevens R.L., Jarnicki A.G. et al. A new short-term mouse model of chronic obstructive pulmonary disease identifies a role for mast cell tryptase in pathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (3): 752–762. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.11.053.
61. Mills E.L., Ryan D.G., Prag H.A. et al. Itaconate is an anti-inflammatory metabolite that activates Nrf2 via alkylation of KEAP1. *Nature.* 2018; 556 (7699): 113–117. DOI: 10.1038/nature25986.
62. Hara H., Araya J., Ito S. et al. Mitochondrial fragmentation in cigarette smoke-induced bronchial epithelial cell senescence. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2013; 305 (10): L737–746. DOI: 10.1152/ajplung.00146.2013.
63. Ogger P.P., Silva J.D., Aghapour M. et al. Early career members at the ERS lung science conference 2020: metabolic alterations in lung ageing and disease. *Breathe (Sheff.)*. 2020; 16 (3): 200063. DOI: 10.1183/20734735.0063-2020.
64. Michaeloudes C., Bhavsar P.K., Mumby S. et al. Role of metabolic reprogramming in pulmonary innate immunity and its impact on lung diseases. *J. Innate Immun.* 2020; 12 (1): 31–46. DOI: 10.1159/000504344.

Поступила: 02.11.21

Принята к печати: 04.10.22

Received: November 02, 2021

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Невзорова Вера Афанасьевна — д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист по терапии Дальневосточного федерального округа; тел.: (423) 240-23-63; e-mail: nevzorova@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0117-0349>)

Vera A. Nevzorova, Doctor of Medicine, Professor, Director, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pacific State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation, Chief External Therapist, Far Eastern Federal District; tel.: (423) 240-23-63; e-mail: nevzorova@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0117-0349>)

Бродская Татьяна Александровна — д. м. н., профессор Института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (423) 45-26-38; e-mail: brodskaya@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9836-6339>)

Tat'yana A. Brodskaya, Doctor of Medicine, Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pacific State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (423) 45-26-38; e-mail: brodskaya@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9836-6339>)

Плехова Наталья Геннадьевна — д. б. н., заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (423) 240-23-63; e-mail: pl_nat@hotmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8701-7213>)

Natal'ya G. Plekhova, Doctor of Biology, Head of the Central Research Laboratory, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education

“Pacific State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (423) 240-23-63; e-mail: pl_nat@hotmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8701-7213>)

Присеко Людмила Григорьевна — аспирант, ассистент Института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (423) 45-26-38; e-mail: ludmilka.95.95@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3946-2064>)

Lyudmila G. Priseko, Postgraduate student, Assistant, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pacific State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (423) 45-26-38; e-mail: ludmilka.95.95@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3946-2064>)

Евстифеева Анастасия Алексеевна — врач-пульмонолог пульмонологического отделения Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Владивостокская клиническая больница № 1»; тел.: (423) 245-28-36; e-mail: evstifeevaanastasiya@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7231-3001>)

Anastasiya A. Evstifeeva, Pulmonologist, Pulmonology Department, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Vladivostok Clinical Hospital No.1”; tel.: (423) 245-28-36; e-mail: evstifeevaanastasiya@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7231-3001>)

Багирова Айнура Эльчин кызы — врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Владивостокская клиническая больница № 1»; тел.: (423) 245-28-36; e-mail: bagira.nura@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8602-0691>)

Aynura E. Bagirova, Cardiologist, Department of Emergency Cardiology, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Vladivostok Clinical Hospital No.1”; tel.: (423) 245-28-36; e-mail: bagira.nura@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8602-0691>)

Участие авторов

Невзорова В.А. — значительное участие в сборе и анализе библиографического материала, подготовка статьи и ее доработка, утверждение окончательного варианта текста

Бродская Т.А. — значительное участие в сборе и анализе библиографического материала, подготовка статьи и ее доработка, утверждение окончательного варианта текста

Плехова Н.Г. — значительное участие в сборе и анализе библиографического материала, подготовка статьи и ее доработка, утверждение окончательного варианта текста

Присеко Л.Г. — доработка статьи, утверждение окончательного варианта текста

Евстифеева А.А. — доработка статьи, утверждение окончательного варианта текста

Багирова А.Э. — доработка статьи, утверждение окончательного варианта текста

Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи до публикации и несут ответственность за целостность всех ее частей.

Authors Contribution

Nevzorova V.A. — significant participation in the collection and analysis of the literature, preparation and revision of the article, approval of the final text

Brodskaya T.A. — significant participation in the collection and analysis of the literature, preparation and revision of the article, approval of the final text

Plekhova N.G. — significant participation in the collection and analysis of the literature, preparation and revision of the article, approval of the final text

Priseko L.G. — revision of the article, approval of the final text

Evstifeeva A.A. — revision of the article, approval of the final text

Bagirova A.E. — revision of the article, approval of the final text.

All authors have read and approved the final version of the article prior to publication and are responsible for its integrity.

О патогенезе деструктивной пневмонии в период COVID-19: клиническое наблюдение

О.В.Зайцева¹ ✉, Е.М.Толстова¹, Д.В.Хаспеков², Н.В.Ткаченко², Н.А.Шолохова^{1,2}, Х.Ю.Симоновская¹, Т.Ю.Беляева²

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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы»: 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, 1 / 3

Резюме

Актуальность проблемы внебольничных пневмоний в педиатрии объясняется высоким уровнем заболеваемости, риском тяжелого течения и неблагоприятного исхода. В последние годы отмечается увеличение частоты деструктивных форм заболевания. **Целью** работы явился анализ клинического случая течения деструктивной пневмонии (ДП) у ребенка 1 года 2 мес., госпитализированного в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы» (2021), с точки зрения современных данных о патогенезе заболевания. **Заключение.** В условиях пандемии COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*) пульмонологи и детские хирурги столкнулись с нестандартным течением ДП. В последнее время представления о роли системы коагуляции расширились благодаря увеличению числа исследований патофизиологических процессов при вирусных интерстициальных пневмониях, однако появились новые вопросы, касающиеся клинического течения и развития патологического инфекционного процесса.

Ключевые слова: деструктивная пневмония, система гемостаза, COVID-19 у детей, некротизирующая пневмония, коагуляция.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

© Зайцева О.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Зайцева О.В., Толстова Е.М., Хаспеков Д.В., Ткаченко Н.В., Шолохова Н.А., Симоновская Х.Ю., Беляева Т.Ю. О патогенезе деструктивной пневмонии в период COVID-19: клиническое наблюдение. *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 92–101. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-92-101

On the pathogenesis of destructive pneumonia during COVID-19: a clinical case

Olga V. Zaytseva¹ ✉, Evgeniya M. Tolstova¹, Dmitriy V. Khaspekov², Nadezhda V. Tkachenko², Natalya A. Scholohova^{1,2}, Hilda Yu. Simonovskaya¹, Tatiana Yu. Belyaeva²

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

² State Budgetary Healthcare Institution “Children’s City Clinical Hospital of St. Vladimir Moscow Healthcare Department”: ul. Rubtsovsko-Dvortsovaya 1/3, Moscow, 107014, Russia

Abstract

Community-acquired pneumonia is a potentially serious infection in children with high morbidity rate, risk of severe course and unfavorable outcomes. Specialists have noted the increased incidence of the destructive forms in the recent years. **Aim.** To present a clinical case of destructive pneumonia in a 1 year 2 month old child, hospitalized in the State Budgetary Healthcare Institution “Children’s City Clinical Hospital of St. Vladimir Moscow Healthcare Department”, and analyze it in terms of current understanding on the disease pathogenesis. **Conclusion.** During COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*) pandemic, pulmonologists and pediatric surgeons encountered an unconventional course of destructive pneumonia. A large number of studies of pathophysiological processes in acute viral interstitial pneumonias have recently allowed to expand our understanding of the role of coagulation system. At the same time, new questions arose concerning the clinical course and development of the pathological infectious process.

Key words: destructive pneumonia, hemostasis, COVID-19 in children, necrotizing pneumonia, coagulation.

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

Funding. The study was not sponsored.

© Zaytseva O.V. et al., 2023

For citation: Zaytseva O.V., Tolstova E.M., Khaspekov D.V., Tkachenko N.V., Scholohova N.A., Simonovskaya H.Yu., Belyaeva T.Yu. On the pathogenesis of destructive pneumonia during COVID-19: a clinical case. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (1): 92–101 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-92-101

Внебольничная пневмония (ВП) остается одной из актуальных проблем современной педиатрии в связи с высоким уровнем заболеваемости, риском тяжелого течения и неблагоприятного исхода [1]. Отмечено, что за последние годы среди детей увеличилась частота деструктивных пневмоний (ДП), нередко являющихся сложной клинической задачей для педиатров и детских хирургов [2].

ДП – тяжелая форма ВП, приводящая к нарушению нормальной структуры ткани легких за счет образования абсцессов. При этом довольно часто возникают пневмоторакс, пиопневмоторакс, эмпиема плевры. У детей чаще встречаются односторонние ДП, что, вероятно, связано с бронхогенным путем инфицирования [3]. Однако встречаются и другие формы легочной деструкции – абсцедирование в зонах пневмонии, абсцесс с секвестрацией, гангрена легкого [4]. По данным ряда исследований описан вариант поражения легких в виде нескольких небольших полостей в смежных участках легкого вследствие формирования некротических полостей [5]. Деструкции легких, обусловленные специфическими возбудителями при туберкулезе и сифилисе, классифицируются отдельно.

Для реализации деструктивного процесса в легких необходимо взаимодействие многих факторов – вирулентность возбудителя, количество патогенных микроорганизмов и спровоцированные ими реакции врожденного и адаптивного иммунитета. Кроме того, патогены и выделяемые ими молекулы активируют факторы свертывания крови и тромбоциты, что приводит к усилению иммунного ответа организма-хозяина, образованию локальных тромбов, которые, в свою очередь, как правило, приводят к микроинфарктам, а в дальнейшем – к некрозу ткани легкого и образованию абсцессов [2]. Высокая вирулентность микробов в сочетании с гиперактивацией иммунной и коагуляционных систем в совокупности могут привести к потере контроля над развитием инфекционного процесса и деструкции ткани легкого. По данным многочисленных исследований патофизиологических процессов при острых вирусных заболеваниях, ассоциированных с поражением респираторного тракта в условиях пандемии COVID-19 (*COrona Virus Disease 2019*), позволили расширить представления о роли системы коагуляции при острых заболеваниях легких. В то же время появились новые вопросы, касающиеся клинического течения и развития патологического инфекционного процесса.

Целью работы явились демонстрация клинического наблюдения течения ДП у ребенка 1 года 2 мес., госпитализированного в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы» в 2021 г., и его анализ с точки зрения современных данных о патогенезе заболевания.

Клиническое наблюдение

Пациент М. 1 года 2 мес., мальчик, переведен в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города

Москвы «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ г. Москвы «ДГКБ св. Владимира ДЗМ г. Москвы») с диагнозом ДП. Известно, что ребенок заболел 26 дней назад, когда появились лихорадка до 38,5 °С, заложенность носа, сухой кашель и одышка. На 2-е сутки болезни он был госпитализирован по месту жительства.

При рентгенологическом исследовании диагностирована двусторонняя ВП. Данные лабораторных исследований за период госпитализации по месту жительства отсутствуют. Через 7 суток после госпитализации на фоне антибактериальной, симптоматической терапии состояние улучшилось, однако сохранялся субфебрилитет, на 14-е сутки по данным рентгенографии грудной клетки выявлен очаг деструкции в левом легком и ателектаз средней доли правого легкого. На 26-е сутки после госпитализации ребенок направлен в торакальное отделение ГБУЗ г. Москвы «ДГКБ св. Владимира ДЗМ г. Москвы».

Из анамнеза жизни известно, что мальчик от 1-й физиологически протекавшей беременности, первых родов путем кесарева сечения на 40-й неделе (слабость родовой деятельности). При рождении масса тела – 4 120 г, длина тела – 53 см. Оценка по шкале Апгар – 7 / 8 баллов. К груди приложен через 12 ч, грудное вскармливание до настоящего времени. В роддоме при рентгенологическом исследовании легких исключена врожденная пневмония. Вакцинирован частично. Аллергологический анамнез неотягощен. Перенесенные заболевания – острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), двусторонний острый катаральный отит. За 10 дней до начала заболевания отец и мать ребенка перенесли ОРВИ с фебрильной лихорадкой, кашлем, слабостью, экспресс-тест на COVID-19 у отца – положительный, у матери – отрицательный. Лечились амбулаторно.

При поступлении состояние мальчика – средней тяжести, не лихорадит, аппетит снижен. Масса тела – 10,6 кг (50р), рост – 86 см (99р). Кожа бледно-розовая, чистая. Укорочение перкуторного звука с обеих сторон, сильнее выражено в левом легком, в проекции нижней доли дыхания аускультативно не проводится. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 32 в минуту, содержание в крови гемоглобина, насыщенного кислородом (SpO_2), – 97 %. Тоны сердца отчетливые, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 96 в минуту. Живот мягкий безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Стул, мочеиспускание не нарушены. Очаговые менингеальные симптомы отсутствуют. На рис. 1 представлены результаты рентгенографии органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях при поступлении. Обнаружены полисегментарные инфильтраты в обоих легких и очаг деструкции в левом легком, не исключались множественные мелкие очаги деструкции в правом легком.

Обращает на себя внимание, что при значимых рентгенологических изменениях ткани легкого отсутствовали интоксикационный синдром, выраженная одышка, сохранялся нормальный уровень SpO_2 .

При лабораторном обследовании выявлен нейтрофильный (?) лейкоцитоз ($25,22 \times 10^9 / л$), абсолютное количество нейтрофилов – $11,89 \times 10^9 / л$, снижение уровня гемоглобина до 87 г / л, эритроцитов – до 3,28 млн / мкл, наличие тромбоцитоза (тромбоциты – 530 тыс. / мкл), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 16 мм / ч.

Биохимический анализ крови:

- общий белок – 56,5 г / л;
- альбумины – 31,47 г / л;
- С-реактивный белок (СРБ) – 23,16 мг / л;
- прокальцитонин – отрицательный.



Рис. 1. Рентгенограммы в прямой, левой боковой и правой боковой проекциях пациента М. 1 года 2 мес., при поступлении (26-е сутки от начала заболевания). Рентгенологическая картина двусторонней полисегментарной пневмонии, очаг деструкции левого легкого и множественные аналогичные мелкие очаги деструкции в правом легком

Figure 1. X-ray (frontal, left lateral, and right lateral views) of patient M., 1 year 2 months, at admission (26 days from onset of the disease), showing bilateral polysegmental pneumonia, a tissue destruction focus in the left lung and multiple similar small foci of destruction in the right lung

Гиперкоагуляционные изменения:

- международное нормализованное отношение – 0,86;
- уровень D-димера – 1 023 нг / мл (норма – до 250 нг / мл);
- растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) – 6,0 (норма – до 4,0);
- протромбиновая активность по Квику – 144 % (норма – 70–125 %).

Анализ на антитела к SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) – отрицательный. По данным лабораторного обследования уровень иммуноглобулина (Ig) G к SARS-CoV-2 составил 1,07 коэффициента позитивности (КП) (результат трактуется как положительный при КП > 1,1).

По данным ультразвукового полипозиционного сканирования выявлены эхопризнаки кистозного вида образований в легких, предположительно абсцессы с признаками трансбронхиального дренирования: в правом легком в подлопаточной области – 2 субплевральных очага ≤ 17 мм в диаметре, заполненные жидкостью; в левом легком в подлопаточной области выявлена субплевральная полость ≤ 34 мм в диаметре, заполненная жидкостью и газом.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) легких во II, VI сегментах, на границе III и IV сегментов, в IX и X сегментах правого легкого визуализируются округлые или овальные гиподенсивные структуры с четким контуром, толщиной до 1–1,5 мм, размерами от 11 × 12 × 8,5 до 19 × 17 × 19 мм, в нижних отделах пневматизированные субсегментарными бронхами. В задних сегментах (от VI до X) левого легкого сформирована большая гиподенсная структура неправильной овальной формы с уровнем жидкости, примерные размеры по внешнему контуру – 37 × 31 × 37 мм, с прилежанием наружного контура к костальным отделам, стенка полостного образования неравномерно утолщена от 1 до 3,3 мм. Также в V сегменте левого легкого выявлена воздушная полость неправильной овальной формы размерами 13 × 14 × 18 мм (рис. 2). Перечисленные изменения первоначально трактовались специалистом лучевой диагностики как множественные кистозные образования, развившиеся на фоне кистозно-аденоматозной мальформации легких 1-го типа, с двусторонним поражением и косвенными признаками вторичных воспалительных изменений.

С учетом анамнестических данных, клинической картины, результатов клинико-лабораторного и инструменталь-

ного обследования диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония, осложненная множественными, частично самостоятельно дренировавшимися и неполностью опорожненными абсцессами обоих легких.

Проводилась инфузионная, антибактериальная терапия (имипенем, ванкомицин), антикоагуляция (гепарин), противовоспалительная терапия (ибупрофен), постуральный дренаж и вибрационный массаж грудной клетки.

На 28-е сутки после госпитализации появились жалобы на беспокойство, одышку, повышение температуры тела до 37,9 °С, ЧДД – 41 в минуту, ЧСС – 140 в минуту.

Выполнена трахеобронхоскопия под наркозом, по результатам которой установлено следующее: строение трахеобронхиального дерева правильное с обеих сторон; в левом нижнедолевом бронхе – обильное гнойное отделяемое. Выполнена санационная бронхоскопия, повторные процедуры – на 30-е и 32-е сутки.

На фоне лечения состояние мальчика стабилизировалось. С 29-х суток прекратилась лихорадка, уменьшились беспокойство, одышка и тахипноэ.

На 33-и сутки госпитализации улучшились лабораторные показатели:

- лейкоциты $12,78 \times 10^9 / л$;
- нейтрофилы $4,16 \times 10^9 / л$;
- СОЭ – 29 мм / ч;
- СРБ – отрицательный.

Показатели коагулографии нормализовались. В посеве крови на стерильность выделен *Staphylococcus epidermidis*. В посеве мазка из полости рта, взятого при поступлении, выделены *S. epidermidis*, *Streptococcus viridans*. Посев отделяемого, полученного при бронхоскопии, отрицательный. Скорее всего, эти микроорганизмы не связаны с развитием деструктивного процесса в легких. Этиологический фактор пневмонии мог не определяться из-за антибактериальной терапии до проведения бактериологического исследования.

На 36-е сутки госпитализации при контрольной МСКТ полости с воздушным и жидкостным содержимым с обоих легких уменьшились в размерах – наибольший размер полости в VI–X сегментах левого легкого сократился с 37 × 31 × 37 до 30 × 22 × 30 мм, уровень жидкости в нем незначителен. Наибольший размер полости в IX сегменте правого легкого сократился с 20 × 20 × 18 до 16 × 14 × 12 мм, без

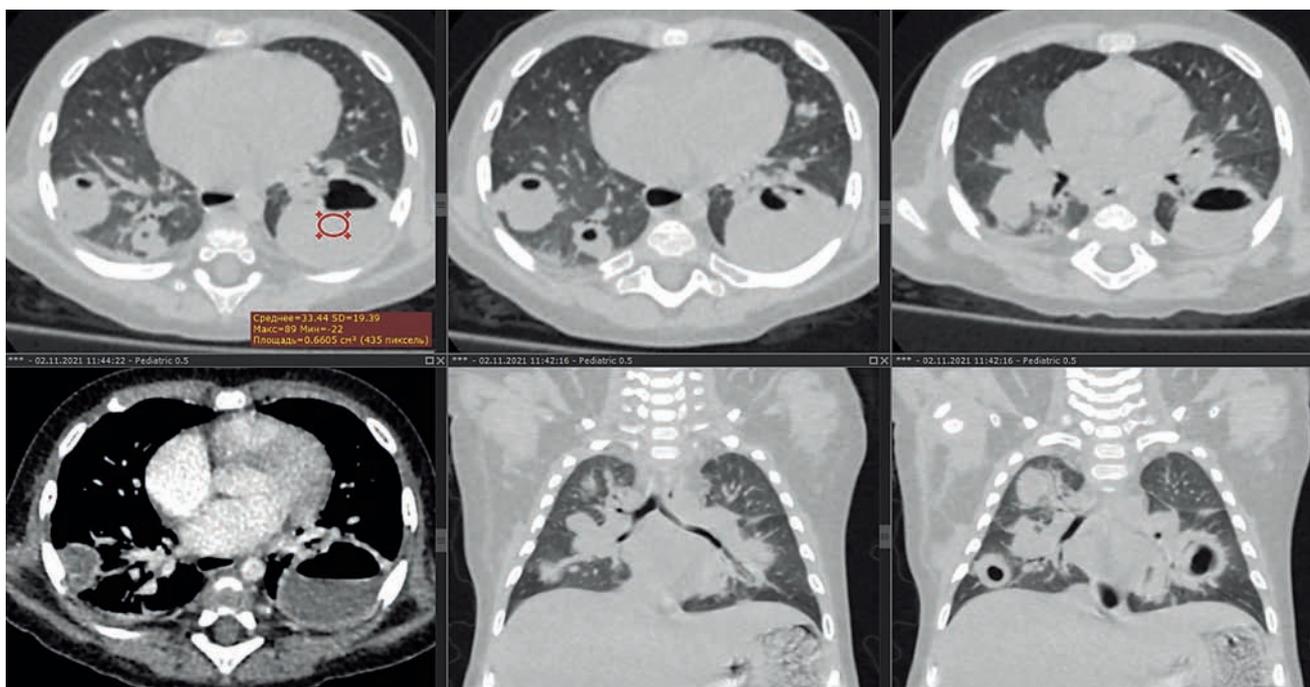


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томограмма пациента М. 1 года 2 мес. на 27-е сутки от начала заболевания (аксиальные и коронарные сканы)

Figure 2. Multislice computed tomography axial and coronal scans of patient M., 1 year 2 months, on the 27th day from the disease onset

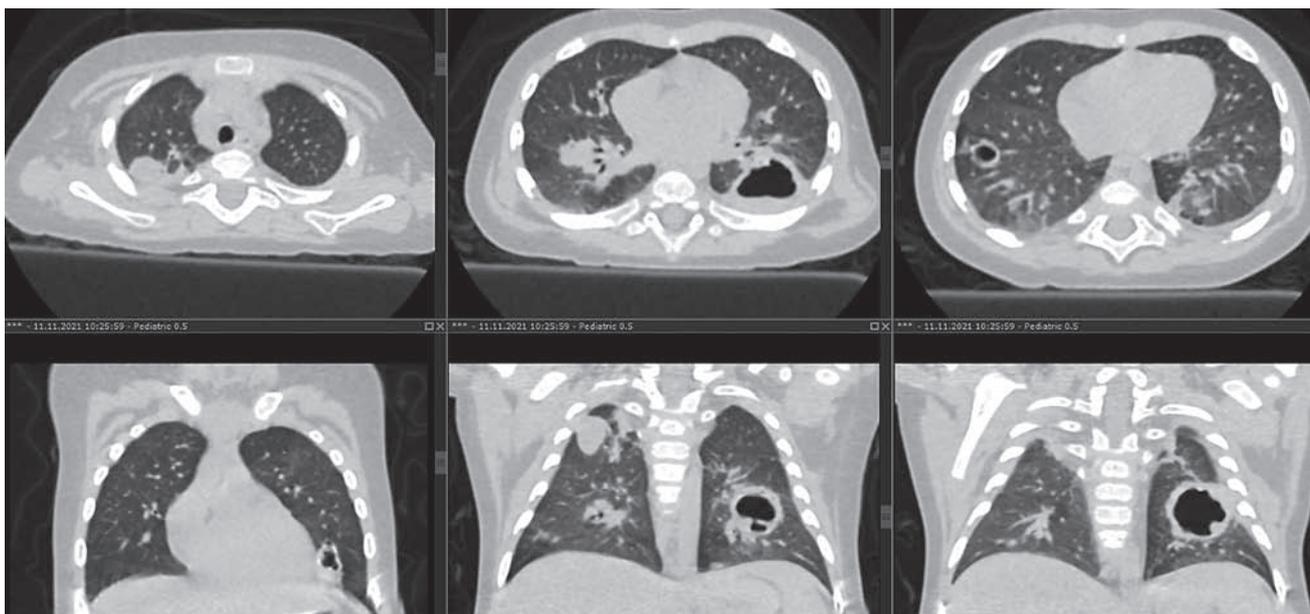


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томограмма пациента М. 1 года 2 мес. на 36-е сутки от начала заболевания (аксиальные и коронарные сканы). Изменения соответствуют течению двусторонней полисегментарной деструктивной пневмонии (в сравнении с предыдущим исследованием отмечается положительная динамика – сокращение размера дренированных полостей, сокращение числа и размеров участков консолидации ткани легких)

Figure 3. Multislice computed tomography axial and coronal scans of patient M., 1 year 2 months old, on the 36th day from the disease onset. The changes comply with the course of bilateral polysegmental destructive pneumonia. The scans improved since the previous imaging and show reduction of the size of drained cavities and reduction of the number and size of areas of lung tissue consolidation

жидкого содержимого. Воздушность во II сегменте правого легкого практически восстановилась. Число и размеры краевых участков консолидации в дорзальных сегментах уменьшились (рис. 3). Описанные изменения в легких по данным МСКТ позволили сделать заключение о положительной динамике течения двусторонней полисегментарной ДП.

С учетом нормализации общего состояния, лабораторных показателей и положительной рентгенологической динамики терапия продолжена в амбулаторных условиях.

Через 4 мес. по данным повторной МСКТ органов грудной клетки деструктивные изменения в легких не визуализировались (рис. 4).



Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томограмма пациента М. 1 года 6 мес. в катамнезе, через 4 мес. после выписки (аксиальные и коронарные сканы). Деструктивные изменения легочной ткани отсутствуют

Figure 4. Multislice computed tomography slices of patient M., 1 year 6 months old, in follow-up, 4 months after discharge. There were no destructive changes in the lung tissue

Обсуждение

По разным данным, частота ДП (в иностранной литературе используются термины *necrotizing pneumonia*, *cavitary pneumonia*) среди госпитализированных больных составляет 2,3–3,7 % [6–8]. В последние годы сообщается об увеличении числа тяжелых форм пневмоний [9].

Этиопатогенетические механизмы, составляющие основу ДП, сложны. Одной из причин нарушения архитектоники органа являются особенности патогенного микроорганизма. Чаще всего ДП у детей ассоциирована с *S. pneumoniae*, особенно штаммами 3 и 19А, нередко полирезистентными. Серотип 3 характеризуется высокой устойчивостью к фагоцитозу из-за плотной капсулы, серотип 19А обладает большим инвазивным потенциалом [2].

Частота пневмонии, вызванной этими возбудителями, ожидаемо снизится при повсеместном использовании современных поливалентных вакцинных противопневмококковых препаратов у детей. Высокая вирулентность *S. aureus* связана с цитотоксическим действием спорообразующего лейкоцидина Пантона–Валентайна. *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* также остаются важными этиологическими факторами деструктивных процессов в легких у детей [10].

ДП, вызванная указанными возбудителями, во всех случаях является тяжелым гнойным процессом, клинически сопровождается воспалительным ответом, выраженным повышением маркеров воспаления. В данном клиническом наблюдении при повторных бактериологических исследованиях выделен лишь *S. viridans* в сочетании с другими условно-патогенными возбудителями. Учитывая свойства данного микроба, нельзя с уверенностью судить о его этиологической значимости в случае некротизирующей пневмонии. Возможно, причинно-значимый бактериальный фактор не удалось выделить в связи с проведением антибактериальной терапии до госпитализации в стационар.

В патогенезе ДП важны такие факторы, как нарушение микроциркуляции, стаз крови, появление тромбов и микротромбов, что приводит к внутриальвеолярному отеку [10]. Тромбирование капилляров

межальвеолярных перегородок приводит к ишемии и некрозу ткани легких [11]. Местная активация системы свертывания крови обеспечивает скопление внутриальвеолярного фибрина, помогая сдерживать инфекцию, одновременно повышается проницаемость сосудов, стимулируя повышение уровня провоспалительных цитокинов и способствуя накоплению нейтрофилов [12].

В настоящее время доказана тесная взаимосвязь иммунной и гемостатической систем, в первую очередь, при вирусных поражениях легких [13]. При бактериальных и вирусных заболеваниях система гемостаза участвует в ограничении распространения патогенов, способствует их уничтожению и восстановлению тканей. Например, в эксперименте на мышах показано, что при активации провоспалительного цитокина интерлейкина (IL)-1 в условиях пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*, усиливалась транскрипция генов фибриногена, а при блокаде коагуляции увеличивалась восприимчивость мышей к пневмококковой пневмонии. H. Yang et al. сделано заключение, что активация IL-1 приводит к синтезу фибриногена в легких после инфицирования пневмококком и сопровождается гиперкоагуляцией с целью контроля над бактериальной инфекцией [14].

В то же время чрезмерная активация коагуляционных процессов может привести к тромбозу с последующим истощением гемостатических факторов и вторичным кровотечениям. Микроциркуляторные нарушения, сопровождающие деструкцию ткани легких, всегда ассоциированы с активацией системы гемостаза. Это подтверждается лабораторно в виде гиперкоагуляционных сдвигов стандартных параметров коагулографии у обследованных пациентов. По данным клинического наблюдения также выявлены повышение уровня D-димера, РФМК (маркеров тромбообразования), выраженная активация внешнего пути свертывания (повышение уровня протромбина).

S. aureus непосредственно активирует коагуляционный каскад. Известно, что этот микроб синтезирует 2 коагулазы – классическую коагулазу (Coa) и белок, связывающий фактор фон Виллибранда, которые способны активировать протромбин путем формирования специфического комплекса. Стафилопротромбин превращает фибриноген в фибрин, обходя необходимость

протеолитической переработки протромбина в тромбин. Стафилококковые коагулазы способствуют образованию фибринового щита вокруг бактериальных клеток во время развития абсцессов [15]. Кроме того, в клеточной стенке *S. aureus* локализуются фибриноген-связывающие белки. Они облегчают адгезию к поверхностям тромбоцитов, а также способствуют сцеплению стафилококков между собой. Образование больших скоплений клеток в присутствии фибриногена является защитной стратегией против фагоцитоза [16].

Таким образом, особенности взаимодействия конкретных возбудителей с белками системы гемостаза имеют значение в патогенезе ДП. Некроз тканей возникает в результате воспалительного процесса, связанного с продукцией токсинов, выделяемых возбудителем, и сопровождается васкулитом и венозным тромбозом [17].

В настоящее время нельзя исключить возможность постепенной смены спектра основных возбудителей, вызывающих нарушение структуры ткани легких, учитывая эпидемиологическую обстановку в эпоху пандемии COVID-19. С этой точки зрения важен постоянный мониторинг и анализ этиологической структуры ВП, в т. ч. деструктивных форм [18].

Клинически ДП обычно характеризуется выраженным интоксикационным синдромом, кашлем, одышкой смешанного характера. Практически во всех случаях заболевание обычно начинается с появления типичных признаков и симптомов пневмонии [19]. Отмечаются высокая лихорадка (до опорожнения полостей), значимые уровни маркеров воспаления (лейкоцитоз — $\geq 20 \times 10^9 / \text{л}$, уровень СРБ — 150–300 мг / л, прокальцитонина — $\geq 10 \text{ нг} / \text{мл}$). В 30 % случаев деструкции предшествует массивный («сливной», часто с выбухающей границей) или двусторонний инфильтрат, в 70 % — с плевритом [20].

Симптомы могут быстро прогрессировать, несмотря на назначенную антибактериальную терапию в течение инфильтративной и абсцедирующей фаз заболевания. Состояние пациента, как правило, улучшается после дренирования гнойного очага [21]. У части больных происходит формирование нескольких воздушных полостей в области легочной консолидации, в большинстве случаев — небольшого размера [22]. Внутрилегочные деструктивные процессы с образованием булл или абсцедированием возникают на месте массивных очагово-сливных инфильтратов в легких. Тонкостенные полостные образования появляются в период разрешения ВП, обычно при удовлетворительном состоянии больного, и через 1–4 нед. спонтанно исчезают [23].

В представленном наблюдении обращает на себя внимание отсутствие выраженной одышки, интоксикационного синдрома при распространенном двустороннем деструктивном процессе в легких по данным инструментальных исследований. Несмотря на множественные полости от 14 до 37 мм в диаметре с жидкостным содержимым (участки расплавления ткани легких), отсутствовала лихорадка, не отмечалось значимого нарушения самочувствия. Такая

клинико-рентгенологическая диссоциация позволяет предположить значимость иных патофизиологических механизмов формирования деструктивных очагов, помимо бактериального воспалительного процесса.

При патологоанатомическом исследовании при вскрытии или резекции участка легкого у пациентов с ДП обычно выявляются воспаление, альвеолярная консолидация и тромбоз внутрилегочных сосудов с сопутствующим некрозом и множественными мелкими полостями. Некроз ткани легких связан с тромбозами на месте и возможным васкулитом вследствие активации системы коагуляции. В то же время во всех случаях процесс сопровождается нагноением, предположительно в результате цитотоксического действия бактериальных токсинов, и вторичными цитокиновыми воспалительными реакциями, в т. ч. с привлечением нейтрофилов под действием ИЛ-8, активацией и высвобождением протеолитических ферментов. Сочетание коагуляционного и колликвационного некроза приводит к образованию одной или нескольких тонкостенных полостей, которые могут формировать пневматоцеле при накоплении и нарушении эвакуации газа. Нередко развивается эмпиема, пневмоторакс при повреждении плевры. В редких случаях ишемия, вызванная одновременным тромбозом нескольких сосудов, может привести к гангрене целой доли на поздних стадиях заболевания, что чаще встречается у взрослых [19].

Предполагается, что при нарушении кровотока в области воспаления, усугубляющимся образованием тромбов, снижается концентрация антибактериальных препаратов в легочной ткани, поддерживается персистенция инфекции и дальнейшее разрушение легочной ткани.

По результатам МСКТ продемонстрирована потеря нормальной архитектоники легкого, множественные тонкостенные полости, содержащие воздух или жидкость.

В представленном наблюдении прослеживается необычная множественность очагов, при которой потребовалось дифференцирование с пороком развития легких. Кистозно-аденоматозная мальформация была исключена на основании данных анамнеза — отсутствия полостных изменений при рентгенографии органов грудной клетки в период новорожденности.

С начала 2020 г. в литературе появились описания случаев формирования полостей в легких у взрослых на фоне COVID-19 — отдельные клинические описания и анализ небольших когорт. По имеющимся данным, частота случаев составляет 1–3 % [24], возраст пациентов — 30 лет — 82 года. В большинстве случаев полость в легких визуализировалась при повторной госпитализации после перенесенного COVID-19 [25] в срок от 3 нед. до 6 мес. после перенесенного заболевания [26]. Размеры полостей достигали 17 см в диаметре. У некоторых больных, помимо полости, диагностирован пневмоторакс. Сформировавшиеся образования относятся к кистам, полостям, буллам, пневматоцеле, что подчеркивает отсутствие общепринятой терминологии при данной проблеме.

При тяжелом течении COVID-19 феномен образования полостей в легких встречается чаще, однако в таких случаях чаще была доказана роль бактериальной инфекции, имеет значение иммуносупрессия (прием глюкокортикостероидов, тоцилизумаба).

J.M.Kruse et al. у тяжелых пациентов ($n = 39$) с COVID-19 описаны полостные образования в легких как разжижение участков ишемического инфаркта в результате тромботической окклюзии ветвей легочной артерии [27]. Известно, что тромбоэмболия легочной артерии в 10 % случаев приводит к инфаркту легкого, в 4–7 % инфаркт легкого сопровождается кавитацией, это зависит от размера участка некроза [28].

По данным клинического наблюдения у ребенка отмечен непосредственный тесный контакт с больным новой коронавирусной инфекцией отцом незадолго до госпитализации, что подтверждено лабораторно. У матери отмечались подобные симптомы без ПЦР-подтверждения. При отсутствии положительных результатов мазка на SARS-CoV-2 у ребенка не исключалась возможность заражения и заболевания. Сомнительный результат серологического исследования (КП IgG – 1,07) мог быть связан со сроками взятия анализа или индивидуальными особенностями иммунного ответа ребенка. Учитывая наличие заболевания у близких родственников, вероятно инфицирование мальчика SARS-CoV-2.

Четкое представление о роли респираторных вирусов в развитии ДП у детей в настоящее время отсутствует. Однако нередко развитию деструкций, ассоциированных с *S. aureus*, метициллинрезистентным золотистым стафилококком, *S. pneumoniae*, предшествуют гриппоподобные симптомы [29]. В качестве самостоятельных факторов возникновения деструкции легких указывается на вирус гриппа и респираторно-синцитиальный вирус [30]. Однако большинство исследователей склоняются к гипотезе о роли вируса как «проводника» для бактериального поражения легочной ткани. Описан ряд наблюдений развития ДП, вызванной *S. pneumoniae* у детей с подтвержденным гриппом А [31].

Вирусно-бактериальные взаимодействия в дыхательных путях представляются сложным многоуровневым малоизученным процессом. При инфекции вирусами может снижаться бактериальный клиренс, тем самым нарушается эпителиальный барьер, ухудшается мукоцилиарная функция и увеличивается бактериальная адгезия путем повышения уровня молекул адгезии, а также может наблюдаться модулирование иммунной функции путем воздействия на компоненты системы врожденного иммунитета, например, подавления фагоцитоза, снижения внутриклеточного уничтожения нейтрофилов и индукции апоптоза [32]. При этом требуется изучение вопроса о реализации вирусно-бактериальных взаимодействий при ДП.

В представленном наблюдении развитию патологического процесса в легких предшествовали симптомы вирусной инфекции – заложенность носа, гиперемия слизистой ротоглотки. Деструкция диагностирована на 14-е сутки заболевания. Повышение воспалительных маркеров, получение гнойного от-

деляемого при бронхоскопии, отсутствие эффекта от стандартной антибактериальной терапии свидетельствовали в пользу вторичной бактериальной инфекции. Длительность заболевания до формирования полости в легких, отсутствие выраженной интоксикации при наличии полости в легких также подтверждают значимость вирусно-бактериальной ассоциации, вызвавшей деструкцию ткани легких. Малая толщина стенки полостей для описываемого срока заболевания (как правило, при «классическом» абсцессе легкого при бактериемии она достигает 5–6 мм), скорее всего, соответствует вторичному бактериальному процессу. Высоковероятна роль микрососудистого тромботического процесса как одного из механизмов формирования патологических полостей в легких из-за значимых сдвигов по данным коагулографии, свидетельствующих о гиперкоагуляционном состоянии системы свертывания.

Инфекционно-индуцированный тромбоз в условиях нарушения реологических свойств крови в зоне воспаления может быть одним из важных звеньев патогенеза ДП. В то же время повышенный риск тромбообразования ассоциирован с генетической предрасположенностью [33]. Имеют ли значения полиморфизмы генов системы гемостаза в развитии деструкции легких, еще предстоит узнать.

Заключение

В представленном наблюдении продемонстрированы особенности течения ДП и возможность атипичного течения заболевания с клинической картиной тяжелой пневмонии и деструкцией ткани легких. Манифестация в виде ринита и двусторонний патологический процесс в легких, скорее всего, связаны с высокой вероятностью первичного вирусного поражения, вызванного SARS-CoV-2. Сформированные зоны деструкции верифицированы как некротические полости или абсцессы, возникшие на месте инфарктов легких. В реализации повреждения ткани легких основную роль сыграла гиперактивация коагуляционной системы в условиях вероятной вирусной интерстициальной пневмонии. Существующая тесная взаимосвязь между процессами воспаления и коагуляции крови у детей с ВП играет важную роль в течении, развитии осложнений и сроках разрешения воспалительного процесса.

Таким образом, сделан вывод о том, что у детей с ВП при комплексном изучении клинико-лабораторных показателей необходим мониторинг состояния системы гемостаза, а также поиск новых маркеров для оценки дисфункции эндотелия.

Литература

1. Yun K.W., Wallihan R., Juergensen A., Ramilo O. Community-acquired pneumonia in children: myths and facts. *Am. J. Perinatol.* 2019; 36 (Suppl. 2): S54–57. DOI: 10.1055/s-0039-1691801.
2. Вечеркин В.А., Тома Д.А., Птицын В.А. и др. Деструктивные пневмонии у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2019; 9 (4): 108–115. DOI: 10.30946/2219-4061-2019-9-3-108-115.

3. Белобородова Н.В., Тараканов В.А., Барова Н.К. Анализ причин деструктивных пневмоний у детей и возможности оптимизации антимикробной терапии. *Педиатрия*. 2016; 95 (2): 66–71. Доступно на: https://pediatryjournal.ru/files/upload/mags/351/2016_2_4570.pdf
4. Чучалин А. Г., ред. Респираторная медицина: руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017; Т. 3.
5. Chapman S.J., Lee Y.C.G., Davies R.J.O. Empyema lung abscess and necrotizing pneumonia. In: Mandell L., Woodhead M., Ewig S., Torres A. Respiratory Infections. 1st edn. London: CRC Press; 2006: 385–400. DOI: 10.1201/b13421.
6. Gross I., Gordon O., Cohen-Cymerknoh M. et al. Giant lung cysts following necrotizing pneumonia: Resolution with conservative treatment. *Pediatr. Pulmonol.* 2019; 54 (6): 901–906. DOI: 10.1002/ppul.24321.
7. Ness-Cochinwala M., Kobaitri K., Totapally B.R. Characteristics and outcomes of children with necrotizing pneumonia. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2021; 22 (12): e640–643. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002793.
8. Krenke K., Sanocki M., Urbankowska E. et al. Necrotizing pneumonia and its complications in children. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 857: 9–17. DOI: 10.1007/5584_2014_99.
9. Díaz-Conradi A., García-García J.J., González Peris S. et al. [Characteristics of patients with invasive pneumococcal disease requiring admission to intensive care units]. *An. Pediatr. (Engl. Ed.)*. 2021; 94 (1): 19–27. DOI: 10.1016/j.anpedi.2020.03.013 (in Spanish).
10. Ko W.T.D. Review on paediatric necrotising pneumonia and its pulmonary co-morbidities. *J. Pediatr. Respir. Crit. Care.* 2014; 10 (4): 20–31. Available at: http://www.hkspra.org/product_image_pub/270_983722.pdf
11. Lai J.Y., Yang W., Ming Y.C. Surgical management of complicated necrotizing pneumonia in children. *Pediatr. Neonatol.* 2017; 58 (4): 321–327. DOI: 10.1016/j.pedneo.2016.06.002.
12. Xu J., Zhang Y., Li Y. et al. Dynamic changes in coagulation function in patients with pneumonia under admission and non-admission treatment. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 626384. DOI: 10.3389/fmed.2021.626384.
13. Antoniak S. The coagulation system in host defense. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2018; 2 (3): 549–557. DOI: 10.1002/rth2.12109.
14. Yang H., Ko Y.H., Yang J.Y. et al. Interleukin-1 promotes coagulation, which is necessary for protective immunity in the lung against *Streptococcus pneumoniae* infection. *J. Infect. Dis.* 2013; 207 (1): 50–60. DOI: 10.1093/infdis/jis651.
15. Crosby H.A., Kwiecinski J., Horswill A.R. Staphylococcus aureus aggregation and coagulation mechanisms, and their function in host-pathogen interactions. *Adv. Appl. Microbiol.* 2016; 96: 1–41. DOI: 10.1016/bs.aambs.2016.07.018.
16. Cheng A.G., DeDent A.C., Schneewind O., Missiakas D. A play in four acts: Staphylococcus aureus abscess formation. *Trends Microbiol.* 2011; 19 (5): 225–232. DOI: 10.1016/j.tim.2011.01.007.
17. Tsai Y.F., Ku Y.H. Necrotizing pneumonia: a rare complication of pneumonia requiring special consideration. *Curr. Opin. Pulmon. Med.* 2012; 18 (3): 246–252. DOI: 10.1097/MCP.0b013e3283521022.
18. Савенкова М.С., Врублевский С.Г., Колтунов И.Е. и др. Деструктивная пневмония у детей: сложные вопросы диагностики и выбора индивидуальной этиопатогенетической терапии. *Фарматека*. 2015; (14): 34–40. Доступно на: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/31925>
19. Chatha N., Fortin D., Bosma K.J. Management of necrotizing pneumonia and pulmonary gangrene: a case series and review of the literature. *Can. Respir. J.* 2014; 21 (4): 239–245. DOI: 10.1155/2014/864159.
20. Таточенко В.К. Внебольничные пневмонии у детей – проблемы и решения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66 (1): 9–21. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-9-21.
21. Хаспеков Д.В., Ольхова Е.Б., Топилин О.Г. и др. Современные методы диагностики и лечения деструктивной пневмонии у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2015; 5 (2): 7–12. Доступно на: <https://rps-journal.ru/jour/article/view/152>
22. Masters I.B., Isles A.F., Grimwood K. Necrotizing pneumonia: an emerging problem in children? *Pneumonia (Nathan)*. 2017; 9: 11. DOI: 10.1186/s41479-017-0035-0.
23. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Острые гнойные деструктивные пневмонии у детей: клинические рекомендации. 2018. Доступно на: <https://diseases.medelemnet.com/disease/острые-гнойные-деструктивные-пневмонии-у-детей-кр-рф-2018/16734>
24. Gurumurthy B., Das S.K., Hiremath R. et al. Spectrum of atypical pulmonary manifestations of COVID-19 on computed tomography. *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.* 2021; 52: 72. DOI: 10.1186/s43055-021-00448-7.
25. Chen Y., Chen W., Zhou J. et al. Large pulmonary cavity in COVID-19 cured patient case report. *Ann. Palliat. Med.* 2021; 10 (5): 5786–5791. DOI: 10.21037/apm-20-452.
26. Murayama D., Kojima D., Hino A. et al. A case of bulla formation after treatment for COVID-19 pneumonia. *Radiol. Case Rep.* 2021; 16 (5): 1162–1164. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.03.003.
27. Kruse J.M., Zickler D., Lüdemann W.M. et al. Evidence for a thromboembolic pathogenesis of lung cavitations in severely ill COVID-19 patients. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 16039. DOI: 10.1038/s41598-021-95694-0.
28. Koroscil M.T., Hauser T.R. Acute pulmonary embolism leading to cavitation and large pulmonary abscess: a rare complication of pulmonary infarction. *Respir. Med. Case Rep.* 2016; 20: 72–74. DOI: 10.1016/j.rmcr.2016.12.001.
29. Homaira N., Jaffe A. Pleural effusion, necrotizing pneumonia and long-term morbidity of respiratory infection in childhood. In: Janes S.M., ed. Encyclopedia of respiratory medicine. 2nd edn. London: Academic Press; 2022: 132–145. DOI: 10.1016/B978-0-08-102723-3.00025-1
30. Yazer J., Giacomantonio M., MacDonald N., Lopushinsky S. Severe necrotizing pneumonia in a child with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ.* 2011; 183 (2): 215–219. DOI: 10.1503/cmaj.100285.
31. Guidi R., Osimani P., Azzari C. et al. Severe necrotizing pneumonia complicating influenza A (H1N1): the role of immunologic interaction. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2011; 24 (4): 1093–1197. DOI: 10.1177/039463201102400429.
32. Brealey J.C., Sly P.D., Young P.R., Chappell K.J. Viral bacterial co-infection of the respiratory tract during early childhood. *FEMS Microbiol. Lett.* 2015; 362 (10): fnv062. DOI: 10.1093/femsle/fnv062.
33. Liu J., He R., Wu R. et al. Mycoplasma pneumoniae pneumonia associated thrombosis at Beijing Children’s hospital. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20 (1): 51. DOI: 10.1186/s12879-020-4774-979-020-4774-9.

Поступила: 05.05.22

Принята к печати: 04.10.22

References

1. Yun K.W., Wallihan R., Juergensen A., Ramilo O. Community-acquired pneumonia in children: myths and facts. *Am. J. Perinatol.* 2019; 36 (Suppl. 2): S54–57. DOI: 10.1055/s-0039-1691801.
2. Vecherkin V.A., Toma D.A., Pütsyn V.A. [Destructive pneumonias in children]. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2019; 9 (4): 108–115. DOI: 10.30946/2219-4061-2019-9-3-108-115 (in Russian).
3. Beloborodova N.V., Tarakanov V.A., Barova N.K. [Analysis of destructive pneumonia causes in children, and opportunities of antimicrobial therapy optimization]. *Pediatrya*. 2016; 95 (2): 66–71. Available at: https://pediatryjournal.ru/files/upload/mags/351/2016_2_4570.pdf (in Russian).
4. Chuchalin A.G., ed. [Respiratory Medicine: a guide]. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; Vol. 3 (in Russian).
5. Chapman S.J., Lee Y.C.G., Davies R.J.O. Empyema lung abscess and necrotizing pneumonia. In: Mandell L., Woodhead M., Ewig S., Torres A. Respiratory Infections. 1st edn. London: CRC Press; 2006: 385–400. DOI: 10.1201/b13421.
6. Gross I., Gordon O., Cohen-Cymerknoh M. et al. Giant lung cysts following necrotizing pneumonia: Resolution with conservative treatment. *Pediatr. Pulmonol.* 2019; 54 (6): 901–906. DOI: 10.1002/ppul.24321.
7. Ness-Cochinwala M., Kobaitri K., Totapally B.R. Characteristics and outcomes of children with necrotizing pneumonia. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2021; 22 (12): e640–643. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002793.
8. Krenke K., Sanocki M., Urbankowska E. et al. Necrotizing pneumonia and its complications in children. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 857: 9–17. DOI: 10.1007/5584_2014_99.

9. Díaz-Conradi A., García-García J.J., González Peris S. et al. [Characteristics of patients with invasive pneumococcal disease requiring admission to intensive care units]. *An. Pediatr. (Engl. Ed.)*. 2021; 94 (1): 19–27. DOI: 10.1016/j.anpedi.2020.03.013 (in Spanish).
10. Ko W.T.D. Review on paediatric necrotising pneumonia and its pulmonary co-morbidities. *J. Pediatr. Respir. Crit. Care*. 2014; 10 (4): 20–31. Available at: http://www.hkspra.org/product_image_pub/270_983722.pdf
11. Lai J.Y., Yang W., Ming Y.C. Surgical management of complicated necrotizing pneumonia in children. *Pediatr. Neonatol.* 2017; 58 (4): 321–327. DOI: 10.1016/j.pedneo.2016.06.002.
12. Xu J., Zhang Y., Li Y. et al. Dynamic changes in coagulation function in patients with pneumonia under admission and non-admission treatment. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 626384. DOI: 10.3389/fmed.2021.626384.
13. Antoniak S. The coagulation system in host defense. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2018; 2 (3): 549–557. DOI: 10.1002/rth2.12109.
14. Yang H., Ko Y.H., Yang J.Y. et al. Interleukin-1 promotes coagulation, which is necessary for protective immunity in the lung against *Streptococcus pneumoniae* infection. *J. Infect. Dis.* 2013; 207 (1): 50–60. DOI: 10.1093/infdis/jis651.
15. Crosby H.A., Kwiecinski J., Horswill A.R. Staphylococcus aureus aggregation and coagulation mechanisms, and their function in host-pathogen interactions. *Adv. Appl. Microbiol.* 2016; 96: 1–41. DOI: 10.1016/bs.aambs.2016.07.018.
16. Cheng A.G., DeDent A.C., Schneewind O., Missiakas D. A play in four acts: Staphylococcus aureus abscess formation. *Trends Microbiol.* 2011; 19 (5): 225–232. DOI: 10.1016/j.tim.2011.01.007.
17. Tsai Y.F., Ku Y.H. Necrotizing pneumonia: a rare complication of pneumonia requiring special consideration. *Curr. Opin. Pulmon. Med.* 2012; 18 (3): 246–252. DOI: 10.1097/MCP.0b013e3283521022.
18. Savenkova M.S., Vrublevskiy S.G., Koltunov I.E. et al. [Destructive pneumonia in children: complex issues of diagnosis and choice of individual etiopathogenetic therapy]. *Farmateka*. 2015; (14): 34–40. Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/31925> (in Russian).
19. Chatha N., Fortin D., Bosma K.J. Management of necrotizing pneumonia and pulmonary gangrene: a case series and review of the literature. *Can. Respir. J.* 2014; 21 (4): 239–245. DOI: 10.1155/2014/864159.
20. Tatochenko V.K. [Community-acquired pneumonia in children – problems and solutions]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2021; 66 (1): 9–21. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-9-21 (in Russian).
21. Khaspekov D.V., Ol'khova E.B., Topilin O.G. et al. [Modern methods of diagnostics and treatment of destructive pneumonia in children]. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2015; 5 (2): 7–12. Available: <https://rps-journal.ru/four/article/view/152> (in Russian).
22. Masters I.B., Isles A.F., Grimwood K. Necrotizing pneumonia: an emerging problem in children? *Pneumonia (Nathan)*. 2017; 9: 11. DOI: 10.1186/s41479-017-0035-0.
23. Ministry of Health of the Russian Federation. [Acute purulent destructive pneumonia in children: Clinical guidelines]. 2018. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/острые-гнойные-деструктивные-пневмонии-у-детей-кр-пф-2018/16734> (in Russian).
24. Gurumurthy B., Das S.K., Hiremath R. et al. Spectrum of atypical pulmonary manifestations of COVID-19 on computed tomography. *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.* 2021; 52: 72. DOI: 10.1186/s43055-021-00448-7.
25. Chen Y., Chen W., Zhou J. et al. Large pulmonary cavity in COVID-19 cured patient case report. *Ann. Palliat. Med.* 2021; 10 (5): 5786–5791. DOI: 10.21037/apm-20-452.
26. Murayama D., Kojima D., Hino A. et al. A case of bulla formation after treatment for COVID-19 pneumonia. *Radiol. Case Rep.* 2021; 16 (5): 1162–1164. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.03.003.
27. Kruse J.M., Zickler D., Lüdemann W.M. et al. Evidence for a thromboembolic pathogenesis of lung cavitations in severely ill COVID-19 patients. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 16039. DOI: 10.1038/s41598-021-95694-0.
28. Koroscil M.T., Hauser T.R. Acute pulmonary embolism leading to cavitation and large pulmonary abscess: a rare complication of pulmonary infarction. *Respir. Med. Case Rep.* 2016; 20: 72–74. DOI: 10.1016/j.rmcr.2016.12.001.
29. Homaira N., Jaffe A. Pleural effusion, necrotizing pneumonia and long-term morbidity of respiratory infection in childhood. In: Janes S.M., ed. *Encyclopedia of respiratory medicine*. 2nd edn. London: Academic Press; 2022: 132–145. DOI: 10.1016/B978-0-08-102723-3.00025-1
30. Yazer J., Giacomantonio M., MacDonald N., Lopushinsky S. Severe necrotizing pneumonia in a child with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ*. 2011; 183 (2): 215–219. DOI: 10.1503/cmaj.100285.
31. Guidi R., Osimani P., Azzari C. et al. Severe necrotizing pneumonia complicating influenza A (H1N1): the role of immunologic interaction. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2011; 24 (4): 1093–1197. DOI: 10.1177/039463201102400429.
32. Brealey J.C., Sly P.D., Young P.R., Chappell K.J. Viral bacterial co-infection of the respiratory tract during early childhood. *FEMS Microbiol. Lett.* 2015; 362 (10): fnv062. DOI: 10.1093/femsle/fnv062.
33. Liu J., He R., Wu R. et al. Mycoplasma pneumoniae pneumonia associated thrombosis at Beijing Children's hospital. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20 (1): 51. DOI: 10.1186/s12879-020-4774-979-020-4774-9.

Received: May 05, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Зайцева Ольга Витальевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 268-84-46; e-mail: olga6505963@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>)

Olga V. Zaytseva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Pediatrics Department, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 268-84-46; e-mail: olga6505963@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>)

Толстова Евгения Михайловна — к. м. н., доцент кафедры педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (926) 810-63-59; e-mail: tepec@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8340-3064>)

Evgeniya M. Tolstova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Pediatrics Department, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (926) 810-63-59; e-mail: tepec@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8340-3064>)

Хаспеков Дмитрий Викторович — к. м. н., заведующий отделением торакальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 530-12-79; e-mail: khaspekov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-7670>)

Dmitriy V. Khaspekov, Candidate of Medicine, Head of Thoracic Surgery Department, State Budgetary Healthcare Institution “Children’s City Clinical Hospital of St. Vladimir Moscow Healthcare Department”; tel.: (495) 530-12-79; e-mail: khaspekov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-7670>)

Ткаченко Надежда Витальевна — врач-педиатр отделения торакальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 530-12-79; e-mail: Ntkachenko@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4240-0072>)

Nadezhda V. Tkachenko, Pediatrician, Department of Thoracic Surgery, State Budgetary Healthcare Institution “Children’s City Clinical Hospital of St. Vladimir Moscow Healthcare Department”; tel.: (495) 530-12-79; e-mail: Ntkachenko@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4240-0072>)

Шолохова Наталия Александровна — к. м. н., доцент кафедры лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного образова-

тельного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая отделением лучевой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 530-12-79; e-mail: sholohova@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0412-4938>)

Nataliya A. Scholohova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Radiological Diagnostics, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Head of Department of Radiological Diagnostics, State Budgetary Healthcare Institution “Children’s City Clinical Hospital of St. Vladimir Moscow Healthcare Department”; tel.: (495) 530-12-79; e-mail: sholohova@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0412-4938>)

Симоновская Хильда Юрьевна — ассистент кафедры педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 268-84-46; e-mail: hildas@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6636-3371>)

Hilda Yu. Simonovskaya, Assistant of Pediatrics Department, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 268-84-46; e-mail: hildas@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6636-3371>)

Беляева Татьяна Юрьевна — заместитель главного врача по лечебной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 530-12-79; e-mail: dgkbsv@zdrav.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5277-9808>)
Tatiana Yu. Belyaeva, Deputy Chief Physician for Medical Work, State Budgetary Healthcare Institution “Children’s City Clinical Hospital of St. Vladimir Moscow Healthcare Department”; tel.: (495) 530-12-79; e-mail: dgkbsv@zdrav.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5277-9808>)

Участие авторов

Толстова Е.М. — написание текста

Зайцева О.В. — идея и концепция работы, редактирование текста

Хаспеков Д.Ю. — подбор клинического случая, редактирование текста

Ткаченко Н.В. — анализ клинического случая

Шолохова Н.А. — подбор и обработка визуального материала

Симоновская Х.Ю. — описание клинического случая, обработка визуального материала

Беляева Т.Ю. — анализ и оценка финальной версии публикации

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

Authors Contribution

Tolstova E.M. — text writing

Zaytseva O.V. — idea and concept of the study, text editing

Khaspekov D.V. — selection of the clinical case, text editing

Tkachenko N.V. — case analysis

Scholohova N.A. — selection and processing of images

Simonovskaya H.Yu. — description of the clinical case, processing of images

Belyaeva T.Yu. — analysis and evaluation of the final version of the publication

All authors contributed significantly to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and were responsible for the integrity of all parts of the article.

Поздние осложнения новой коронавирусной инфекции: клиническое наблюдение

С.А.Чепурненко^{1,2}, Г.В.Шавкута¹, А.А.Демидова¹ ✉

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

² Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница»: 344015, Россия, Ростов-на-Дону, Западный жилой массив, ул. Благодатная, 170

Резюме

Редкими осложнениями новой коронавирусной инфекции (НКИ), согласно литературным данным, являются экссудативный плеврит и перикардит. Это объясняется преимущественным охватом статистическими исследованиями стационарного этапа лечения данного заболевания. На самом деле истинная частота этих осложнений и последствия до конца не изучены. **Целью** исследования явилось изучение поздних осложнений НКИ в виде плеврита и перикардита. **Заключение.** В представленном клиническом наблюдении проявления плеврита и перикардита обнаружены у пациентки 62 лет на фоне НКИ, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции, двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии тяжелой степени (60 % поражения легочной ткани – 3-я степень по данным компьютерной томографии – КТ) на 43-й день от момента появления клинических симптомов, на амбулаторном этапе. Наиболее информативным методом для выявления малого перикардального и плеврального выпота является магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. Диагностические возможности МРТ превосходят таковые при ультразвуковом исследовании сердца и плевральных полостей, а также КТ легких. При назначении колхицина в дозе 1,0 г в сутки на 1 мес. отмечено не только устранение явлений перикардита и плеврита, но и снижение давления в правом желудочке, вероятно, за счет уменьшения объема повреждения легочной паренхимы. **Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, COVID-19, перикардальный и плевральный выпот, двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, колхицин.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование не имело финансирования и спонсорской поддержки.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. У пациентки, клинический случай которой описывается в статье, было получено письменное информированное согласие.

© Чепурненко С.А. и соавт., 2023

Для цитирования: Чепурненко С.А., Шавкута Г.В., Демидова А.А. Поздние осложнения новой коронавирусной инфекции: клиническое наблюдение. *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 102–108. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-102-108

Late complications of the new coronavirus infection: a clinical case

Svetlana A. Chepurnenko^{1,2}, Galina V. Shavkuta¹, Anna A. Demidova¹ ✉

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Rostov State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia: per. Nahichevanskiy 29, Rostov-na-Donu, 344022, Russia

² State Budgetary Institution of the Rostov region “Rostov Regional Clinical Hospital”: ul. Blagodatnaya 170, Zapadnyy zhiloy massiv, Rostov-na-Donu, 344015, Russia

Abstract

According to the literature, exudative pleurisy and pericarditis are considered rare complications of the new coronavirus infection. This estimation can be explained by the fact that statistical studies cover mainly the hospital treatment of this disease. The true frequency of these complications and their consequences are not fully understood. **Aim.** The study of late complications of the new coronavirus infection in the form of pleurisy and pericarditis. **Conclusion.** In our case, a 62-year-old patient with the new coronavirus infection confirmed by polymerase chain reaction, severe bilateral polysegmental viral pneumonia, CT3, 60% on day 43 after the onset of clinical symptoms, was found to have manifestations of pleurisy and pericarditis during outpatient treatment. Cardiac MRI is the most informative method for detecting small pericardial and pleural effusions. The diagnostic capabilities of this method are superior to ultrasonography of the heart and pleural cavities and computed tomography of the lungs. Administration of colchicine 1.0 g per day for 1 month allowed not only the elimination of pericarditis and pleurisy, but also the reduction of pressure in the right ventricle, probably by reducing the damage to the pulmonary parenchyma.

Key words: new coronavirus infection, COVID-19, pericardial and pleural effusion, bilateral polysegmental viral pneumonia, colchicine.

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

Funding. The study had no funding or sponsorship.

Ethical expertise. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from the patient whose clinical case is described in the article

© Chepurnenko S.A. et al., 2023

For citation: Chepurnenko S.A., Shavkuta G.V., Demidova A.A. Late complications of the new coronavirus infection: a clinical case. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (1): 102–108 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-102-108

Одной из самых характерных особенностей COVID-19 (*COronaVIrus Disease 2019*), вызванного новой коронавирусной инфекцией (НКИ), является выраженный иммуновоспалительный ответ (*hyperinflammation*, «цитокиновый шторм»), во многом определяющий неблагоприятные исходы [1].

Основным органом-мишенью при НКИ являются легкие. При этом важно обратить внимание на сходство компьютерно-томографических (КТ) проявлений с пневмонитами, вызванными системными иммунными заболеваниями [2]. Наиболее характерной КТ-картиной для COVID-19 является уплотнение паренхимы по типу «матового стекла» (единичное или множественные), а также их сочетание с ретикулярными изменениями и / или консолидацией. Обычно они расположены билатерально, преимущественно субплеврально при отсутствии плеврального выпота. К редким поражениям при COVID-19 относятся утолщенные плевры и плевральный выпот, которые сопряжены в основном с неблагоприятным прогнозом течения заболевания [3].

При COVID-19 вслед за легкими столь же закономерно страдает сердце [4]. Патология сердечно-сосудистой системы диагностируется у 40 % пациентов, умерших от COVID-19, и выступает независимым прогностическим фактором риска смерти [5]. При этом при COVID-19 в литературе чаще всего описывается повреждение сердечной мышцы. При этом изолированный перикардит встречается крайне редко и обычно ассоциирован с повреждением миокарда [6].

Целью исследования явилось изучение поздних осложнений НКИ в виде плеврита и перикардита.

Приводится клиническое наблюдение развития у пациентки экссудативного перикардита и малого 2-стороннего экссудативного плеврита как осложнения COVID-19 без признаков поражения миокарда.

Клиническое наблюдение

Пациентка М. 62 лет 19.11.20 направлена на консультацию к кардиологу с жалобами на учащенное сердцебиение, одышку при небольшой физической нагрузке, редкий кашель со скудным количеством мокроты слизистого характера, слабость, потливость.

Из анамнеза: с 30.09 по 21.10.20 получала лечение в инфекционном отделении районной больницы с основным диагнозом НКИ среднетяжелого течения, подтвержденным положительным тестом от 01.10.20 № 132167, выполненным методом полимеразной цепной реакции РНК SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*).

Осложнения основного заболевания — двусторонняя нижнедолевая вирусная пневмония по данным рентгенологического исследования органов грудной клетки (ОГК) от 30.09.20; дыхательная недостаточность 1-й степени (сатурация кислородом артериальной крови (SaO₂) — 90 %); получала стандартную оксигенотерапию через лицевую маску.

Сопутствующий диагноз — гипертоническая болезнь II стадии, неконтролируемая артериальная гипертензия 2-й степени, риск 3, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 1-й степени II функционального класса (ФК) по классификации сердечной недостаточности Нью-

Йоркской кардиологической ассоциации (*New York Heart Association* — NYHA). Хронический гастрит, хронический панкреатит.

Результаты общего анализа крови (ОАК) по данным эпизода от 19.10.20, выполненного при выписке (в скобках приведены референсные значения):

- гемоглобин — 129 (115–173) г / л;
- эритроциты — 4,37 (3,79–5,78) × 10¹² / л;
- скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 28 (2–15) мм / ч;
- лейкоциты — 14,3 (4,5–9) × 10⁹ / л;
- гранулоциты — 79 (43,6–73,4) %;
- лимфоциты — 12,5 (19,1–48,5) %;
- моноциты — 2,5 (4,5–12,1) %;
- тромбоциты — 435 (156–342) × 10⁹ / л.

По данным ОАК показано, что на фоне терапии наблюдается рост абсолютного числа лейкоцитов, СОЭ, тромбоцитоз и наличие лимфопении, что согласуется с данными литературы [7] и связано с применением системной терапии глюкокортикостероидами (ГКС).

Биохимический анализ крови от 19.10.20 (в скобках приведены референсные значения):

- билирубин — 6,5 (1,7–20) мкмоль / л;
- аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 56 (10–40) ед. / л;
- аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 63 (8–35) ед. / л;
- мочевины — 20 (5,4–12,1) ммоль / л;
- глюкоза — 4,9 (3,5–5,9) ммоль / л;
- креатинин — 68 (44–110) мкмоль / л;
- С-реактивный белок (СРБ) — 0,15 (0–5) мг / дл;
- амилаза — 319 (28–100) ед. / л;
- щелочная фосфатаза — 77 (35–105) ед. / л;
- общий белок — 64 (64–85) г / л.

Обращает на себя внимание повышенный уровень АСТ и АЛТ, вызванный цитолизом.

Результаты коагулографии от 19.10.20 (в скобках приведены референсные значения):

- протромбиновый индекс — 87 (80–120) %;
- международное нормализованное отношение (МНО) — 1,19 (0,8–1,2);
- активированное частичное тромбопластиновое время — 20 (26–36,6) с;
- растворимые фибринмономерные комплексы — 12 (3–4) мг / 100 мл;
- фибриноген — 2,09 (1,8–3,5) г / л.

Изменения в коагулограмме были вызваны антикоагулянтной терапией, получаемой пациенткой в стационаре.

Общий анализ мочи от 01.10.20 и в динамике — без особенностей.

По данным рентгенологического исследования ОГК от 30.09.20 выявлена двусторонняя нижнедолевая пневмония; в динамике от 03.11.20 — двусторонняя вирусная пневмония. Рентген-положительная динамика в виде увеличения прозрачности легочных полей, уменьшения количества зон гиповентиляции. Корни структурны. Синусы свободные.

По данным электрокардиографии (ЭКГ) от 01.10.20 — синусовая тахикардия (частота сердечных сокращений — ЧСС) — 92 в минуту. Каких-либо нарушений ритма, проводимости и процессов реполяризации, характерных для миокардита и перикардита, не выявлено.

Получала терапию амброксолом, левофлоксацином, дексаметазоном, эноксапарином натрия, умифеновином, апиксабаном, пантопразолом, метоклопрамидом, парацетамолом, бисопрололом, ингаляциями с будесонидом, беродуалом, при SaO₂ < 92 % проводилась стандартная оксигенотерапия через лицевую маску.

В процессе лечения SARS-CoV-2 в мазках из зева и носа от 19.10.20 и 30.10.20 не обнаружен.

Состояние при выписке – относительно удовлетворительное.

Даны рекомендации по образу жизни – дыхательная гимнастика, резистивные тренировки под контролем специалиста по физической и реабилитационной медицине, домашние физические тренировки, соблюдение принципов здорового питания, медикаментозная терапия – аписабан 5 мг, флуимуцил 600 мг в течение 10 дней, спиронолактон 50 мг, флуконазол 150 мг в сутки.

В условиях сельской районной больницы у пациентки отсутствовала возможность выполнить КТ легких. Исследование выполнено 09.11.20 после выписки (на 40-й день от момента заболевания). По данным КТ, выполненной на аппарате *Toshiba Activition* (эффективная эквивалентная доза – 3,6 мЗв; толщина срезов не представлена), установлено следующее:

- легкие – признаков диссеминации не выявлено;
- в базальных отделах легких – линейные участки фиброза;
- на фоне фиброзных и ретикулярных изменений в субплевральных и базальных зонах визуализируются узлы и участки уплотнения по типу «матового стекла» общим объемом до 60 %;
- плевра – без патологических изменений; спаек, обызвествлений, жидкости / газа не содержит;
- средостение – структурно, не смещено;
- сердце расположено типично, конфигурация его не изменена.

Заключение: картина двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии тяжелой степени (60 % поражения легочной ткани) (рис. 1).

Таким образом, через 40 дней от момента заболевания НКИ экссудативный плеврит и перикардит у пациентки не обнаружены.

По объективным данным рост пациентки составил 164 см, масса тела – 77 кг, индекс массы тела – 28,6 кг / м², окружность талии – 86 см, окружность бедер – 96 см.

По данным аускультации легких – дыхание жесткое, хрипов не обнаружено. Тоны сердца ритмичны, приглушены. ЧСС – 76 в минуту. Артериальное давление (АД) по Короткову – 120 / 76 мм рт. ст.; SaO₂ – 99 %. В остальном – без особенностей. Дистанция, пройденная при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) – 460 м. Содержание в крови гемоглобина, насыщенного кислородом (SpO₂) после 6-МШТ – 95 %; одышка по шкале Borg при умеренной нагрузке – 3 балла.

Результаты инструментальных исследований: ЭКГ от 18.11.20 – синусовый ритм. Признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) (рис. 2). В динамике от 04.12.20 – без изменений.

Данные эхокардиографии от 19.11.20:

- основание аорты – 40 мм;
 - восходящий отдел основания аорты – 33 мм;
 - аортальный клапан 3-створчатый, створки уплотнены;
 - регургитация на аортальный клапан 1-й степени;
 - размер левого предсердия – 34 мм;
 - размер правого желудочка (ПЖ) – 27 мм.
 - створки митрального клапана неравномерно уплотнены;
 - регургитация на митральный клапан 1-й степени.
- Показатели систолической функции ЛЖ:
- конечный диастолический размер – 49 мм;
 - конечный диастолический объем – 90 мл;
 - фракция выброса ЛЖ – 60 %;
 - толщина межжелудочковой перегородки в диастолу – 11–12 мм;
 - толщина задней стенки ЛЖ в диастолу – 12 мм;
 - створки трикуспидального клапана (ТК) тонкие;
 - регургитация на ТК – 1–1,5 степени.

Давление в ПЖ – ≤ 45 мм рт. ст.

Заключение: уплотнение стенок аорты. Гипертрофия миокарда ЛЖ. Систолическая функция ЛЖ не нарушена. Недостаточность ТК – 1⁺, 1,5⁺. Давление в малом круге кровообращения повышено. Выпот по контуру сердца – 3–4 мм.

С целью исключения миокардита пациентке выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца в программах SE, *Double-IR*, *Triple-IR* и FIESTA в режиме динамического (кино-) сканирования, по короткой и длинной осям сердца, с внутривенным контрастированием (Магневист 40,0), в раннюю и отсроченную фазы на 2D MDE от 12.11.20 (43-й день) (рис. 3). По результатам МРТ (аксиальные томограммы) сердце не увеличено, кардиоторакальный индекс – 44 %. В полости перикарда обнаружено до 9 мм жидкости. При исследовании по программе динамического (кино-) сканирования гипокинеза стенок ЛЖ не выявлено. Размеры камер сердца:

- левое предсердие – 52 × 66 × 53 мм;
- правое предсердие – 59 × 49 мм;
- ЛЖ – 89 × 50 × 57 мм;
- ПЖ – 82 × 45 × 70 мм.

Толщина задней стенки ЛЖ – 8 мм, боковой стенки ЛЖ – 8 мм, в области верхушки – 4 мм, толщина межжелудочковой перегородки – 9 мм, толщина стенок ПЖ в диастолу – 2–4 мм. Выводной тракт ЛЖ – 21 мм, ПЖ – 21 мм. В правой и левой плевральных полостях уровень жидкости – до 9 мм. Заключение: очаговых изменений в миокарде не выявлено. «Малый» гидроперикард и «малый» 2-сторонний гидроторакс.



Рис. 1. Фрагменты спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки пациентки М.

Figure 1. Fragments of spiral computed tomography scans of the chest organs of patient M.

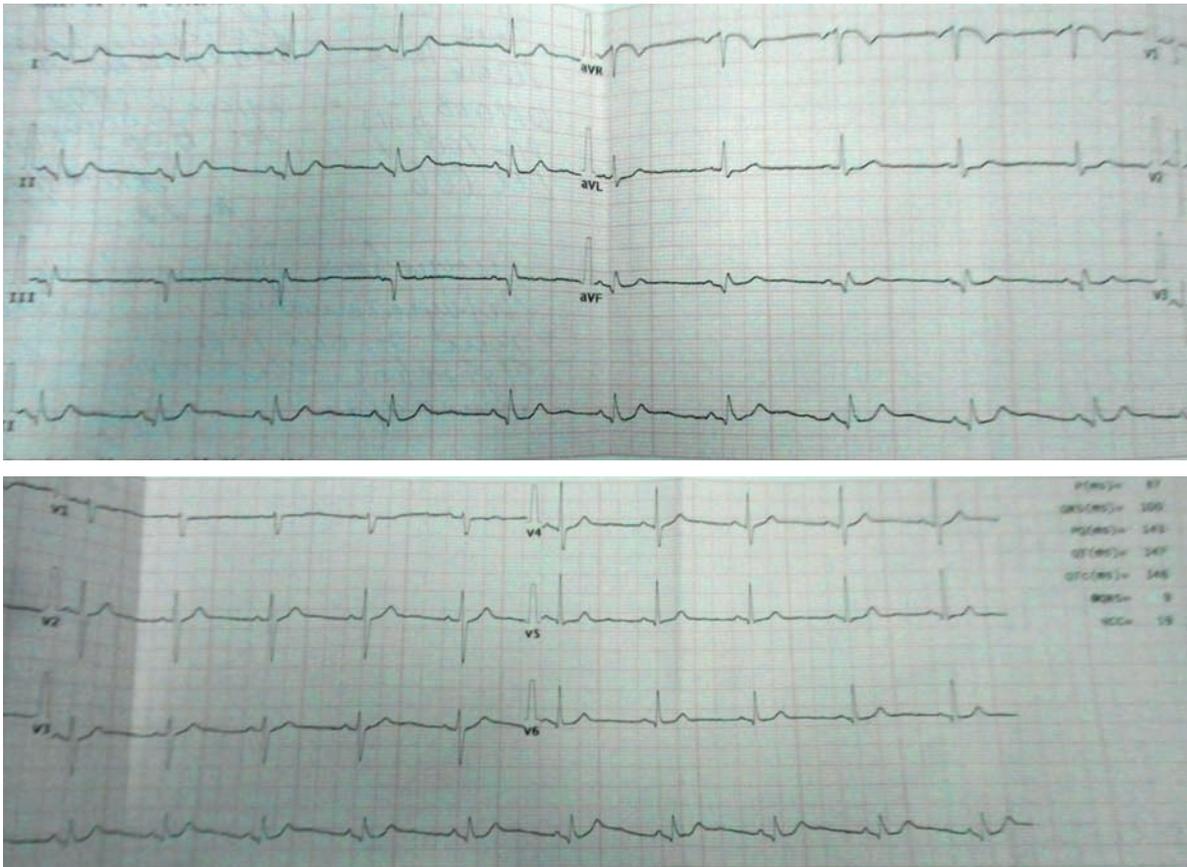


Рис. 2. Электрокардиограмма пациентки М.: синусовый ритм, признаки гипертрофии левого желудочка
Figure 2. Electrocardiogram of patient M.: sinus rhythm, signs of left ventricular hypertrophy



Рис. 3. Экссудативный перикардит по данным магнитно-резонансной томограммы сердца
Figure 3. Exudative pericarditis according to magnetic resonance imaging of the heart

Основной диагноз — двусторонняя интерстициальная пневмония в стадии разрешения. Осложнения — экссудативный перикардит и двусторонний экссудативный плеврит, легочная гипертензия, дыхательная недостаточность 1-й степени.

Сопутствующая патология — гипертоническая болезнь II стадии, контролируемая артериальная гипертензия, риск высокий. ХСН 1-й степени, II ФК.

Рекомендуемые препараты: лонгидаза (№ 15) в суточной дозе 3 000 МЕ внутримышечно через день; спиронолактон 50 мг, ривароксабан 20 мг, ивабрадин 5 мг 2 раза в сутки, периндоприл 5 мг под контролем АД, колхицин 1,0 г.

В динамике через 1 мес. пациентка отметила улучшение самочувствия, уменьшение одышки, сердцебиения, слабо-

сти, потливости и кашля. Объективно: ЧСС — 62 в минуту, АД — 132 / 80 мм рт. ст.; в остальном — без особенностей.

ОАК от 02.12.20 (в скобках приведены референсные значения):

- эритроциты — $4,71 (3,79-5,78) \times 10^{12} / \text{л}$;
- гемоглобин — 137 (115–173) г / л;
- гематокрит — 38 (36–42) %;
- лейкоциты — $12,13 (4,5-9) \times 10^9 / \text{л}$;
- лимфоцит — 36,4 (19,1–48,5) %;
- гранулоциты — 61,4 (43,6–73,4) %;
- тромбоциты — $315 (156-342) \times 10^9 / \text{л}$.

По данным ОАК лейкоцитоз сохранился.

Биохимический анализ крови от 02.12.20 (в скобках приведены референсные значения):

- билирубин общий – 6,8 (1,7–20) мкмоль / л;
 - АСТ – 39 (8–35) ед. / л;
 - АЛТ – 25 (10–40) ед. / л;
 - амилаза – 136 (28–100) ед. / л;
 - мочевины – 9,2 (5,4–12,1) ммоль / л;
 - креатинин – 90 (44–110) мкмоль / л;
 - глюкоза – 4,5 (3,5–5,9) ммоль / л;
 - МНО – 1,71 (0,8–1,2);
 - СРБ – 0–5 мг / дл (отрицательный).
- ОАМ от 02.12.20 – без особенностей.

В динамике по данным эхокардиоскопии от 09.12.20 обнаружено снижение размера ПЖ до 30 мм рт. ст. Жидкость в полости перикарда и плевральных полостях не визуализировалась.

Обсуждение

Таким образом, значимой коморбидной патологии у пациентки не отмечено. По данным 1 527 клинических наблюдений в различных китайских клиниках [8] показано, что встречаемость гипертонической болезни (ГБ) у больных COVID-19 составляет 17,1 %, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – 16,4 %, сахарного диабета – 9,7 %; эти данные соответствуют средней частоте этих заболеваний у населения Китая и подтверждают предположение о том, что при ГБ и наличии других сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний риск заболеваемости COVID-19 не повышается. Пациентка М. страдала ГБ и постоянно для контроля АД принимала периндоприл в суточной дозе 5 мг. Данные о частоте сопутствующей ГБ у больных COVID-19 имеют прямое отношение к активно обсуждаемой взаимосвязи между риском инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и приемом блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Известно, что первым шагом для проникновения SARS-CoV-2 в клетки-мишени является взаимодействие S-белка вируса с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) 2-го типа (АПФ-2), важную роль при этом играет трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS2, активирующая вирусный пепломер (S-белок) [9]. Повышение количества рецепторов АПФ-2 в дыхательных путях на фоне длительного приема ингибиторов АПФ (ИАПФ) и / или сартанов дает возможность рассматривать это как фактор, при котором риск заражения COVID-19 увеличивается [10].

В частности, рассматривался вопрос о рациональности отмены ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина-2 (БРА) у лиц, заболевших COVID-19. Такие предположения стали предметом обсуждения на уровне научных кардиологических сообществ России, Европы и США, которые отчетливо сформулировали крайне отрицательное отношение к отмене ингибиторов АПФ и БРА при COVID-19.

Плевральный выпот в виде незначительного по объему осумкованного скопления жидкости определяется по данным ультразвукового исследования (УЗИ) между листками плевры, но является крайне редкой находкой при НКИ, несмотря на частый массивный процесс поражения легких [11]. По данным КТ легких, как правило, это двусторонний выпот малого объема. Со стороны плевры описаны возможные изменения в виде

ее утолщения и подтягивания (ретракции) в сторону поражения [12]. При наличии сочетанной патологии сердечно-сосудистой системы повышается вероятность образования плеврального выпота [13]. Принято мнение, что наличие плеврального выпота обычно связано с тяжелым течением заболевания и указывает на неблагоприятный прогноз [3].

Свободная жидкость в плевральных полостях в умеренном и минимальном количестве лучше визуализируется с помощью МРТ сердца. Так, по мнению В.Н.Лесняк и соавт. частота выявления составила 12 (80 %) случаев. Изменения всегда регистрировались с 2 сторон, объем жидкости, как правило, коррелировал со степенью поражения легочной паренхимы. По данным КТ, «малый» гидроторакс отмечен только в 5 случаях из 12, диагностированных по данным МРТ [14]. В приведенном клиническом наблюдении плевральный выпот не визуализировался на КТ и УЗИ и был обнаружен только по данным МРТ сердца, вероятно, ввиду малых размеров.

Наличие плеврального выпота, появление консолидаций могут свидетельствовать о переходе заболевания в тяжелую стадию или об ухудшении процесса [15].

По данным H. Shi et al., у пациентов ($n = 81$), которые были распределены на 4 группы в зависимости от стадии заболевания (преклинические изменения, 1, 2 и 3-я недели после появления клинической симптоматики), плевральный выпот выявлен в 5 и 13 % случаев во 2-й и 4-й группе соответственно; в 47 % случаев у пациентов 4-й группы обнаружено утолщение плевры, характерное для более поздних стадий заболевания [16].

Наряду с плевральным выпотом в представленном клиническом наблюдении обнаружен экссудативный перикардит. Острый перикардит не всегда диагностируется у пациентов с COVID-19. Так, по результатам исследования [17] показано, что у 6 % пациентов с тяжелой и критической формой НКИ ($n = 83$) зарегистрирована боль в груди, а перикардальный выпот обнаружен только у 4,8 % пациентов, у которых выполнялась КТ легких.

Специалистами Европейского общества кардиологов (*European Society of Cardiology – ESC*) отмечено, что в настоящий момент нет лекарственных средств, содержащих в инструкции по применению показание «перикардит», поэтому вся фармакотерапия заболеваний перикарда назначается по показаниям, не утвержденным регулирующими органами, т. е. является *off-label* [18]. Согласно рекомендациям ESC, основное положение в терапии занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ацетилсалициловая кислота (АСК). Кроме того, помимо стандартной противовоспалительной терапии, рекомендуется назначение колхицина [18]. По данным рандомизированных контролируемых исследований и их метаанализа [19], лечение колхицином у пациентов с острым и рецидивирующим перикардитом ассоциируется со снижением частоты рецидивов перикардита (отношение шансов (ОШ) – 0,57; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,44–0,74), частота повторной госпитализации (ОШ – 0,33; 95%-ный

ДИ – 0,18–0,60) и длительности симптомов в течение 72 ч (ОШ – 0,43; 95%-ный ДИ – 0,34–0,54). В настоящее время колхицин является препаратом первого выбора для добавления к стандартной терапии у пациентов с первым эпизодом перикардита или рецидивами в целях улучшения ответа на терапию, снижения частоты рецидивов и повышения частоты ремиссий [20]. В случае недостаточного эффекта НПВП / АСК и колхицина можно дополнительно назначать ГКС в низких или средних дозах и таким образом использовать тройную терапию – НПВП / АСК + колхицин + ГКС. Следует избегать назначения ГКС при туберкулезе и бактериальных инфекциях [18].

У пациентов с подтвержденной НКИ требуется дополнительное качественное изучение показаний к применению, доз и длительность терапии ГКС для лечения перикардита. По данным исследований выявлена эффективность внутривенного введения метилпреднизолона в высоких дозах в течение 3 дней пациентам с COVID-19 при лечении острого перикардита с последующим переходом на пероральный прием преднизолона и колхицина [7]. В настоящее время возможность рецидива перикардита при COVID-19 неизвестна.

Наряду с доказанным эффектом колхицина при лечении экссудативного перикардита продемонстрировано его положительное влияние на замедление прогрессирования коронавирусной пневмонии [7]. В представленном клиническом наблюдении при использовании колхицина в дозе 1 г в сутки были устранены явления плеврита и перикардита, а также отмечено уменьшение давления в легочной артерии, видимо, за счет уменьшения объема повреждения легочной паренхимы.

Заключение

Согласно литературным данным, экссудативный плеврит и перикардит являются редкими осложнениями НКИ. Возможно, это связано с тем, что основные исследования охватывают стационарный этап. В представленном клиническом наблюдении проявления плеврита и перикардита обнаружены на 43-й день от начала заболевания, в период амбулаторного наблюдения за пациенткой.

Кроме того, продемонстрировано, что наиболее информативным методом для выявления малого перикардального и плеврального выпота является МРТ сердца. Диагностические возможности этого метода превосходят таковые при УЗИ сердца и плевральных полостей, а также КТ легких. Однако в рутинной практике МРТ сердца не используется. Небольшой объем выпота мог бы рассосаться самостоятельно, однако при назначении колхицина в дозе 1,0 г в сутки на 1 мес. отмечено не только устранение явлений перикардита и плеврита, но и снижение давления в ПЖ.

Литература

- Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Caso F., Costa L., Ruscitti P. et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (5): 102524. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102524.
- Христенко Е.А., фон Стакельберг О., Кауцор Х.У. и др. КТ-паттерны при COVID-19 ассоциированных пневмониях – стандартизация описаний исследований на основе глоссария общества Флейшнера. *REJR*. 2020; 10 (1):16–26. DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-1-16-26.
- Li X., Wang L., Yan S. et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 128–132. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.053.
- Akhmerov A., Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ. Res.* 2020; 126 (10): 1443–1455. DOI: 10.1161/circresaha.120.317055.
- Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П. и др. Пульс-терапия стероидными гормонами больных с коронавирусной пневмонией, вызванной COVID-19, системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоемболий (исследование ПУТНИК). *Кардиология*. 2020; 60 (6): 15–29. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1226.
- Li B., Yang J., Zhao F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin. Cardiol.* 2020; 109 (5): 531–538. DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9.
- Zhu H., Rhee J.W., Cheng P. et al. Cardiovascular complications in patients with COVID-19: consequences of viral toxicities and host immune response. *Curr. Cardiol. Rep.* 2020; 22 (5): 32. DOI: 10.1007/s11886-020-01292-3.
- Williams B., Zhang Y. Hypertension, rennin-angiotensin-aldosterone system inhibition, and COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10238): 1671–1673. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31131-4.
- Старостин Д.О., Кузовлев А.Н. Роль ультразвукового исследования легких при COVID-19. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 17 (4): 23–30. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-23-30.
- Zhou S., Wang Y., Zhu T., Xia L. CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. *Am. J. Roentgenol.* 2020; 214 (6): 1287–1294. DOI: 10.2214/AJR.20.22975.
- Винокуров А.С., Беленькая О.И., Золотова Е.А. и др. Дифференциальная диагностика двусторонних изменений легких на опыте стационара по приему внебольничных пневмоний – не только COVID-19. *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (2): 78–95. DOI: 10.24835/1607-0763-2020-2-78-95.
- Лесняк В.Н., Журавлева В.А., Аверьянов А.В. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике поражений легких при COVID-19. *Клиническая практика*. 2020; 11 (2): 51–59. DOI: 10.17816/clinpract34843.
- Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R. et al. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? *J. Ultrasound Med.* 2020; 39 (7): 1459–1462. DOI: 10.1002/jum.15284.
- Shi H., Han X., Jiang N. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (4): 425–434. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
- Li K., Wu J., Wu F. et al. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Invest. Radiol.* 2020; 55 (6): 327–331. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000672.
- Гриневиц В.Б., Губонина И.В., Дощицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630.
- Lutschinger L.L., Rigopoulos A.G., Schlattmann P. et al. Meta-analysis for the value of colchicine for the therapy of pericarditis and of postpericardiotomy syndrome. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2019; 19 (1): 207. DOI: 10.1186/s12872-019-1190-4.
- Adler Y., Charron P., Imazio M. и др. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда 2015. *Российский кардиологический журнал*. 2016; (5): 117–162. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-5-117-162.

Поступила: 28.12.21
Принята к печати: 04.10.22

References

- Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Caso F., Costa L., Ruscitti P. et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (5): 102524. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102524.
- Khristenko E., von Stackelberg O., Kauczor H.U. et al. [CT-patterns in COVID-19 associated pneumonia – unification of radiological reports based on glossary of Fleischner society]. *REJR*. 2020; 10 (1): 16–26. DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-1-16-26 (in Russian).
- Li X., Wang L., Yan S. et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 128–132. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.053.
- Akhmerov A., Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ. Res.* 2020; 126 (10): 1443–1455. DOI: 10.1161/circresaha.120.317055.
- Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P. et al. [Steroid pulse-therapy in patients with coronavirus pneumonia (COVID-19), systemic inflammation and risk of venous thrombosis and thromboembolism (WAYFARER Study)]. *Kardiologiya*. 2020; 60 (6): 15–29. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1226 (in Russian).
- Li B., Yang J., Zhao F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin. Res. Cardiol.* 2020; 109 (5): 531–538. DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9.
- Zhu H., Rhee J.W., Cheng P. et al. Cardiovascular complications in patients with COVID-19: consequences of viral toxicities and host immune response. *Curr. Cardiol. Rep.* 2020; 22 (5): 32. DOI: 10.1007/s11886-020-01292-3.
- Williams B., Zhang Y. Hypertension, rennin-angiotensin-aldosterone system inhibition, and COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10238): 1671–1673. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31131-4.
- Starostin D.O., Kuzovlev A.N. [The role of lung ultrasound in the COVID-19]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2020; 17 (4): 23–30. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-23-30 (in Russian).
- Zhou S., Wang Y., Zhu T., Xia L. CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. *Am. J. Roentgenol.* 2020; 214 (6): 1287–1294. DOI: 10.2214/AJR.20.22975.
- Vinokurov A.S., Belenkaya O.I., Zolotova E.A. et al. [Differential diagnosis of bilateral lungs opacities in the hospital for admission of community-acquired pneumonia – not only COVID-19]. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2020; 24 (2): 78–95. DOI: 10.24835/1607-0763-2020-2-78-95 (in Russian).
- Lesnyak V.N., Zhuravleva V.A., Averyanov A.V. [The capabilities of MRI in the lung lesions diagnosis in patients with COVID-19]. *Klinicheskaya praktika*. 2020; 11 (2): 51–59. DOI: 10.17816/clin-pract34843 (in Russian).
- Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R. et al. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? *J. Ultrasound Med.* 2020; 39 (7): 1459–1462. DOI: 10.1002/jum.15284.
- Shi H., Han X., Jiang N. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (4): 425–434. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
- Li K., Wu J., Wu F. et al. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Invest. Radiol.* 2020; 55 (6): 327–331. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000672.
- Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V. L. et al. [Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 (in Russian).
- Lutschinger L.L., Rigopoulos A.G., Schlattmann P. et al. Meta-analysis for the value of colchicine for the therapy of pericarditis and of postpericardiotomy syndrome. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2019; 19 (1): 207. DOI: 10.1186/s12872-019-1190-4.
- Adler Y., Charron P., Imazio M. et al. [2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2016; (5): 117–162. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-5-117-162 (in Russian).

Received: December 28, 2021

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Чепурненко Светлана Анатольевна – д. м. н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-кардиолог Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница»; тел.: (863) 222-04-23; e-mail: ch.svet2013@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3834-4699>)

Svetlana A. Chepurnenko, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of General Medical Practice (Family Medicine) with Courses in Geriatrics and Physiotherapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Rostov State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia; Cardiologist, State Budgetary Institution of the Rostov region “Rostov Regional Clinical Hospital”; tel.: (863) 222-04-23; e-mail: ch.svet2013@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3834-4699>)

Шавкута Галина Владимировна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации; тел.: (863) 222-04-23; e-mail: ovp@rostgmu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4160-8154>)

Galina V. Shavkuta, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of General Medical Practice (Family Medicine) with Courses in Geriatrics and Physiotherapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Rostov State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (863) 222-04-23; e-mail: ovp@rostgmu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4160-8154>)

Демидова Анна Александровна – лаборант кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (863) 222-04-23; e-mail: ramm.fan@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0619-7775>)

Anna A. Demidova, Laboratory Assistant, Department of General Medical Practice (Family Medicine) with Courses in Geriatrics and Physiotherapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Rostov State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (863) 222-04-23; e-mail: ramm.fan@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0619-7775>)

Участие авторов

Чепурненко С.А., Шавкута Г.В. – концепция и дизайн исследования

Чепурненко С.А., Демидова А.А. – сбор и обработка материала, написание текста, 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

Chepurnenko S.A., Shavkuta G.V. – research concept and design, statistical processing

Chepurnenko S.A., Demidova A.A. – collection and processing of material, text writing, text editing

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

Назначение / отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у больных хронической обструктивной болезнью легких как терапевтический континуум в реальной клинической практике

С.Н.Авдеев^{1,2} ✉, З.Р.Айсанов³, В.В.Архипов⁴, А.С.Белевский³, А.А.Визель⁵, И.В.Демко⁶, А.В.Емельянов⁷, А.А.Зайцев^{8,9}, Г.Л.Игнатова¹⁰, Н.П.Княжеская³, Л.М.Куделя^{11,12}, И.В.Лещенко¹³⁻¹⁵, С.И.Овчаренко¹, А.И.Синопальников⁴, И.Н.Трофименко¹⁶, В.Д.Федотов¹⁷, Р.Ф.Хамитов⁵

- ¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- ³ 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
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2, стр. 1
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, 49
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
- ⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
- ⁸ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации: 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., 3
- ⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств» Министерства науки и высшего образования: 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 11
- ¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Челябинск, Воровского, 64
- ¹¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52
- ¹² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»: 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130
- ¹³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- ¹⁴ 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, 5
- ¹⁵ Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение "Новая больница"»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29
- ¹⁶ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664049, Иркутск, мкр Юбилейный, 100
- ¹⁷ Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 603105, Россия, Нижний Новгород, ул. Семашко, 20

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является прогрессирующим заболеванием. При каждом обострении ухудшается прогноз, снижается качество жизни (КЖ) пациента, увеличивается нагрузка на систему здравоохранения. Наиболее часто для поддерживающей терапии ХОБЛ используются длительно действующие (ДД) бронхолитические препараты – β_2 -агонисты адreno-рецепторов (ДДБА) и ДД антихолинэргические препараты, а также ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в виде двойных и тройных комбинаций. Тройная терапия у лиц с анамнезом обострений является наиболее эффективным методом предотвращения неблагоприятных

ятных исходов. При этом снижается число обострений, повышается КЖ, замедляется прогрессирование заболевания и снижается риск летальных исходов. С другой стороны, ответ на тройную терапию может изменяться с течением времени в зависимости от выраженности воспаления в дыхательных путях, активности инфекции и числа обострений. Для того чтобы сделать терапию конкретного больного персонализированной и более безопасной, современными руководствами по лечению ХОБЛ предлагаются различные показания для эскалации (добавление иГКС) и деэскалации (отмена иГКС) терапии. При этом многие практические вопросы, в частности, как часто следует пересматривать схему лечения и на какие показания для эскалации / деэскалации терапии следует обращать внимание в первую очередь, — остаются недостаточно разработанными. Современная терапия ХОБЛ должна представлять собой целостную последовательность действий врача (*континуум*), которая реагирует на изменения в состоянии пациента *своевременной* эскалацией и деэскалацией терапии (в первую очередь, речь идет о добавлении и отмене ГКС). **Целью** работы явилось создание алгоритма назначения / отмены иГКС у пациентов с ХОБЛ, получающих поддерживающую терапию ДД двойными бронходилататорами, а также разработка терапевтического континуума, при котором учитываются анамнез обострений, выраженность симптомов, уровень эозинофилии периферической крови, а также наличие сопутствующей бронхиальной астмы. **Заключение.** Эта схема может быть полезна как инструмент длительного ведения пациентов в условиях ограничения доступности специализированной медицинской помощи. При применении указанной схемы, легко применимой в реальной клинической практике, учитываются основные современные рекомендации по ведению пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), поддерживающая терапия ХОБЛ, тройная терапия ХОБЛ, фиксированные тройные комбинации, обострения ХОБЛ, иГКС-содержащая терапия ХОБЛ, алгоритм назначения терапии ХОБЛ, терапевтический континуум ХОБЛ.

Конфликт интересов. Авдеев С.Н. сообщает о чтении лекций для компаний ООО «Берингер Ингельхайм», ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», ООО «Къези Фармасьютикалз». Айсанов З.Р. сообщает о чтении лекций для компаний ООО «Берингер Ингельхайм», ООО «Тева», «ГлаксоСмитКляйн», ООО «Къези Фармасьютикалз». Архипов В.В. сообщает о чтении лекций для компаний ООО «Берингер Ингельхайм», «ГлаксоСмитКляйн», ООО «Къези Фармасьютикалз». Куделя Л.М. сообщает о чтении лекций для компаний ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», ООО «Къези Фармасьютикалз». Хамитов Р.Ф. сообщает о чтении лекций для компаний «Сандоз», Р-Фарм, ООО «Къези Фармасьютикалз». Остальные авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Авторы сообщают об отсутствии финансирования данной работы.

Благодарности. Статья размещена при поддержке компании АстраЗенека.

© Авдеев С.Н. и соавт., 2023

Для цитирования: Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Визель А.А., Демко И.В., Емельянов А.В., Зайцев А.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Куделя Л.М., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Синопальников А.И., Трофименко И.Н., Федотов В.Д., Хамитов Р.Ф. Назначение / отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у больных хронической обструктивной болезнью легких как терапевтический континуум в реальной клинической практике. *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 109–118. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-109-118

Inhaled corticosteroids administration/withdrawal as a therapeutic continuum for patients with chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice

Sergey N. Avdeev^{1,2} ✉, Zaurbek R. Aisanov³, Vladimir V. Arkhipov⁴, Andrey S. Belevskiy³, Alexander A. Vizel⁵, Irina V. Demko⁶, Alexander V. Emelyanov⁷, Andrey A. Zaycev^{8,9}, Galina L. Ignatova¹⁰, Nadezhda P. Kniajeskaia³, Lyubov M. Kudelya^{11,12}, Igor V. Leshchenko^{13–15}, Svetlana I. Ovcharenko¹, Alexander I. Sinopalnikov⁴, Irina N. Trofimenko¹⁶, Vasily D. Fedotov¹⁷, Rustem F. Khamitov⁵

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

⁴ Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

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

⁶ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

⁷ North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Kirochnaya 41, Saint-Petersburg, 191015, Russia

⁸ Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation: Gospital'naya pl. 3, Moscow, 105229, Russia

⁹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University of Food Production", Ministry of Science and Higher Education: Volokolamskoye shosse 11, Moscow, 125080, Russia

¹⁰ South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

¹¹ Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: Krasnyy pr. 52, Novosibirsk, 630091, Russia

- ¹² State budgetary healthcare institution of the Novosibirsk region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”: ul. Nemirovicha-Danchenko 130, Novosibirsk, 630087, Russia
- ¹³ Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia
- ¹⁴ 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
- ¹⁵ Limited Liability Company “Novaya bol’nitsa” Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia
- ¹⁶ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: mkr Yubilejnyy 100, Irkutsk, 664079, Russia
- ¹⁷ Federal Budgetary Scientific Institution “Nizhny Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology”, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare: ul. Semashko 20, Nizhny Novgorod, 603105, Russia

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressing disease. Each exacerbation impairs the patient’s prognosis and increases burden for the healthcare system. The most common maintenance treatment options for COPD include long-acting bronchodilators – β_2 -agonists (LABA) and long-acting antimuscarinic agents (LAMA), and inhaled glucocorticosteroids (ICS), in fixed/opened double and triple combinations. Triple therapy in subjects with exacerbation history is the most effective way to prevent negative outcomes of the disease. It can reduce the frequency of exacerbations, slow down the disease progression, improve quality of life, and reduce mortality in the long run. On the other hand, the response to triple therapy may change over the time depending on airways inflammation level, infection activity, and exacerbation frequency. Current COPD guidelines propose different indications for therapy escalation and de-escalation (ICS addition/withdrawal) for more personalized and safe treatment. At the same time, many practical issues of this process are still unclear, e.g. how often treatment regimens should be reviewed and what escalation/de-escalation criteria should be prioritized. The authors strongly believe that COPD therapy should adapt a holistic treatment approach (continuum) with quick responses to any changes in the patient’s condition. **The aim** of our work was to create an algorithm for ICS administration/withdrawal for COPD patients on long-acting dual bronchodilators maintenance therapy and to establish a therapeutic continuum that takes into account exacerbation history, symptoms severity, blood eosinophilia level, and concomitant asthma. **Conclusion.** This instrument can be a useful and convenient tool for long-term patient management when access to specialized medical care might be restricted. It takes into account the main current recommendations for COPD management and is easy to apply in real clinical practice.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), inhaled corticosteroids (ICS), COPD maintenance therapy, COPD triple therapy, single inhaler triple therapy, COPD exacerbations, ICS-containing COPD therapy, COPD prescribing algorithm, COPD therapeutic continuum.

Conflict of interests. Avdeev S.N. reports giving lectures for Boehringer Ingelheim, LLC AstraZeneca Pharmaceuticals, LLC Chiesi Pharmaceuticals. Aisanov Z.R. reports giving lectures for Boehringer Ingelheim, Teva, GSK, LLC Chiesi Pharmaceuticals. Arkhipov V.V. reports giving lectures for Boehringer Ingelheim, GSK, LLC Chiesi Pharmaceuticals. Kudelya L.M. reports giving lectures for LLC AstraZeneca Pharmaceuticals, LLC Chiesi Pharmaceuticals. Khamitov R.F. reports giving lectures for Sandoz, R-Farm, LLC Chiesi Pharmaceuticals. Other authors report absence conflict of interests.

Funding. The authors declare that this work has not been funded.

Acknowledgements. Article hosted with the support of AstraZeneca.

© Avdeev S.N. et al., 2023

For citation: Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Vigel A.A., Demko I.V., Emelyanov A.V., Zaycev A.A., Ignatova G.L., Knijajeskaia N.P., Kudelya L.M., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Sinopalnikov A.I., Trofimenko I.N., Fedotov V.D., Khamitov R.F. Inhaled corticosteroids administration/withdrawal as a therapeutic continuum patients with for chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (1): 109–118 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-109-118

Одной из важнейших задач лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) является снижение риска обострений заболевания [1, 2]. Обострения – это ключевые события, которые приводят к прогрессированию симптомов, ухудшению функции легких, снижению переносимости физической нагрузки и в итоге способствуют росту летальности [1].

С начала 2010-х годов при недостаточной эффективности монотерапии появилась тенденция одновременного применения для поддерживающей терапии ХОБЛ 2 ингаляционных бронхолитических препаратов с разными механизмами действия [3]. Такая комбинация позволяет достигнуть синергизма бронходилатирующего действия и снизить выраженность одышки и других симптомов ХОБЛ без увеличения рисков, связанных с повышением дозы препарата [4–6]. При назначении комбинации длительно действующих (ДД) β_2 -агонистов адренорецепторов (ДДБА) и антихолинергических препаратов (ДДАХП) дополнительно снижа-

ется риск обострений ХОБЛ, но это не означает, что применение 2 препаратов способно решить проблему профилактики обострений у всех больных.

Дополнительным компонентом, усиливающим бронхолитическое действие комбинации ДДАХП и ДДБА и позволяющим снизить риск обострений, являются ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС). Установлено, что иГКС препятствуют развитию резистентности рецепторов к ДДБА, а ДДБА и ДДАХП, в свою очередь, облегчают проникновение противовоспалительного агента в дистальные отделы бронхов [5]. Кроме того, при назначении комбинации иГКС с ДД бронхолитическими препаратами дополнительно может оказывать антиремоделлирующее действие на эпителий и гладкую мускулатуру дыхательных путей [5].

По данным клинических исследований показана эффективность тройной комбинации иГКС / ДДБА / ДДАХП в лечении ХОБЛ у пациентов с анамнезом обострений, получающих поддерживающую терапию

ДД двойным бронходилататором [7–9] в отношении снижения риска обострений и улучшения других клинических исходов.

Однако при добавлении иГКС к ДДБА / ДДАХП отмечаются ограничения, связанные с возможными нежелательными эффектами иГКС, в первую очередь – увеличением частоты развития пневмонии, поэтому при появлении возможности эскалации требуется тщательная оценка соотношения риск / польза [7–9].

Несмотря на общую убежденность экспертов в эффективности иГКС, конкретные показания и противопоказания для их назначения и отмены в разных клинических рекомендациях различаются. Кроме того, при практическом использовании ряда рекомендаций отмечается риск того, что при отмене иГКС их повторное назначение в дальнейшем не будет рассматриваться. Таким образом, пациенты с временными противопоказаниями навсегда лишаются преимуществ терапии иГКС. И напротив, больные, которым иГКС были назначены однажды, могут продолжать принимать эти препараты длительно, несмотря на риски.

С целью разработки удобного для лечащих врачей алгоритма эскалации / деэскалации поддерживающей терапии группой экспертов Российского респираторного общества (РРО) проведен обзор ведущих руководств по ведению пациентов с ХОБЛ и метаанализов исследований тройных комбинаций. Известно, что у пациентов с выраженными симптомами ХОБЛ при *двойной бронходилатации* отмечается ряд преимуществ перед монокомпонентной терапией по влиянию на одышку, функциональные показатели и качество жизни (КЖ) при отсутствии дополнительных ограничений по безопасности [10], поэтому при разработке алгоритма выработаны критерии добавления / отмены иГКС-компонента к поддерживающей терапии пациентов, получающих *двойную бронходилатацию*.

Целью работы явились создание алгоритма назначения / отмены иГКС у пациентов с ХОБЛ, получающих поддерживающую терапию ДД двойными бронходилататорами, а также разработка *терапевтического континуума*, при котором учитывались бы анамнез обострений, выраженность симптомов, уровень эозинофилии периферической крови, а также наличие сопутствующей бронхиальной астмы (БА). На основании оценки выраженности симптомов, риска обострений и других особенностей для практического применения предложен алгоритм назначения / отмены иГКС у пациентов, который может рассматриваться как терапевтический континуум ведения пациентов.

Доказательная база – основа для разработки алгоритма. Данные клинических исследований и метаанализов

Существует значительное количество клинических исследований, определяющих преимущества и риски как назначения, так и отмены иГКС у пациентов с ХОБЛ, получающих максимальную бронходилатацию. Так, по данным исследований IMPACT, TRIBUTE, ETHOS, помимо достоверного влияния на риск

обострений, продемонстрировано улучшение функциональных показателей и исходов, сообщаемых теми пациентами, которые получали фиксированную тройную комбинацию иГКС / ДДБА / ДДАХП в сравнении с ДДБА / ДДАХП [7–9].

По результатам метаанализов и систематических обзоров эти выводы подтверждаются, продемонстрирована также превосходящая эффективность тройной терапии перед двойными комбинациями по влиянию на различные конечные точки [11–13]. Так, по результатам анализа *M. Cazzola et al.*, объединившего данные 14 клинических исследований ($n > 16\,000$), тройная терапия иГКС / ДДБА / ДДАХП, вне зависимости от анамнеза обострений у пациентов, превосходит ДДБА / ДДАХП по влиянию на частоту обострений ХОБЛ (относительный риск (ОР) – 0,70; 95%-ный ДИ – 0,53–0,94), а также динамику показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) (среднее различие – +37,94 мл; 95%-ный ДИ – 18,83–53,89). Отмечено, что у пациентов с более высокой эозинофилией периферической крови (≥ 300 кл. / мкл) эффект тройной терапии в отношении снижения риска обострений еще более значителен (ОР – 0,57; 95%-ный ДИ – 0,48–0,68) [11]. По данным метаанализа *S. Langham et al.*, проведенного на основе 6 клинических исследований, при проведении которых фиксированная тройная комбинация иГКС / ДДБА / ДДАХП сравнивалась с моно- и двухкомпонентной бронходилатацией, также продемонстрировано *снижение частоты среднетяжелых / тяжелых обострений* ХОБЛ по сравнению с таковой при назначении ДДБА / ДДАХП на 15–52 % при некотором повышении риска пневмонии [12].

Интересны также результаты метаанализа исследований по применению 3 фиксированных тройных комбинаций иГКС / ДДБА / ДДАХП в сравнении с аналогичными молекулами двойных бронхолитических препаратов (*L. Calzetta et al.*, 2021) [13]. По результатам анализа 4 таких клинических исследований (ETHOS, KRONOS, IMPACT и TRILOGY), объединившего данные > 21 тыс. пациентов с ХОБЛ и анамнезом обострений, продемонстрировано достоверное снижение частоты среднетяжелых / тяжелых обострений при добавлении иГКС к двойной бронходилатации. На основании результатов упомянутых исследований построено ранжирование по эффективности различных вариантов поддерживающей терапии ХОБЛ (анализ площади под кривой совокупного ранжирования – *Surface under the cumulative ranking curve analysis*), которое может быть представлено для лиц с уровнем эозинофилов ≤ 300 кл. / мкл как иГКС / ДДБА / ДДАХП $>$ ДДБА / ДДАХП $>$ иГКС / ДДБА, а ≥ 300 кл. / мкл – как иГКС / ДДБА / ДДАХП $>$ иГКС / ДДБА $>$ ДДБА / ДДАХП [5, 13].

Помимо работ по изучению эффектов увеличения объема терапии, интерес представляют также результаты клинических исследований и метаанализов, по данным которых определялась эффективность и безопасность деэскалации / отмены иГКС в составе тройной комбинации у пациентов с ХОБЛ. Так, часто обсуждаются результаты исследования WISDOM,

в котором у пациентов с ХОБЛ, выраженной бронхиальной обструкцией и обострениями в анамнезе изучался эффект постепенной отмены иГКС. По данным исследования продемонстрировано, что, несмотря на сходную частоту среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ в группах, после отмены иГКС у пациентов наблюдалось достоверно более выраженное снижение функциональных показателей (разница в группах по показателю конечного ОФВ₁ через 52 нед. составила 43 мл; $p = 0,001$) [14]. Частота побочных эффектов, в т. ч. пневмонии, а также сердечно-сосудистых нежелательных явлений (НЯ) не различалась в группах вне зависимости от применения иГКС [14].

По результатам исследования SUNSET по отмене иГКС у больных ХОБЛ показано, что даже у лиц с невысоким риском обострений (0–1 обострение за предшествующие 12 мес.) при переключении с тройной терапии на комбинацию 2 бронходилататоров уже через 26 нед. достоверно ухудшаются функциональные показатели [15].

Помимо WISDOM и SUNSET, существует ряд других исследований по изучению отмены иГКС у пациентов с ХОБЛ. Так, в метаанализе *L. Calzetta et al.* (2017) суммирован эффект деэскалации терапии 10 подобных клинических исследований у более чем 6 тыс. пациентов. Отмечено, что после отмены иГКС общая частота среднетяжелых / тяжелых обострений увеличивалась незначительно ($p > 0,05$), но при этом достоверно уменьшалось время до первого обострения ($p < 0,05$), а также клинически значимо возрастал риск развития тяжелых обострений (ОР – $> 1,20$). Кроме того, при отмене иГКС достоверно ($p < 0,001$) ухудшались как функция легких (–30 мл ОФВ₁), так и КЖ пациентов (+1,24 ед. согласно оценке при помощи вопросника госпиталя Святого Георгия (*St. Georges Respiratory questionnaire* (SGRQ))) [16].

Анализ соотношения польза / риск при применении тройной комбинации у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Вопрос о назначении иГКС пациентам с ХОБЛ должен решаться взвешенно и в каждом случае необходимо учитывать соотношение польза / риск. Известно, что при доказанном влиянии на снижение риска обострений при назначении иГКС у пациентов с ХОБЛ может повышаться риск развития пневмонии. По данным клинических исследований между назначением иГКС и развитием пневмонии показана лишь слабая корреляционная связь ($p = 0,049$), в то время как другие факторы (выраженность бронхиальной обструкции, возраст, индекс массы тела) ассоциированы с риском развития пневмонии при ХОБЛ в значительно большей степени [17]. Обострения ХОБЛ являются гораздо более частыми событиями (около 40 %) в жизни пациентов, чем пневмонии (2–7 %) [18]. Среднетяжелые и тяжелые обострения способствуют прогрессированию ХОБЛ, при этом увеличивается риск последующих обострений, при которых снижается легочная функция и ухудшается КЖ, а также повышается риск летального исхода [19, 20].

Важно отметить, что по данным клинических исследований развитие пневмонии не ассоциировано с повышением риска летального исхода у пациентов, получающих иГКС [7, 18]. Поскольку при иГКС-содержащей терапии снижается частота обострений и несколько повышается риск пневмонии, особый интерес для оценки соотношения польза / риск представляет определение комбинированной конечной точки – времени до первого неблагоприятного события, которым может быть как обострение ХОБЛ, так и пневмония. По данным исследования IMPACT показано, что на фоне тройной терапии период до развития первого среднетяжелого / тяжелого обострения или пневмонии был статистически значимо продолжительнее такового у пациентов, получающих двойную бронходилатирующую терапию (ОР – 0,87; 95%-ный ДИ – 0,82–0,92). По результатам анализа периода до первого тяжелого неблагоприятного события, которым могло быть как тяжелое обострение, так и тяжелая пневмония (с госпитализацией), также показано достоверное преимущество при назначении иГКС (ОР – 0,76; 95%-ный ДИ – 0,65–0,89) [21]. На основании результатов рандомизированных клинических исследований и метаанализов экспертами Европейского медицинского агентства сделано заключение о том, что у пациентов с ХОБЛ и риском обострений польза от применения иГКС превышает возможные риски [22].

Место тройной терапии по данным клинических руководств: нерешенные вопросы

Принимая во внимание то, что каждое обострение способствует прогрессированию ХОБЛ, очень важно определить четкие показания для эскалации / деэскалации поддерживающей терапии заболевания. Общеизвестно, что основанием для перехода с двойной бронходилатации на тройную схему является анамнез обострений. Однако по данным различных международных и национальных руководств отмечено, что в качестве критерия для добавления иГКС используется разное число обострений. Так, Глобальной инициативой по хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) в качестве точки отсчета рекомендуется принимать 2 среднетяжелых или 1 тяжелое обострение в течение последних 12 мес. [1], а экспертами Американского торакального общества (*American Thoracic Society – ATS*) – ≥ 1 среднетяжелое / тяжелое обострение за этот же период [23].

Помимо этого, по данным некоторых руководств по ведению пациентов с ХОБЛ в ряде случаев рекомендуется переход на тройную терапию даже при отсутствии анамнеза обострений. Так, рекомендациями Национального института здоровья и врачебной практики Великобритании (*National Institute of Health and Care Excellence – NICE*) предусматривается назначение тестового курса иГКС в добавление к двойной бронходилатации у тех пациентов, симптомы заболевания у которых существенно ухудшают КЖ и ограничивают повседневную активность вне зависимости от анамне-

за обострений. Объем терапии переоценивается через 3 мес. и в случае положительной динамики симптомов к дальнейшему применению рекомендуется тройная терапия [24]. Аналогичного мнения придерживаются эксперты Канадского торакального общества (*Canadian Thoracic Society*), считая основанием для перехода на тройную терапию выраженные симптомы и низкое КЖ у пациентов, получающих ДДБА / ДДАХП [25]. Экспертами GOLD эта позиция не поддерживается, при этом признается необходимость тройной терапии у пациентов с анамнезом ≥ 2 среднетяжелых обострений и / или ≥ 1 тяжелого обострения за последние 12 мес. [1].

Общепризнанным маркером эффективности иГКС-содержащей терапии у пациентов с ХОБЛ является эозинофилия периферической крови. Однако выбирать терапевтическую тактику, исходя только из этого показателя, невозможно, поскольку имеется непрямая зависимость выраженности эффекта иГКС от уровня эозинофилии, который может меняться с течением времени в зависимости от разных обстоятельств [1]. В качестве порогового уровня эозинофилии крови, при помощи которого определяется чувствительность к иГКС и делается вывод о возможности их назначения в составе тройной терапии для пациентов, у которых пересматривается объем терапии, экспертами GOLD рассматривается показатель ≥ 100 кл. / мкл [1]. Эозинофилия ≥ 300 кл. / мкл определяется GOLD как маркер высокой эффективности иГКС [1]. Этот факт составляет также основу рекомендаций экспертов Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*), определяющих возможность отмены иГКС у пациентов с ХОБЛ. Так, пациентам с эозинофилией крови ≥ 300 кл. / мкл вне зависимости от анамнеза обострений отмена иГКС не рекомендуется (сильная рекомендация (*strong recommendation*)) [26].

Таким образом, факторами, определяющими тактику врача в отношении необходимости тройной терапии при ХОБЛ, являются анамнез обострений, выраженность симптомов ХОБЛ, уровень эозинофилии периферической крови, риск НЯ, а также наличие сопутствующего диагноза БА, при котором исключительно важен прием поддерживающей иГКС-содержащей терапии.

Назначение / отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у больных хронической обструктивной болезнью легких как терапевтический континуум

Клинический опыт применения иГКС и подходы, принятые в руководствах, отражают востребованность тройной терапии при ХОБЛ и актуализируют необходимость алгоритмов своевременной эскалации / деэскалации, особенно в условиях возможного ограничения доступности специализированной медицинской помощи, связанного с пандемией.

В декабре 2021 г. группой экспертов РРО разработан и согласован алгоритм назначения и отмены иГКС, который может рассматриваться как терапевтический континуум ведения пациентов с ХОБЛ. Принята во внимание имеющаяся доказательная база (данные клинических исследований и метаанализов), а также опыт других национальных и международных пульмонологических ассоциаций – экспертных групп GOLD, ATS, ERS и др. [1, 7–9, 11, 14, 15, 23–26].

Разработанный алгоритм отвечает на практические вопросы о том, когда необходимо назначать иГКС пациентам с выраженными симптомами ХОБЛ (по результатам теста оценки ХОБЛ (*COPD Assessment Test (CAT)*) ≥ 10 баллов) и модифицированной шкалы одышки (*The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC)*) ≥ 2 баллов), получающим поддержи-

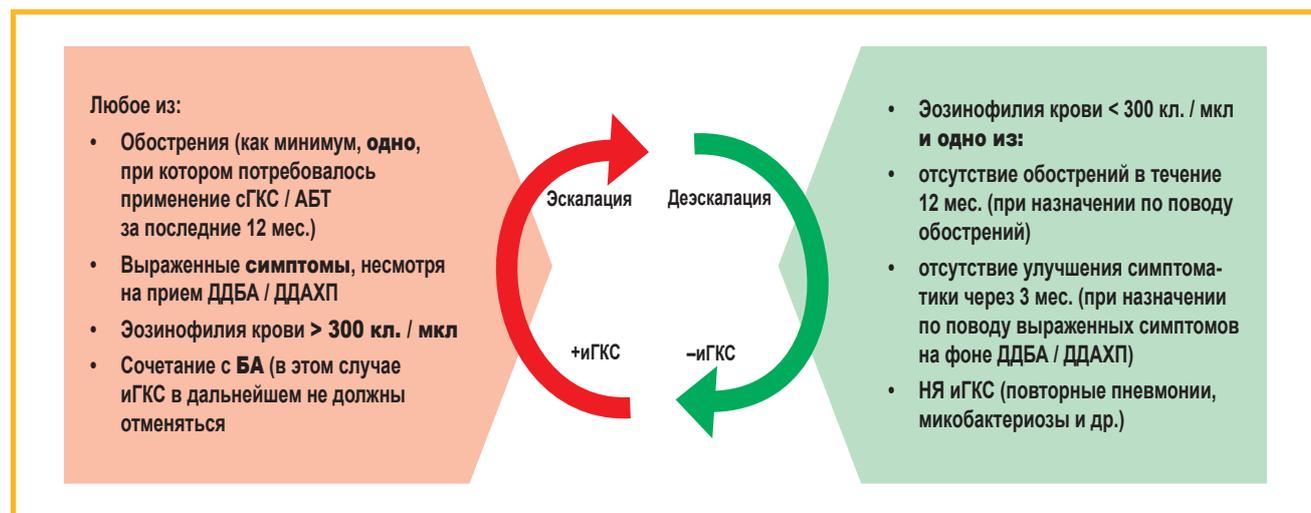


Рисунок. Назначение / отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у больных хронической обструктивной болезнью легких как терапевтический континуум

Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды; АБТ – антибактериальная терапия; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β -агонисты адренорецепторов; БА – бронхиальная астма; НЯ – нежелательные явления; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure. Inhaled corticosteroids administration/withdrawal as a therapeutic continuum in COPD patients

вающую терапию ДД двойными бронхолитическими препаратами, а также в какие сроки желательно проводить пересмотр объема терапии и что является основанием для отмены иГКС и возвращения к применению ДДБА / ДДАХП (см. рисунок).

В качестве критериев назначения иГКС в дополнение к бронхолитической терапии определены следующие факторы:

- ≥ 1 среднетяжелое (или тяжелое) обострение за предшествующие 12 мес., по поводу которого назначалась антибактериальная и / или терапия системными ГКС (сГКС). В этом случае при периодической оценке подразумеваются ежегодный анализ частоты обострений и отмена иГКС в случае отсутствия обострений на протяжении последних 12 мес. [23];
- отсутствие анамнеза обострений, выраженная симптоматика на фоне регулярного применения ДД двойного бронходилататора, оказывающая негативное влияние на повседневную активность и снижающая КЖ. В этом случае рекомендовано пробное назначение иГКС / ДДБА / ДДАХП сроком на 3 мес., по истечении которых оценивается динамика состояния пациента. Если отмечено уменьшение выраженности симптомов — назначение тройной терапии может быть продолжено до 12 мес. (до следующей переоценки), в случае отсутствия улучшения рекомендуется отмена иГКС и возврат к применению ДД двойного бронходилататора [24, 25];
- эозинофилия крови ≥ 300 кл. / мкл вне зависимости от анамнеза обострений. У таких пациентов при отсутствии диагностированных НЯ при приеме иГКС отмена тройной терапии не должна рассматриваться вне зависимости от риска обострений [26];
- сопутствующий диагноз БА [1].

Вопрос о целесообразности отмены иГКС в составе тройной терапии должен рассматриваться у пациентов с ХОБЛ без сопутствующего диагноза БА при уровне эозинофилов крови < 300 кл. / мкл [1, 26] в отсутствие следующих факторов:

- обострений, при которых потребовалось применение антибактериальной терапии и / или сГКС на протяжении последних 12 мес. [23, 24];
- улучшение самочувствия пациента на протяжении 3 мес. после добавления иГКС к двойной бронходилатации по поводу выраженных симптомов и снижения КЖ [24, 25].

Кроме того, отмена иГКС может быть рекомендована при возникновении НЯ, связанных с их использованием (повторные пневмонии, микобактериозы, и др.), при условии, что возможный риск их применения превосходит пользу [1].

Заключение

Применение тройной терапии иГКС / ДДБА / ДДАХП при ХОБЛ является динамическим процессом, при котором требуется регулярная оценка состояния пациента с учетом течения заболевания и коморбидного

статуса. Использование предложенного алгоритма, включающего ведущие рекомендации руководств и заключения метаанализов, поможет подобрать практикующему врачу правильную терапию, направленную на улучшение КЖ пациента и снижение летальности при ХОБЛ.

Важно помнить, что необоснованная отмена иГКС может стать причиной нового обострения ХОБЛ у пациентов. При этом хорошо известно, что каждое последующее обострение, как правило, тяжелее предыдущего, а риск летального исхода после каждого тяжелого обострения ХОБЛ крайне высок [2, 6]. Кроме того, безрецидивный период со временем становится все короче, при этом очень важно не упустить «окно возможностей» для назначения тройной терапии, при которой достоверно снижается риск клинически значимых ухудшений и доказано улучшается прогноз жизни пациента.

Литература / References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2022 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf [Accessed: July 18, 2022].
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392. / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392 (in Russian).
3. Avdeev S., Aisanov Z., Arkhipov V. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients: rationale and algorithms. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 1267–1280. DOI: 10.2147/copd.s207775.
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. Calzetta L., Matera M.G., Rogliani P., Cazzola M. The role of triple therapy in the management of COPD. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2020; 13 (8): 865–874. DOI: 10.1080/17512433.2020.1787830.
6. Cazzola M., Rogliani P., Laitano R. et al. Beyond dual bronchodilation — triple therapy, when and why. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17: 165–180. DOI: 10.2147/COPD.S345263.
7. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
8. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391 (10125): 1076–1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
9. Rabe K.F., Martinez F.J., Ferguson G.T. et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (1): 35–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1916046.
10. Oba Y., Sarva S., Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax*. 2016; 71 (1): 15–25. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206732.
11. Cazzola M., Rogliani P., Calzetta L., Matera M.G. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (6): 1801586. DOI: 10.1183/13993003.01586-2018.
12. Langham S., Lewis J., Pooley N. et al. Single-inhaler triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 242. DOI: 10.1186/s12931-019-1213-9.

13. Calzetta L., Ritondo B.L., de Marco P. et al. Evaluating triple ICS/LABA/LAMA therapies for COPD patients: a network meta-analysis of ETHOS, KRONOS, IMPACT, and TRILOGY studies. *Expert Rev. Respir. Med.* 2021; 15 (1): 143–152. DOI: 10.1080/17476348.2020.1816830.
14. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.
15. Chapman K.R., Hurst J.R., Frent S.M. et al. Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (3): 329–339. DOI: 10.1164/rccm.201803-0405OC.
16. Calzetta L., Matera M.G., Braido F. et al., Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a meta-analysis. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017; 45: 148–158. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.06.002.
17. Williams N.P., Coombs N.A., Johnson M.J. et al. Seasonality, risk factors and burden of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database study using linked health care records. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 313–322. DOI: 10.2147/COPD.S121389.
18. Izquierdo J.L., Cosio B.G. The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: when less is better. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3539–3547. DOI: 10.2147/COPD.S175047.
19. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57 (10): 847–852. DOI: 10.1136/thorax.57.10.847.
20. Kanner R.E., Anthonisen N.R., Connett J.E. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (3): 358–364. DOI: 10.1164/ajrccm.164.3.2010017.
21. Dransfield M.T., Criner G.J. et al. Risk of exacerbation and pneumonia with single-inhaler triple versus dual therapy in IMPACT. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 18 (5): 788–798. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202002-096OC.
22. European Medicines Agency. Inhaled corticosteroids (ICS) containing medical products indicated in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Assessment report EMA/330021/2016. London, UK: European Medicines Agency; 2016. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/inhaled-corticosteroids-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf [Accessed: July 11, 2022].
23. Nici L., Mammen M.J., Charbek E. et al. Pharmacologic management of chronic obstructive pulmonary disease. An Official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (9): e56–69. DOI: 10.1164/rccm.202003-0625ST.
24. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2018. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115> [Accessed: July 30, 2022].
25. Bourbeau J., Bhutani M., Hernandez P. et al. Canadian Thoracic Society Clinical practice guideline on pharmacotherapy in patients with COPD – 2019 update of evidence. *Can. J. Respir. Crit. Care Sleep Med.* 2019; 3 (4): 210–232. DOI: 10.1080/24745332.2019.1668652.
26. Chalmers J.D., Laska I.F., Franssen F.M.E. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2000351. DOI: 10.1183/13993003.00351-2020.

Поступила: 21.11.22

Принята к печати: 11.01.23

Received: November 21, 2022

Accepted for publication: January 11, 2023

Информация об авторах / Authors Information

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), 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; 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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Айсанов Заурбек Рамазанович — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Архипов Владимир Владимирович — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 252-21-04; e-mail: arkhipov@gmx.us (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>)

Vladimir V. Arkhipov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 252-21-04; e-mail: arkhipov@gmx.us (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>)

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia, Head of Laboratory of Pulmonary Rehabilitation and Respiratory Health Research; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Визель Александр Андреевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой физиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru (SPIN: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

Alexander A. Vazel, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiopulmonology and Pulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru (SPIN: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

Демко Ирина Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Internal Medicine No.2 with Postgraduate Physician Training Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

Емельянов Александр Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

Alexander V. Emelyanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

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>)

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; главный внештатный специалист-пульмонолог Уральского федерального округа; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

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; Chief Pulmonologist, Ural Federal District; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Княжеская Надежда Павловна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: kniajeskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>)

Nadezhda P. Kniajeskaia, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: kniajeskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>)

Куделя Любовь Михайловна – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней имени академика Л.Д.Сидоровой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», главный пульмонолог Новосибирской области; тел.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6602-5460>)

Lyubov M. Kudelya, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Diseases named after Academician L.D. Sidorova, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Head of Pulmonology Department, State budgetary healthcare institution of the Novosibirsk region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”, Chief Pulmonologist of the Novosibirsk region; tel.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6602-5460>)

Лешенко 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 научно-клинического отдела 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”» главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской области, заслуженный врач Российской Федерации; 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 and Pulmonology, 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, Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association, Chief Freelance Pulmonologist, Healthcare Ministry of the Sverdlovsk Region, Honored Doctor of the Russian Federation; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Овчаренко Светлана Ивановна – д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-56-67; e-mail: svetfkk@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8264-6635>)

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor, Department No.1 of General Internal Medicine, N.V.Sklyphosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University); tel.: (499) 248-56-67; e-mail: svetfkk@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8264-6635>)

Синопальников Александр Игоревич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 728-83-69; e-mail: aisyn@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1990-2042>)

Alexander I. Sinopalnikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 728-83-69; e-mail: aisyn@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1990-2042>)

Трофименко Ирина Николаевна – д. м. н., заведующая кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последилового образования – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>)

Irina N. Trofimenko, Doctor of Medicine, Head of the Department of Clinical Allergy and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>)

Федотов Василий Дмитриевич – к. м. н., старший научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Нижегородской области; тел.: (831) 438-91-36; e-mail: klotd@nniigp.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4307-9321>)

Vasily D. Fedotov, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Clinical Department, Federal Budgetary Scientific Institution “Nizhny Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology”, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; chief non-staff pulmonologist of the Ministry of Healthcare of the Nizhegorodskaya oblast; tel.: (831) 438-91-36; e-mail: klotd@nniigp.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4307-9321>)

Хамитов Рустэм Фидатович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (843) 236-06-52; e-mail: rhamitov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8821-0421>)

Rustem F. Khamitov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (843) 236-06-52; e-mail: rhamitov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8821-0421>)

Участие авторов

Авдеев С.Н. — разработка алгоритма терапевтического континуума, поиск и анализ научных доказательных данных, научная редакция статьи
Айсанов З.Р. — разработка алгоритма терапевтического континуума, поиск и анализ научных доказательных данных, научная и техническая редакция статьи

Архипов В.В. — разработка и подготовка текста статьи, разработка алгоритма терапевтического континуума, поиск и анализ научных доказательных данных

Емельянов А.В. — разработка алгоритма терапевтического континуума, поиск и анализ научных доказательных данных, научная и техническая редакция статьи

Остальные авторы — разработка алгоритма терапевтического континуума, поиск и анализ научных доказательных данных, ревизия текста статьи
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Avdeev S.N. — development of the therapeutic continuum algorithm, scientific research and analysis, scientific editing

Aisanov Z.R. — development of the therapeutic continuum algorithm, scientific research and analysis, scientific and technical editing

Arkhipov V.V. — article development and writing, development of the therapeutic continuum algorithm, scientific research and analysis, scientific and technical editing

Emelyanov A.V. — development of the therapeutic continuum algorithm, scientific research and analysis, scientific and technical editing

Other authors — development of the therapeutic continuum algorithm, scientific research and analysis, article review

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

Организация биологической терапии пациентов с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой в Красноярском крае

И.В.Демко, Е.А.Собко, А.Ю.Крапошина ✉, Н.А.Шестакова

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А

Резюме

Время тяжелой бронхиальной астмы (БА), которая остается неконтролируемой, несмотря на использование оптимальной базисной терапии, весьма существенно, при этом заболевании требуется значительное вложение денежных средств. Тяжелая БА (ТБА) представляет собой гетерогенное заболевание дыхательных путей, патофизиологические механизмы воспаления при этом весьма сложны и в целом подразделяются на 2 типа: эозинофильное и неэозинофильное. **Целью** работы явился анализ данных литературы по применению таргетной генно-инженерной терапии у больных ТБА и организации иммунобиологической терапии на территории Красноярского края. При лечении тяжелой эозинофильной БА (ТЭБА), установленной на основе фенотипирования, доказана эффективность таргетных препаратов, рекомендуемых всеми современными руководствами по лечению ТБА. В настоящее время в мире одобрено несколько биологических препаратов для лечения ТЭБА, нацеленных на конкретные эндотипы и фенотипы. Это антитела, связывающие иммуноглобулин Е (омализумаб), антагонисты интерлейкина-5 (меполизумаб, реслизумаб) и его рецептора (бенрализумаб), а также антитела, избирательно связывающиеся с рецепторами IL-4 и IL-13 (дупилумаб). Терапия эозинофильного воспаления представляет собой относительно новое направление лечения БА, при этом важно понимать их долгосрочную эффективность и безопасность. **Заключение.** Важным является выявление пациентов с ТЭБА из общей когорты больных БА, своевременное направление их к специалистам, у которых имеется возможность и опыт назначения данной терапии, правильный выбор препарата и динамическое наблюдение в процессе лечения. В статье приведены данные об организации биологической терапии пациентов с ТЭБА в Красноярском крае.

Ключевые слова: тяжелая эозинофильная бронхиальная астма, фенотип, эндотип, воспаление, таргетная терапия, бенрализумаб.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования и спонсорской поддержки при проведении исследования.

Благодарности. Статья размещена при поддержке компании FORMED.

© Демко И.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Шестакова Н.А. Организация биологической терапии пациентов с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой в Красноярском крае. *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 119–127. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-119-127

Organization of biological therapy for patients with severe eosinophilic bronchial asthma in the Krasnoyarsk region

Irina V. Demko, Elena A. Sobko, Angelina Yu. Kraposhina ✉, Natalia A. Shestakova

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”: ul. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Patients with severe bronchial asthma, which remains uncontrolled despite the optimal basic therapy, carry a significant healthcare burden and require substantial financial investments. Severe asthma is a heterogeneous airway disease with complex pathophysiological mechanisms that can be broadly divided into inflammatory pathways with eosinophilic and non-eosinophilic inflammation. **Aim.** This study aimed to analyze the literature data on the use of targeted genetic engineering therapy in patients with severe bronchial asthma, as well as to analyze the organization of immunobiological therapy in the Krasnoyarsk Territory. The addition of targeted drugs for severe eosinophilic bronchial asthma based on phenotyping has proven to be effective and is recommended by all current guidelines. Today, several biologics targeting specific endotypes and phenotypes has been approved for the treatment of severe eosinophilic asthma worldwide. These are antibodies binding immunoglobulin E (omalizumab), antagonists of interleukin-5 (mepolizumab, reslizumab) and its receptor (benralizumab), as well as antibodies selectively binding to the IL-4 and IL-13 receptors (dupilumab). Eosinophilic inflammation therapy is a relatively new direction of asthma treatment, and understanding its long-term efficacy and safety is important. **Conclusion.** It is essential to differentiate patients with severe eosinophilic asthma from the general cohort of asthma patients, timely refer them to specialists who can prescribe this therapy and have experience with it, select the drug correctly, and monitor the patients during the treatment. This article describes organization of biological therapy for patients with severe eosinophilic bronchial asthma in the Krasnoyarsk Territory.

Key words: severe eosinophilic bronchial asthma, phenotype, endotype, inflammation, targeted therapy, benralizumab.

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

Funding. The authors declare no funding and sponsorship for this study.

Acknowledgments. The article was posted with the support of FORMED.

© Demko I.V. et al., 2023

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей. В мире БА страдают около 315 млн человек [1].

Согласно определению Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global Initiative for Asthma – GINA*, 2022), тяжелая БА (ТБА) – это БА, которая остается неконтролируемой при использовании оптимальной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) / длительно действующими β_2 -агонистами адrenoрецепторов при условии коррекции сопутствующих факторов, а также такая БА, течение которой ухудшается при снижении высоких доз иГКС [2]. Распространенность ТБА оценивается в 3–10 %, однако именно на пациентов этой группы затрачивается бо́льшая часть средств, выделяемых для лечения БА в целом. Для верификации диагноза ТБА необходимо исключить модифицируемые факторы риска отсутствия контроля – низкую приверженность назначенной базисной терапии, неправильную технику ингаляции, альтернативные диагнозы и неконтролируемые сопутствующие заболевания.

Важной характеристикой тяжелой БА являются частые и тяжелые обострения и госпитализация по этому поводу (определяемые как поступление в стационар и / или обследование и лечение в медицинском учреждении в течение ≥ 24 ч) [3, 4]. По данным исследований показано, что больные ТБА по сравнению с пациентами с легкой и среднетяжелой БА в 15 раз чаще обращаются за неотложной помощью и в 20 раз чаще попадают в стационар [5]. Социально-экономическое бремя ТБА обуславливает необходимость разработки альтернативных методов лечения, применение которых делает возможным модифицировать течение заболевания. Такой болезнь-модифицирующий подход основывается на принципах персонализированной медицины, что определяет необходимость выделения подтипов БА по фенотипу на основе клинических, функциональных параметров или характеру воспаления [6, 7].

Целью работы явился анализ данных литературы по применению таргетной генно-инженерной терапии у больных ТБА и организации иммунобиологической терапии на территории Красноярского края.

Фенотип отражает внешние характеристики болезни и, по сути, представляет собой клинический «портрет» пациента. Примечательно, что у большинства больных могут регистрироваться признаки различных фенотипов; также известно, что фенотип БА может изменяться с течением времени. Согласно рекомендациям Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma – GINA*, 2022), наиболее распространенными фенотипами БА являются аллергическая БА, неаллергическая БА, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей, БА с ожирением [2].

Основу выделения эндотипов у пациентов с ТБА составляют патофизиологические и молекулярные особенности заболевания. Все многообразие иммунопатологических механизмов сводится к 2 основным эндотипам – БА с высоким уровнем Т2-воспаления и БА с низким уровнем Т2-воспаления. Т2-эндотип является наиболее распространенным и изученным. Выделены ключевые молекулы, определяющие развитие воспаления в том или ином случае. Запуск патологического каскада осуществляется в результате взаимодействия эпителия дыхательных путей с факторами внешней среды и, как следствие, синтеза эпителиальными клетками сигнальных веществ – аларминов (интерлейкинов (IL)-33, -25, тимического стромального лимфопоэтина (TSLP)).

Известно, что ведущая роль в активации механизмов адаптивного иммунитета отводится TSLP, в то время как IL-33 и IL-25 в большей мере отвечают за активацию врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2-клеток), являющихся частью врожденного иммунитета. TSLP играет ключевую роль в воспалении дыхательных путей, регулируя как Th1, так и Th2 пути [8, 9]. Для активации ILC2-клеток не требуется антигенной стимуляции. Так, развитие воспаления может провоцироваться воздействием неспецифических триггеров, таких как курение, поллютанты, вирусы, что характерно для неаллергической ТБА. Th2-ассоциированный и ILC2-ассоциированный каскады не являются взаимоисключающими, а наоборот, могут усиливать друг друга. Результатом активации клеток как врожденного, так и адаптивного иммунитета является гиперпродукция цитокинов IL4, IL-5 и IL-13. В случае аллергической ТБА отдельная роль отводится IL-9 (является фактором роста тучных клеток) и иммуноглобулину (Ig) E (опосредует активацию тучных клеток с последующим выбросом большого количества провоспалительных медиаторов). Также при аллергическом воспалении значительную роль играет IL-4, отвечающий за дифференцировку наивных Th0 в Th2-лимфоциты, а также за переключение продукции Ig B-лимфоцитами с IgM на IgE. Значение IL-13 велико во многих аспектах патогенеза БА, таких как переключение продукции антител B-лимфоцитами с IgM на IgE, гиперсекреция слизи, гиперплазия бокаловидных клеток и бронхиальная гиперреактивность. IL-5, обеспечивающий рекрутинг и выживаемость эозинофилов, в большей мере продуцируется ILC2-клетками и таким образом играют ведущую роль в развитии воспаления при неаллергической тяжелой эозинофильной БА (ТЭБА). Эозинофилы, в свою очередь, являются главными эффекторными клетками Т2-воспаления вне зависимости от фенотипических особенностей заболевания.

Эозинофильное воспаление наблюдается примерно у 50 % пациентов с БА и связано с тяжестью заболевания, большей частотой обострений и снижением функции легких [3, 4]. Кроме того, плохой конт-

роль над БА связан с прогрессирующим увеличением эозинофилов мокроты и крови [4, 10]. Последние накапливаются в дыхательных путях и играют роль в воспалении и повреждении тканей за счет высвобождения цитотоксических продуктов, содержащихся в их гранулах [11]. Эозинофилы обладают потенциалом не только активировать Th2-клетки для высвобождения цитокинов, модулирующих заболевание. Имеются также доказательства того, что эозинофилы принимают участие в ремоделировании дыхательных путей за счет высвобождения нескольких профиброгенных молекул, таких как катионный белок эозинофилов и трансформирующий фактор роста- β [11].

У больных ТЭБА преимущественно наблюдается позднее начало заболевания, преобладает эозинофильный тип воспаления (эозинофилы крови ≥ 300 кл. / мкл), наблюдаются частые обострения; прогноз течения БА — неблагоприятный [3].

За последние годы значимо расширились возможности терапии ТЭБА, что связано с получением убедительных данных, подтверждающих эффективность таргетной терапии. Моноклональные антитела являются дорогостоящими препаратами и обладают высокой избирательностью действия, следовательно, перед началом проведения терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) должен быть произведен тщательный отбор пациентов. Прежде всего необходимо уточнить диагноз ТБА, провести коррекцию всех факторов, влияющих на течение заболевания, оптимизировать терапию и оценить результат через 3–6 мес. Если при соблюдении всех указанных условий неконтролируемое течение БА сохраняется, необходимо углубленное обследование пациента с целью исключения альтернативного диагноза и оценки сопутствующей патологии. Так, на данном этапе GINA (2022) дополнительно рекомендуется:

- при уровне эозинофилов крови > 300 кл. / мкл — провести поиск альтернативной причины, в т. ч. исключить паразитарную инвазию (в частности, стронгилоидоз, часто протекающий бессимптомно);
- при уровне эозинофилов крови $> 1\,500$ кл. / мкл — исключить эозинофильный гранулематоз с полиангиитом;
- провести скрининг надпочечниковой недостаточности у пациентов, постоянно получающих системные ГКС (сГКС) либо высокие дозы иГКС.

Несмотря на оптимальную терапию и коррекцию всех модифицируемых факторов, при неконтролируемом течении заболевания и обнаружении маркеров Т2-воспаления возможно применение таргетных препаратов. Применение поддерживающей дозы сГКС должно рассматриваться в последнюю очередь в связи с большим риском возникновения побочных эффектов терапии. В соответствии с положениями GINA (2022) в качестве критериев Т2-воспаления рекомендуется использовать следующие биомаркеры:

- эозинофилы крови ≥ 150 кл. / мкл
и / или
- фракция оксида азота (FeNO) в выдыхаемом воздухе ≥ 20 ppb

и / или

- эозинофилия мокроты $\geq 2\%$

и / или

- возникновение симптомов провоцируется контактом с аллергеном.

С учетом высокой интенсивности терапии ТБА, при отсутствии повышения маркеров Т2-воспаления рекомендуется их повторная оценка по меньшей мере через 1–2 нед. после окончания курса сГКС либо исследование маркеров Т2-воспаления на минимально возможной дозе пероральных ГКС. При получении доказательств наличия Т2-воспаления выбор таргетного препарата производится с учетом клинико-функциональных критериев и данных биомаркерной диагностики.

В настоящее время в реальной клинической практике активно используются 5 таргетных препаратов:

- омализумаб (анти-IgE антитела);
- дупилумаб (антитела, избирательно связывающиеся с рецептором к IL-4 и IL-13);
- бенрализумаб (антагонист рецептора IL-5);
- меполизумаб и реслизумаб (антагонисты IL-5).

Эффективность таргетной терапии оценивается с точки зрения улучшения контроля над заболеванием при помощи Опросника по контролю над симптомами БА (*Asthma Control Questionnaire* — ACQ)-5, -6, -7, а также снижения количества обострений, улучшения показателей ФВД и влияния на качество жизни [12].

Омализумаб является одной из первых биомолекул, продемонстрировавших эффективность при ТБА. Этот препарат разработан для больных с аллергической ТБА. Предикторами выраженного ответа на лечение являются эозинофилы крови ≥ 260 кл. / мкл, FeNO $\geq 19,5$ ppb, сывороточный периостин ≥ 50 нг / мл. Примечательно, что свободный IgE не является прогностическим маркером положительного ответа на лечение.

Дупилумаб блокирует эффекты как IL-4, так и IL-13 через влияние на общую IL-4R α -субъединицу. В исследовании *M. Castro et al.* продемонстрировано, что чем больше уровень FeNO в начале эффекта, тем лучше ожидается эффект в отношении влияния на объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁) [13]. На фоне терапии дупилумабом регистрируется транзитное повышение уровня эозинофилов, у 2 % пациентов отмечалось критическое увеличение ($> 5\,000$ кл. / мкл), однако убедительных данных о наличии связи между назначением дупилумаба и развитием таких тяжелых осложнений, как эозинофильная пневмония и васкулит, на данный момент не получено. Имеющиеся данные свидетельствуют скорее о необходимости тщательной верификации диагноза при исходно высоком уровне эозинофилии крови, назначение данного препарата не рекомендовано при эозинофилии (текущей или анамнестической) $> 1\,500$ кл. / мкл [2]. Примечательно, что GINA (2022) предлагается рассмотреть возможность назначения дупилумаба пациентам, постоянно нуждающимся в применении поддерживающих доз сГКС, даже в отсутствие признаков Т2-воспаления. Также показана эффективность дупилумаба в отношении течения со-

путствующей патологии, в частности атопического дерматита и хронического полипозного риносинусита с полипами в носу [14].

С целью уменьшения эозинофильного воспаления и связанного с ним повреждения тканей у пациентов с БА и при учете центральной роли ИЛ-5 в жизненном цикле эозинофилов разработаны несколько методов лечения, направленных на ИЛ-5-путь [15]. По результатам клинических исследований показана эффективность и безопасность лечения моноклональными антителами против ИЛ-5 у пациентов с БА. Три ТЭБА как аллергического, так и неаллергического характера продемонстрирована высокая эффективность блокаторов ИЛ-5 и рецептора к ИЛ-5. Также в качестве маркеров положительного ответа на лечение рассматриваются поздний дебют заболевания, сопутствующий хронический полипозный риносинусит, частые тяжелые обострения за предшествующий год. Выбор препарата определяется уровнем персистирующей эозинофилии крови (для меполизумаба — ≥ 150 кл. / мкл, для реслизумаба — ≥ 400 кл. / мкл, для бенрализумаба — ≥ 300 кл. / мкл).

Меполизумаб был первым зарегистрированным в мире таргетным препаратом, направленно воздействующим на ИЛ-5. Меполизумаб ингибирует биоактивность ИЛ-5 посредством связывания ИЛ-5 с α -цепью рецепторного комплекса ИЛ-5, расположенного на поверхности эозинофилов, что приводит к ингибированию передачи сигнала от ИЛ-5, а в дальнейшем — снижению продукции и выживаемости эозинофилов [16]. По данным ряда клинических исследований показана высокая эффективность меполизумаба при ТЭБА, что подтверждается данными о снижении уровня эозинофилов крови, уменьшении частоты обострений БА, повышении уровня контроля над ней, улучшении функции легких и качества жизни больных, снижении потребности в сГКС у пациентов с ТЭБА [17–19].

Следующим препаратом, который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, направленное на ИЛ-5, стал реслизумаб. По данным доклинических исследований установлено, что реслизумаб высокоаффинно связывается с ИЛ-5 и в очень низких концентрациях способен подавлять пролиферацию и миграцию в легкие эозинофилов [20]. По данным ряда рандомизированных исследований показано, что при приеме препарата реслизумаб существенно снизился уровень эозинофилов в крови по сравнению с плацебо, отмечалось снижение относительного риска клинических обострений БА, также продемонстрировано значимое улучшение функции легких [21].

Бенрализумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против рецептора ИЛ-5R α , который находится на поверхности эозинофилов и базофилов. Бенрализумаб индуцирует прямое, быстрое и почти полное истощение эозинофилов посредством усиленной зависимой от антител клеточно-опосредованной цитотоксичности, апоптотического процесса элиминации эозинофилов за счет активности натуральных киллеров [4]. Бенрализумаб имеет широкий профиль эффективности для паци-

ентов с неконтролируемой ТБА с эозинофильным воспалением.

На сегодняшний день проведен комплексный анализ данных о безопасности бенрализумаба, полученных по результатам 2 крупных исследований III фазы. В исследованиях SIROCCO и CALIMA изучалась годовая частота обострений БА у пациентов, получающих высокие дозы иГКС, но у которых так и не достигнут контроль над заболеванием. Все пациенты были распределены в группы с высокой (> 300 кл. / мкл) и низкой (< 300 кл. / мкл) эозинофилией крови. По результатам исследования обнаружено, что при дополнительном приеме бенрализумаба в группе с высоким содержанием эозинофилов значительно снизилась ежегодная частота обострений БА, независимо от режимов дозирования препарата. Также по данным обоих исследований показано, что у пациентов этой группы уровень эозинофилов в крови был снижен до 0 кл. / мкл уже к 4-й неделе, тогда как в группе плацебо таковой оставался неизменным [22].

По данным расширенного исследования BORA в течение 2-летнего периода наблюдения также отмечено не только снижение количества обострений БА и значимое увеличение ОФВ₁, но и улучшение контроля над БА и показателей качества жизни [15]. По результатам анализа исследований по применению бенрализумаба показана его повышенная клиническая эффективность у пациентов с высоким уровнем эозинофилов в крови, высокой частотой обострений в анамнезе, низкой функцией легких, которым назначались ГКС *per os*, а также при сочетании у взрослых больных БА и полипоза носа [23].

В руководство GINA (2022) внесен новый таргетный препарат тезепелумаб, являющийся антителом к TSLP. Показанием для применения препарата является ТБА у пациентов старше 12 лет. Тезепелумаб проявляет эффективность вне зависимости от атопического статуса пациента, при его назначении снижается количество обострений, улучшаются показатели ФВД и контроль над симптомами, повышается качество жизни; при этом большая эффективность регистрировалась при более высоких значениях FeNO и эозинофилов крови. Особенностью данного препарата является возможность его применения у пациентов с отсутствием признаков T2-воспаления, что значимо расширяет возможности терапии ТБА. Убедительных данных о влиянии тезепелумаба на течение сопутствующей патологии в данный момент не получено [24].

Организация иммунобиологической терапии на территории Красноярского края

В Красноярском крае оказание медицинской помощи пациентам с БА осуществляется согласно Приказам Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.11.12 № 606н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “аллергология и иммунология”» и от 29.12.14 № 930н «Об утверждении порядка организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи с применением специализированной информационной

системы». Медицинская помощь оказывается в виде первичной медико-санитарной помощи; скорой, в т. ч. специализированной медицинской помощи; специализированной, в т. ч. высокотехнологичной, медицинской помощи. Такая структура обеспечивает доступность и качество оказания медицинской помощи, преемственность на каждом из этапов, приближение к пациентам специализированных и высокотехнологичных видов медицинской помощи, а также рациональное использование имеющихся ресурсов.

Первичная врачебная медико-санитарная помощь оказывается врачами-терапевтами, врачами-терапевтами участковыми, врачами-педиатрами, врачами-педиатрами участковыми и врачами общей практики (семейными врачами), основными задачами которых являются выявление пациентов с БА и назначение противовоспалительной и бронхолитической терапии. Далее больная направляется в кабинет врача-аллерголога-иммунолога для оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи. Если БА была выявлена врачом-пульмонологом, пациент также направляется к врачу-аллергологу-иммунологу, который анализирует аллергологический анамнез, проводит аллергологическое обследование, дает больным с атопией рекомендации по гипоаллергенному быту и диете, а также решает вопрос о необходимости проведения аллерген-специфической иммунотерапии или направления больных ТБА для оказания высокотехнологичной медицинской помощи к врачу-аллергологу-иммунологу дневного или круглосуточного стационара.

В Красноярском крае высокотехнологичная медицинская помощь оказывается на базе Легочно-аллергологического центра Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (КГБУЗ «ККБ» (Красноярск). Задачей специалиста Легочно-аллергологического центра КГБУЗ «ККБ» является выявление истинной ТБА, т. е. ТБА, рефрактерной к терапии (*treatment resistant severe asthma*) по GINA, когда достижение контроля над заболеванием невозможно даже при использовании максимальных рекомендованных доз стандартных лекарственных препаратов или контроль достигается только при использовании максимальных доз, включая регулярное применение сГКС (ГКС-зависимая БА) (*difficult-to-treat severe asthma*) по GINA. При этом исключаются все факторы риска, препятствующие достижению контроля, такие как некомпенсированные сопутствующие заболевания, курение, низкая приверженность терапии, несоответствующее или неправильное использование лекарств, сохраняющийся контакт с аллергенами при аллергической БА. Затем пациенты с ТБА тестируются на наличие маркеров Т2-воспаления, что включает в себя подробный сбор аллергологического анамнеза для выявления возможных эквивалентов аллергии и других аллергических заболеваний, определение уровня эозинофилии крови и мокроты, проведение кожных тестов с аллергенами, определение общего и специфического IgE, уровня FeNO. После выявления больных с Т2-ТБА определяется целевой пре-

парат в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по лечению БА на основании клинического течения заболевания, основных выявленных маркеров и степени их выраженности, наличия коморбидной патологии.

Наибольший эффект от терапии омализумабом следует ожидать у больных атопической ТБА, с аллергической сенсibilизацией при кожном *prick*-тестировании и / или серологическом определении специфического IgE) [12]. Использование анти-IL-5 и анти-IL-5R α -препаратов таргетной терапии следует рассмотреть для пациентов с тяжелой аллергической, неаллергической или сочетанной ТЭБА при наличии персистирующей эозинофилии крови (≥ 150 кл. / мкл – для меполизумаба; ≥ 400 кл. / мкл – для реслизумаба; ≥ 300 кл. / мкл – для бенрализумаба) и обострений за предшествующий год [1, 25]. Анти-IL-4 / 13R α -таргетная терапия применима у больных тяжелой аллергической и сочетанной ТЭБА, особенно в сочетании с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени, а также у больных ТБА, получающих поддерживающие дозы сГКС регулярно, при наличии обострений за последний год и уровне эозинофилов в крови ≥ 150 и $\leq 1\,500$ в 1 мкл или FeNO ≥ 25 ppb [1, 26].

Назначение ГИБП при ТБА в Красноярском крае первоначально проводится за счет средств территориального фонда обязательного медицинского страхования субъекта Российской Федерации по клинко-статистическим группам на базе дневного стационара Легочно-аллергологического центра КГБУЗ «ККБ». В дальнейшем создается врачебная комиссия, по заключению которой становится возможным получать целевые препараты в категории федеральных или региональных льготополучателей. Такая тактика реализуется с 2021 г. При этом введение препаратов и динамическое наблюдение за эффективностью и переносимостью лечения продолжается на базе дневного стационара Легочно-аллергологического центра КГБУЗ «ККБ». Оценка ответа на проводимую терапию проводится через 4 мес. от начала приема препарата.

На базе КГБУЗ «ККБ» анти-IgE терапия омализумабом и меполизумабом больных ТБА применяется с 2019 г., а начиная с 2020 г. пациенты с ТЭБА получают бенрализумаб, с 2021 г. – дупилумаб.

В КГБУЗ «ККБ» создана база данных пациентов с отдельными заболеваниями, при которых требуется применение дорогостоящих лекарственных средств, пациенты распределены по клиническим профилям. Так, например, на 2022 г. в когорте пациентов, получающих бенрализумаб, у 10 из 12 больных ТЭБА отмечается сочетание ТБА и полипозного риносинусита. Бенрализумаб назначается в стандартной рекомендованной дозе 30 мг подкожно 1 раз в 4 нед. (первые 3 инъекции), затем – 1 раз в 8 нед. Минимальный период лечения этим препаратом составил 6 мес. У большинства пациентов отмечается хорошая переносимость терапии, клинически значимый эффект виден уже в первые дни и сохраняется на протяжении всего лечения. У 2 больных после 1-й инъ-

екции выявлено повышение температуры до 38 °С, которая нормализовалась в течение 3 ч без дополнительного применения жаропонижающих средств. При последующих введениях препарата побочных реакций не отмечено. Согласно инструкции, лихорадка является частым системным побочным действием на введение бенрализумаба, однако его отмены не требуется. У всех пациентов выявлено значительное увеличение ОФВ₁ по результатам спирографического исследования (исходно – 66 % (56,8; 76,55), через 4 мес. терапии – 97,6 % (81,5; 100,5)) и полная стойкая деплеция эозинофилов (исходно – 735 кл. / мкл (375; 975), со 2-го визита эозинофилы в периферической крови не определяются). У 2 из 12 больных длительно проводилась терапия сГКС, которую удалось отменить без потери клинического эффекта. Не зафиксировано ни одного случая обострения БА даже на фоне инфекции COVID-19. У всех пациентов с сопутствующим риносинуситом значимо улучшилось носовое дыхание, не зафиксировано ни одного обострения полипозного риносинусита.

Высокая распространенность, непрекращающийся рост заболеваемости, неоднородность больных БА делают это заболевание актуальной проблемой здравоохранения. Особой группой являются пациенты с ТБА, которые не достигают контроля даже при использовании максимальных рекомендованных доз стандартных лекарственных средств при исключении всех факторов риска, препятствующих достижению контроля. Часто такие пациенты вынуждены длительно использовать сГКС, которые неблагоприятно воздействуют практически на все органы и системы организма, вызывая серьезные побочные действия. Неконтролируемые симптомы и частые обострения значительно снижают качество жизни больных и часто приводят к инвалидности. Экономические затраты системы здравоохранения от БА возрастают пропорционально степени тяжести заболевания, причем возрастают как прямые затраты, связанные с госпитализацией и лечением, так и непрямые, связанные с потерей трудоспособности.

При выделении фенотипов и эндотипов заболевания использован персонифицированный подход к лечению ТБА. Применение таргетных биологических препаратов в терапии ТБА с эозинофильным воспалением в дыхательных путях вывело лечение таких пациентов на новый уровень, обеспечивающий выраженный клинический эффект за счет минимизации симптомов, прекращения обострений, повышения качества жизни и трудоспособности. Важным является хороший профиль безопасности и переносимости, а также удобный режим применения с интервалом в 4–8 нед., который обеспечивает регулярность наблюдения этих больных высококвалифицированным специалистом. Быстрый клинический эффект отдельных таргетных препаратов в перспективе позволит их широко использовать не только для базисной терапии, но и для купирования обострений БА [27–30].

Однако к настоящему времени остается много нерешенных вопросов. Так, непростой задачей является выбор определенного биологического препарата,

поскольку все имеющиеся ГИБП нацелены на перекрывающиеся фенотипы заболевания; не определены критерии эффективности терапии и стратегии повышения уровня ответа на применение ГИБП; не сформировалось четкое понимание продолжительности лечения, оптимального выбора места ее проведения (в стационаре или амбулаторно) и экономической эффективности такого подхода [31].

При рациональной организации таргетной терапии ТБА этот метод может быть доступен для большинства больных ТЭБА. С этой целью необходимо активное информирование специалистов первичного звена (врачей-терапевтов, педиатров, в т. ч. участковых, и врачей общей практики) о современных возможностях лечения БА, доступности этой терапии, принципах реализации у конкретного больного. Кроме того, необходимо создание территориального регистра пациентов, которым требуется применение ГИБП, и приближение высокотехнологичной медицинской помощи к населению путем перевода таких больных в дневной стационар административно-территориального округа по месту жительства через определенное время после оценки эффективности и безопасности таргетной терапии в каждом конкретном случае. Условием такого перевода должно быть наличие в дневном стационаре специалиста аллерголога-иммунолога или пульмонолога.

Заключение

С учетом современного понимания иммунопатогенеза БА разработаны принципиально новые подходы к терапии ТЭБА, создан ряд ГИБП, воздействующих на ключевые точки эозинофильного воспаления и кардинально изменяющих качество жизни пациентов. При лечении ТЭБА, установленной на основе фенотипирования, доказана эффективность таргетных препаратов, рекомендуемых всеми современными руководствами по лечению ТБА [2, 12]. В настоящее время важны дифференцировка таких пациентов из общей когорты больных БА, своевременное их направление к специалистам, имеющим возможность и опыт назначения данной терапии, правильный выбор препарата и динамическое наблюдение в процессе лечения.

Литература

1. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388: 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. 2022. Available at: <https://ginasthma.org/gin-reports/>
3. Ненашева Н.М. Тяжелая эозинофильная бронхиальная астма: новые возможности терапии. *Медицинский совет*. 2018; (15): 44–52. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-44-52.
4. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chaney P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIRCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase

- 3 trial. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
5. Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н. и др. Затраты на применение генно-инженерных биологических препаратов для терапии тяжелой бронхиальной астмы в стационарных условиях. *Медицинские технологии*. 2020; 39 (1): 61–69. Доступно на: <https://www.mediasphera.ru/issues/meditsinskie-tehnologii-otsenka-i-vybor/2020/1/>
 6. Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
 7. Демко И.В., Собко Е.А., Чубарова С.В. и др. Особенности системного воспаления, функции внешнего дыхания и морфологической структуры слизистой оболочки бронхов при тяжелой бронхиальной астме. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014; (5): 47–52. Доступно на: https://smr.krasgmu.ru/journal/1262_47-52.pdf
 8. Ragnoli B., Morjaria J., Pignatti P. et al. Dupilumab and tezepelumab in severe refractory asthma: new opportunities. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2022; 25 (13): 20406223221097327. DOI: 10.1177/20406223221097327.
 9. Ненашева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 216–228. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-2-216-228.
 10. Schleich F.N., Chevremont A., Paulus V. et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (1): 97–108. DOI: 10.1183/09031936.00201813.
 11. Jackson D.J., Korn S., Mathur S.K. et al. Safety of eosinophil-depleting therapy for severe, eosinophilic asthma: focus on benralizumab. *Drug Saf.* 2020; 43 (5): 409–425. DOI: 10.1007/s40264-020-00926-3.
 12. Ненашева Н.М., Курбачева О.М., Авдеев С.Н. и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 227–244. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244.
 13. Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2486–2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.
 14. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M. et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019; 394 (10209): 1638–1650. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
 15. Jackson D.J., Korn S., Mathur S.K. et al. Safety of eosinophil-depleting therapy for severe, eosinophilic asthma: focus on benralizumab. *Drug Saf.* 2020; 43 (5): 409–425. DOI: 10.1007/s40264-020-00926-3.
 16. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Павленко В.А. Меполизумаб в терапии бронхиальной астмы у детей. *Медицинский совет*. 2020; (1): 81–86. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-81-86.
 17. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D. et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1198–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa1403290.
 18. Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1189–1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291.
 19. Albers F.C., Price R.G., Smith S.G., Yancey S.W. Mepolizumab efficacy in patients with severe eosinophilic asthma receiving different controller therapies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (5): 1464–1466.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.010.
 20. Egan R.W., Athwal D., Bodmer M.W. et al. Effect of Sch 55700, a humanized monoclonal antibody to human interleukin-5, on eosinophilic responses and bronchial hyperreactivity. *Arzneimittelforschung*. 1999; 49 (9): 779–790. DOI: 10.1055/s-0031-1300502.
 21. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/s2213-2600(15)00042-9.
 22. Mukherjee M., Paramo F.A., Kjarsgaard M. et al. Weight-adjusted intravenous reslizumab in severe asthma with inadequate response to fixed-dose subcutaneous mepolizumab. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (1): 38–46. DOI: 10.1164/rccm.201707-1323OC.
 23. Harrison T.W., Chanez P., Menzella F. et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (3): 260–274. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30414-8.
 24. Menzies-Gow A., Corren J., Bourdin A. et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (19): 1800–1809. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975.
 25. Ortega H.G., Yancey S.W., Mayer B. et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (7): 549–556. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30031-5.
 26. Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2486–2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.
 27. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Menzies-Gow A. et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (1): 51–64. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30344-2.
 28. Nowak R.M., Parker J.M., Silverman R.A. et al. A randomized trial of benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, after acute asthma. *Am. J. Emerg. Med.* 2015; 33 (1): 14–20. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.09.036.
 29. Nolasco S., Campisi R., Intraiva R. et al. Case report: Acute effect of benralizumab on asthma exacerbation without concomitant corticosteroid use. *F1000Res*. 2020; 9: 637. DOI: 10.12688/f1000research.24603.2.
 30. Mogensen I., Alving K., Dahlen S.E. et al. Fixed airflow obstruction relates to eosinophil activation in asthmatics. *Clin. Exp. Allergy*. 2019; 49 (2): 155–162. DOI: 10.1111/cea.13302.
 31. Agache I., Akdis C.A., Akdis M. et al. EAACI biologicals guidelines-recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021; 76 (1): 14–44. DOI: 10.1111/all.14425.

Поступила: 06.08.22
Принята к печати: 04.10.22

References

1. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388: 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. 2022. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
3. Nenasheva N.M. [Severe eosinophilic bronchial asthma: new therapeutic options]. *Meditsinskiy sovet*. 2018; (15): 44–52 DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-44-52 (in Russian).
4. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
5. Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Barykina I.N. et al. [Cost of the biological therapy for severe bronchial asthma treatment at inpatient and day care setting]. *Meditsinskie tekhnologii*. 2020; 39 (1): 61–69. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/meditsinskie-tehnologii-otsenka-i-vybor/2020/1/> (in Russian).
6. Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
7. Demko I.V., Sobko E.A., Chubarova S.V. et al. [Features of the systemic inflammation, external respiration functions and morphological structure of the bronchial mucous membrane in severe bronchial asthma]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2014; (5): 47–52. Available at: https://smr.krasgmu.ru/journal/1262_47-52.pdf (in Russian).
8. Ragnoli B., Morjaria J., Pignatti P. et al. Dupilumab and tezepelumab in severe refractory asthma: new opportunities. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2022; 25 (13): 20406223221097327. DOI: 10.1177/20406223221097327.

9. Nenasheva N.M. [T2-high and T2-low bronchial asthma, endotype characteristics and biomarkers]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (2): 216–228. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228 (in Russian).
10. Schleich F.N., Chevremont A., Paulus V. et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (1): 97–108. DOI: 10.1183/09031936.00201813.
11. Jackson D.J., Korn S., Mathur S.K. et al. Safety of eosinophil-depleting therapy for severe, eosinophilic asthma: focus on benralizumab. *Drug Saf.* 2020; 43 (5): 409–425. DOI: 10.1007/s40264-020-00926-3.
12. Nenasheva N.M., Kurbacheva O.M., Avdeev S.N. et al. [Practical recommendations for choosing an immunobiological preparation for the treatment of severe bronchial asthma of T2-endotype]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (2): 227–244. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244 (in Russian).
13. Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2486–2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.
14. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M. et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019; 394 (10209): 1638–1650. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
15. Jackson D.J., Korn S., Mathur S.K. et al. Safety of eosinophil-depleting therapy for severe, eosinophilic asthma: focus on benralizumab. *Drug Saf.* 2020; 43 (5): 409–425. DOI: 10.1007/s40264-020-00926-3.
16. Mizernitskiy Yu.L., Mel'nikova I.M., Pavlenko V.A. [Mepolizumab in the treatment of bronchial asthma in children]. *Meditsinskiy sovet*. 2020; (1): 81–86. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-81-86 (in Russian).
17. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D. et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1198–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa1403290.
18. Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1189–1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291.
19. Albers F.C., Price R.G., Smith S.G., Yancey S.W. Mepolizumab efficacy in patients with severe eosinophilic asthma receiving different controller therapies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (5): 1464–1466.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.010.
20. Egan R.W., Athwal D., Bodmer M.W. et al. Effect of Sch 55700, a humanized monoclonal antibody to human interleukin-5, on eosinophilic responses and bronchial hyperreactivity. *Arzneimittelforschung*. 1999; 49 (9): 779–790. DOI: 10.1055/s-0031-1300502.
21. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, doubleblind, randomised, placebocontrolled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
22. Mukherjee M., Paramo F.A., Kjarsgaard M. et al. Weight-adjusted intravenous reslizumab in severe asthma with inadequate response to fixed-dose subcutaneous mepolizumab. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (1): 38–46. DOI: 10.1164/rccm.201707-1323OC.
23. Harrison T.W., Chanez P., Menzella F. et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (3): 260–274. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30414-8.
24. Menzies-Gow A., Corren J., Bourdin A. et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (19): 1800–1809. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975.
25. Ortega H.G., Yancey S.W., Mayer B. et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (7): 549–556. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30031-5.
26. Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2486–2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.
27. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Menzies-Gow A. et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (1): 51–64. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30344-2.
28. Nowak R.M., Parker J.M., Silverman R.A. et al. A randomized trial of benralizumab, an antiinterleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, after acute asthma. *Am. J. Emerg. Med.* 2015; 33 (1): 14–20. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.09.036.
29. Nolasco S., Campisi R., Intravaia R. et al. Case report: Acute effect of benralizumab on asthma exacerbation without concomitant corticosteroid use. *F1000Res.* 2020; 9: 637. DOI: 10.12688/f1000research.24603.2.
30. Mogensen I., Alving K., Dahlen S.E. et al. Fixed airflow obstruction relates to eosinophil activation in asthmatics. *Clin. Exp. Allergy.* 2019; 49 (2): 155–162. DOI: 10.1111/cea.13302.
31. Agache I., Akdis C.A., Akdis M. et al. EAACI biologicals guidelines-recommendations for severe asthma. *Allergy.* 2021; 76 (1): 14–44. DOI: 10.1111/all.14425.

Received: August 06, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Демко Ирина Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Internal Medicine No.2 with Postgraduate Physician Training Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenyetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of Pulmonary Allergology Center, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

Собко Елена Альбертовна — д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здра-

воохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: sobko29@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>)
Elena A. Sobko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenyetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Department of Allergology, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: sobko29@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>)

Крапосина Ангелина Юрьевна — к. м. н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог отделения пульмонологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: angelina-maria@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>)

Angelina Yu. Kraposhina, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenyetsky” of the Ministry of Health of

the Russian Federation; Pulmonologist, Pulmonology Department, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: angelina-maria@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>)

Шестакова Наталья Алексеевна – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-аллерголог отделения

аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: barsk@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2252-7423>)
Natalia A. Shestakova, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenytsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Allergologist, Allergology Department, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: barsk@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2252-7423>)

Участие авторов

Крапошина А.Ю., Шестакова Н.А. – подготовка статьи или ее доработка
Демко И.В., Собко Е.А. – утверждение окончательного варианта статьи
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Kraposhina A.Yu., Shestakova N.A. – preparation of the article or its revision
Demko I.V., Sobko E.A. – approval of the final version of the article
 All authors made a significant contribution to the search, analysis, 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.

NIOX VERO® точно оценивает воспаление дыхательных путей с помощью одного теста

NIOX VERO

Прибор для измерения оксида азота в выдыхаемом воздухе



- Взрослый и детский режимы
- Поддержание постоянной скорости забора пробы
- Отсеивание неверно выполненных тестов
- Визуальные и аудиогиды
- Хранение данных
- Совместимость с ПК
- Программное обеспечение
- Не нуждается в калибровке и техническом обслуживании
- Назальный режим

Диагностика
бронхиальной астмы
и первичной цилиарной дискинезии

*Быстрая корректировка лечения
исходя из вашего уровня FeNO*



Официальный дистрибьютор
125212, г. Москва,
Ленинградское ш., 35
тел. (495) 989 23 38
www.formed.ru
formed@formed.ru

Задача № 3

Дифференциальная диагностика кистозных образований легких

О.Н.Бродская¹ ✉, Д.Г.Солдатов¹, М.А.Макарова¹, Н.А.Бухтоярова²

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

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

© Бродская О.Н. и соавт., 2023

Для цитирования: Бродская О.Н., Солдатов Д.Г., Макарова М.А., Бухтоярова Н.А. Дифференциальная диагностика кистозных образований легких. *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 129–131, 134–136. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-129-131-134-136

Challenge No.3

Differential diagnosis of cystic lung masses

Olga N. Brodskaya¹ ✉, Dmitry G. Soldatov¹, Marina A. Makarova¹, Natalya A. Bukhtoyarova²

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

² State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of the Department of Health of Moscow City”: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

© Brodskaya O.N. et al., 2023

For citation: Brodskaya O.N., Soldatov D.G., Makarova M.A., Bukhtoyarova N.A. Differential diagnosis of cystic lung masses. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (1): 129–131, 134–136 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-129-131-134-136

Диффузные кистозные заболевания легких нередко представляют собой сложные диагностические загадки, ключом к пониманию которых являются особенности строения и локализации кист, наличие поражений других органов и систем, генетической предрасположенности. При принятии решения о морфологической верификации затруднение у клиницистов вызывает выбор метода получения материала.

В рамках предложенной задачи предлагается сформулировать предварительный диагноз и оценить потенциал гистологического подтверждения.

Пациентка М. 38 лет обратилась к пульмонологу в связи с изменениями, выявленными по результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) (рис. 1). Жалоб на кашель, продукцию мокроты, одышку, боль в грудной клетке не предъявляет. Значимого анамнеза по заболеваниям легких нет. Перенесенные пневмонии, плевриты, пневмотораксы отрицает.

Из анамнеза известно, что пациентка с младенческого возраста страдает судорожным синдромом. Наблюдается и получает терапию у неврологов и генетиков.

Ранее КТ ОГК не проводились, флюорография выполнялась регулярно, значимых отклонений не выявлено. Никогда не курила. Профессиональных вредностей не отмечено.

Проживает в хороших бытовых условиях. Аллергия на пыль, пыльцу, продукты питания, животных, лекарства отсутствует. Дома животных нет. Наследственность по заболеваниям легких и болезням нервной системы не отягощена. Беременностей не было.

При осмотре: кожные покровы чистые. На коже лица — ангиофибромы, на коже спины — множественные гипопигментные пятна размерами > 5 мм; 3 околоногтевых фибромы. Отеков нет. Частота дыхания — 14 в минуту. Перкуторно отмечается коробочный звук, везикулярное дыхание, отсутствие хрипов. Сатурация кислородом артериальной крови — 98 %, на фоне повседневной нагрузки (ходьба по отделению) десатурации не отмечено. Ритм сердца правильный, тоны приглушены, шумы не выслушиваются, акценты не выражены. Частота сердечных сокращений — 82 в минуту, артериальное давление — 140 / 90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень +1 см от края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный. Через переднюю брюшную стенку пальпируется левая почка.

В архиве пациентки обнаружены результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием (рис. 2) и брюшной полости и забрюшинного пространства (рис. 3).

К сожалению, в силу когнитивного дефицита маневры, необходимые для проведения функциональных исследований легких, выполнить не удалось.

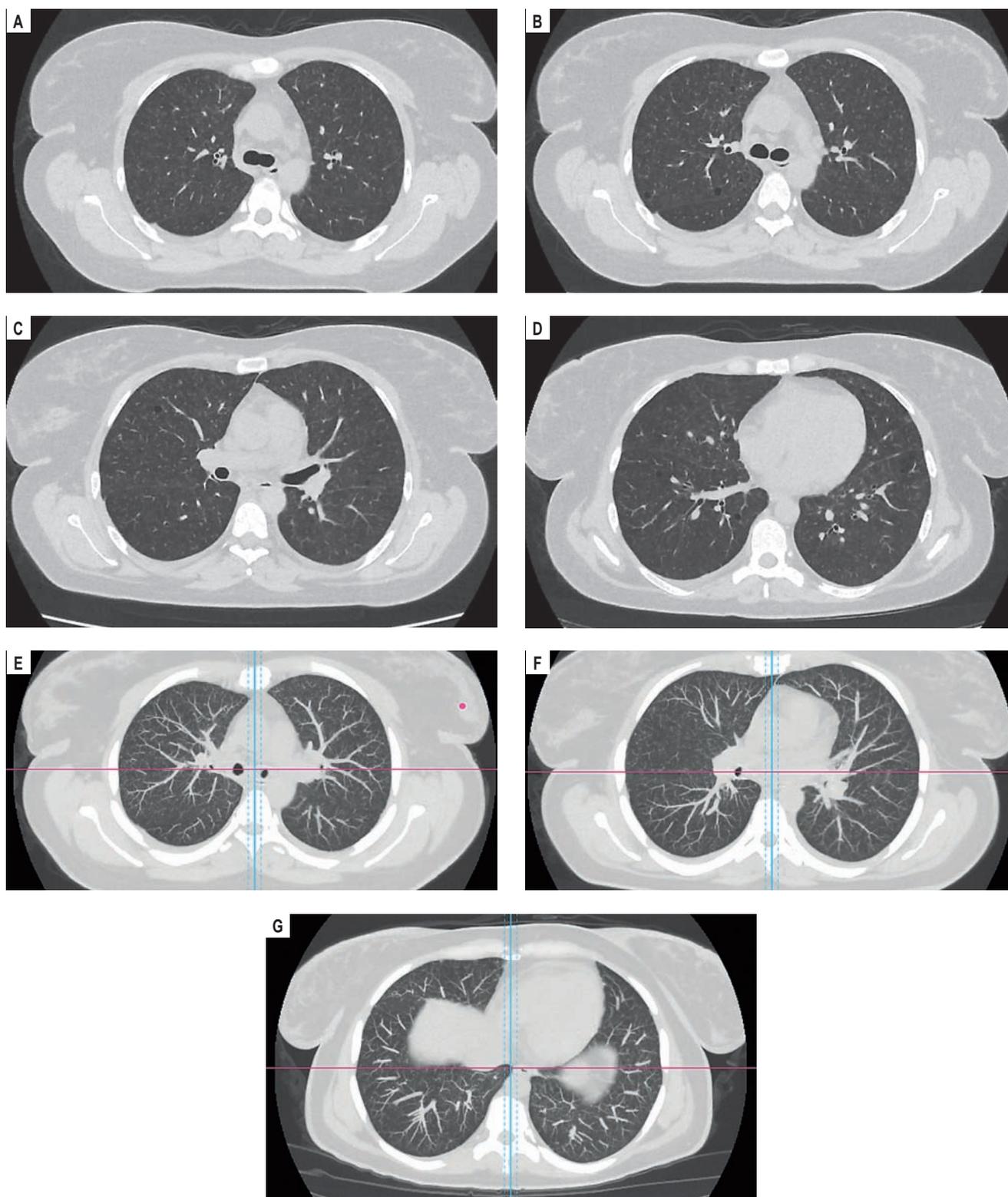


Рис. 1. Нативная компьютерная томограмма легких. Легочное окно. А–Г – мелкосетчатая деформация легочного рисунка с наличием множественных мелких очагов. Двусторонние множественные мелкие кисты в паренхиме легких; Е–Г – сканы в МIP-режиме

Figure 1. Native computed tomography scan of the lungs. Lung window. A–G, Fine-mesh deformity of the lung pattern with multiple small foci. Bilateral multiple small cysts in the lung parenchyma; E–G, scans in MIP mode

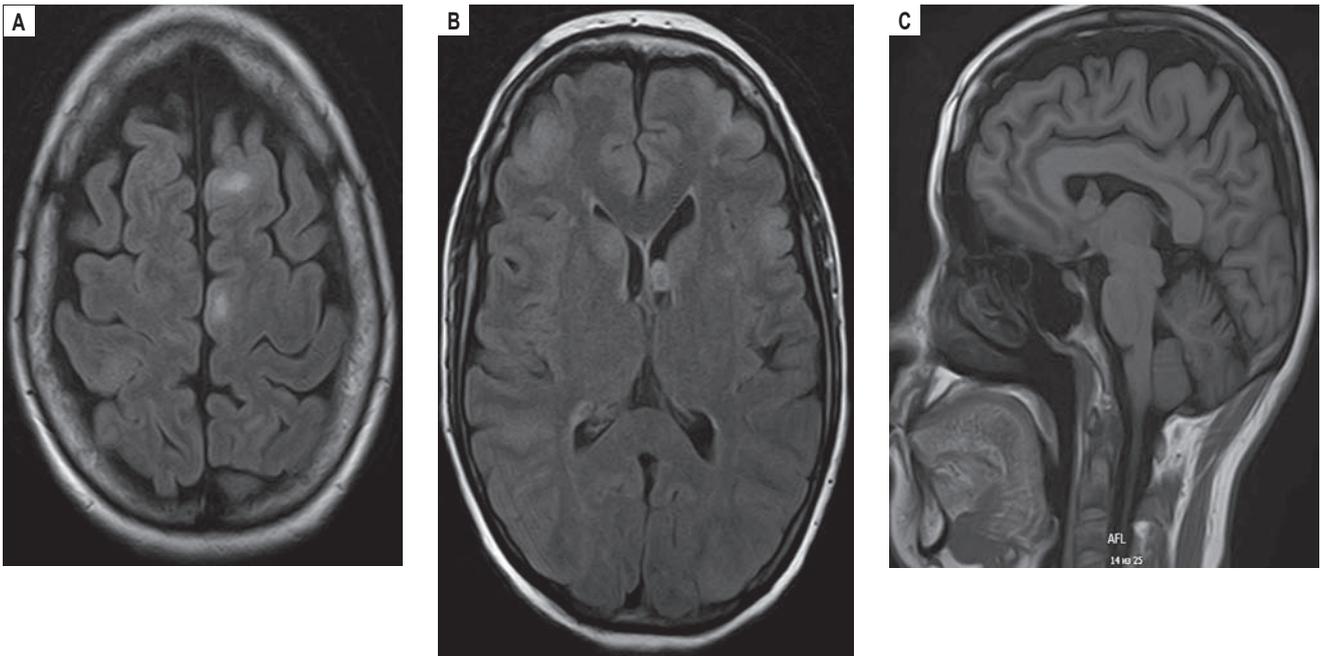


Рис. 2. А – очаги туберозного склероза на конвексиальной поверхности лобной и теменной доли левого полушария; В, С – солидное образование в теле левого бокового желудочка (анамнестически – субэпиндимальная гигантоклеточная астроцитома)

Figure 2. A, foci of tuberous sclerosis on the convex surface of the frontal and parietal lobes of the left hemisphere; B, C, solid mass in the body of the left lateral ventricle (based on the medical history, it is a subependymal giant cell astrocytoma)



Рис. 3. Картина липоматоза и кист почек

Figure 3. Picture of lipomatosis and kidney cysts

Для уточнения характера поражений легких следует выбрать правильный ответ из предложенного:

- дополнительных обследований не требуется, диагноз может быть установлен на основании представленной информации;
- необходима гистологическая верификация диагноза на основании трансбронхиальной биопсии;
- необходима гистологическая верификация диагноза на основании торакоскопической биопсии легочной ткани;
- необходима гистологическая верификация диагноза на основании криобиопсии легочной ткани;
- необходимо проведение цитологического исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости.

Предложите диагноз, исходя из описанного клинического наблюдения.

Ответ на клиническую задачу № 3 см. на с. 134–136.

К 100-летию со дня рождения профессора Николая Васильевича Путова

To the 100th anniversary of professor Nikolay V. Putov



20 января 2023 г. исполнилось 100 лет со дня рождения выдающегося врача, ученого и педагога, член-корр. РАН, профессора Николая Васильевича Путова — человека, стоявшего у истоков современной отечественной хирургической и терапевтической пульмонологии и чрезвычайно много сделавшего для ее развития.

Н.В.Путов родился в Житомире. С 1941 г. его жизнь была связана с Военно-медицинской академией в Ленинграде, где он прошел путь от курсанта до начальника кафедры общей хирургии.

В 1972 г. Н.В.Путов стал директором ВНИИ пульмонологии Минздрава СССР и одновременно — заведующим кафедрой госпитальной хирургии 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И.П.Павлова. С этого времени начался новый этап становления и развития пульмонологии в нашей стране. За время работы в должности директора ВНИИ пульмонологии Николай Васильевич проявил блестящие организаторские способности, сумел сплотить коллектив института и направить научные исследования на изучение наиболее актуальных проблем пульмонологии и хирургии, организации пульмонологической помощи в стране. Под руководством Н.В.Путова ВНИИ пульмонологии стал одним

из ведущих медицинских научно-исследовательских центров Советского Союза. Специалистами института разработаны и внедрены в практическое здравоохранение современные представления об основных, в особенности хронических, заболеваниях легких, ранее объединенные неопределенным термином «хроническая пневмония». Это позволило дифференцированно подходить к лечению таких наиболее часто встречающихся заболеваний, как хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, интерстициальные заболевания, хронические нагноительные заболевания легких и т. п.

В 1984 г. под редакцией Н.В.Путова опубликована первая в нашей стране монография «Диссеминированные процессы в легких», посвященная новому в то время виду патологии — интерстициальным заболеваниям легких. Тема книги оказалась настолько актуальной, что уже через 2 года возникла необходимость обобщить новый клинический и научный материал, касающийся этой патологии. Так появилась монография «Фиброзирующие альвеолиты». Эти работы сыграли важную роль в улучшении диагностики (диагностические ошибки составляли 80 %) и прогноза (неадекватное лечение, включая в первую очередь антибактериальную терапию, пациенты получали почти в 100 % случаев).

Под руководством Николая Васильевича и при его непосредственном участии выполнены первые в стране трансплантации легких и трахеи, комбинированные операции при раке легкого, разработаны принципы лечения острых инфекционных деструкций легких, тромбоэмболии легочной артерии, врожденной патологии органов дыхания, выполнялись операции по уменьшению объема легких при диффузной эмфиземе, хирургические вмешательства на трахее и крупных бронхах и т. п.

Будучи заведующим кафедрой госпитальной хирургии, Н.В.Путов руководил исследованиями, посвященными хирургическому лечению пороков сердца, окклюзионных поражений магистральных сосудов, гиперпаратиреоза, заболеваний желчного пузыря, внепеченочных желчных протоков, поджелудочной железы. Блестящий поливалентный хирург и клиницист — Н.В.Путов обладал опытом более 3 000 оперативных вмешательств по поводу приобретенных и врожденных пороков сердца, одним из первых в нашей стране применил в качестве стандартного правосторонний доступ к митральному клапану, разработал ряд деталей техники операций, уточнил характер патологии при сдавливающем перикардите и предложил оригинальный способ его оперативного лечения.

Н.В.Путов – автор 10 монографий и фундаментальных справочников. Под его руководством выполнены 32 докторские и 12 кандидатских диссертаций.

Н.В.Путов являлся председателем проблемной комиссии союзного значения «Болезни органов дыхания», заместителем председателя Научного совета при АМН СССР «Туберкулез и пульмонология», членом Президиума правления Всесоюзного научного общества хирургов, действительным членом Международного общества хирургов, членом Европейского респираторного общества, неоднократно избирался председателем правления Хирургического общества Пирогова, являлся его почетным председателем. Н.В.Путов награжден 5 правительственными орденами и 18 медалями.

В руководимом Н.В.Путовым коллективе всегда царил доброжелательная атмосфера. Демократизм был неотъемлемой частью натуры Николая Васильевича. Он всячески помогал в работе каждому, кто обращался к нему за советом. Не было случая, чтобы кто-либо ушел из его кабинета разочарованным. Доброта и чуткость Николая Васильевича всегда вдохновляли. Особую гордость испытывали его ученики и коллеги, когда их фамилия стояла в списке соавторов научных работ рядом с фамилией Н.В.Путова. Его знали и ценили, дружбой с ним гордились.

Н.В.Путов обладал незаурядным педагогическим даром. Его лекции для студентов и врачей, клинические разборы отличались высоким профессионализмом, эрудицией и нравственностью. Страстная любовь к своему делу, необыкновенная требовательность к себе и другим в сочетании с личным обаянием и добротой всегда привлекали к нему людей. В своей книге «О России. О демократии. О медицине вообще и хирургии в частности» (2006) Николай Васильевич логически обосновывал не «истины в последней инстанции», а суждения, возникшие у деятельного и неустанного участника исторического процесса в течение одного из самых сложных периодов истории нашей страны. Автор осторожно заглянул в будущее России, сделал попытку уточнить связи практической медицины с фундаментальной наукой. Читатель для Николая Васильевича являлся не объектом наставлений и поучений, а равным собеседником, с которым он делился своими мыслями. К мыслям этим мы относимся с особенным вниманием и доверием, т. к. в каждой фразе, в каждом слове отразилось обаяние и ум этого необыкновенного человека.

Тем, кто работал с Николаем Васильевичем, известно, что его путь в медицину сопровождался целым рядом случайностей и совпадений. По-видимому, призвание быть врачом оказалось сильнее многих обстоятельств. Любимый учитель Н.В.Путова – академик Семен Семенович Гирголав когда-то подарил

ему свою книгу с надписью «С пожеланием широкой дороги и удачи». Именно с везением, а не с личными качествами связывал Николай Васильевич свои профессиональные достижения, в чем, несомненно, проявлялась особая скромность его натуры. Счастливым стечением обстоятельств считал он поездку в Северную Корею в 1951 г., что позволило ему в 32 года защитить докторскую диссертацию. Еще одна, по мнению Николая Васильевича, удача – назначение его в 1972 г. на должность директора ВНИИ пульмонологии. Сам он не понимал, откуда в Минздраве вообще узнали о его существовании в Военно-медицинской академии, подчиненной Министерству обороны.

Особенным везением Николай Васильевич считал свой брак, продлившийся более 50 лет, с первой и единственной супругой, что, как он писал, «удается очень немногим».

Нельзя не отметить весьма скромные жизненные потребности Николая Васильевича. У него никогда не было собственной машины, он любил старые вещи, был непритязательным в быту.

Конечно, с некоторыми мыслями Н.В.Путова можно поспорить. Он и сам не считал себя во всем правым, всегда был открыт для дискуссий и обсуждений, не избегал анализа и сложных вопросов медицинской этики, в частности, оплаты труда медицинского персонала, информирования онкологического больного о характере и прогнозе его заболевания, качества и целесообразности написания диссертационных работ. По мнению Н.В.Путова, способы выяснения правды в клинической медицине очень несовершенны, статистические сопоставления не всегда корректны, а существенным фактором прогресса клинической медицины является возрастающий практический опыт.

Будучи человеком энциклопедических знаний, Николай Васильевич великолепно разбирался в вопросах общечеловеческой культуры. Одним из любимых литературных произведений Н.В.Путова был «Фауст», отрывки из которого он мог цитировать как на русском, так и на языке оригинала. Его собственный, непоэтический перевод слов Мефистофеля о смысле медицины таков: «Дух медицины понять легко. Она изучает макро- и микромир для того, чтобы в итоге получилось так, как угодно Богу». Несмотря на это, жажда познания у самого Н.В.Путова была огромна и неутолима. Научный поиск правды в медицине он понимал в первую очередь как свободную работу мысли.

Мы знали его, учились у него, работали с ним – и это большая удача нашей жизни.

*Профессор М.М.Илькович, профессор А.Л.Акопов
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский ГМУ
им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России*

Ответ на задачу № 3

Answer to the challenge No.3

Туберозный склероз (ТС) является моногенным ауто-сомно-доминантным заболеванием, характеризующим мультисистемным поражением с формированием гамартром в головном мозге, коже, почках, сердце и легких. Распространенность ТС составляет приблизительно 1 случай на 6 000. Неблагоприятные исходы заболевания чаще связаны с поражением головного мозга и почек. В 67 % случаев ТС имеет наследственно-семейный характер, в $1/3$ случаев семейного анамнеза нет, развитие заболевания связано с мутациями, возникшими *de novo* [1–3].

Развитие ТС опосредовано мутациями в генах *TSC1* и *TSC2*. Ген *TSC1* локализован в хромосоме 9q34.13 и ответственен за синтез белка гамартина. *TSC2* локализован на хромосоме 16p13 и ответственен за синтез белка туберина. Гамартин и туберин образуют комплекс, являющийся негативным регулятором сигнального пути механической мишени рапамицина (mTOR). Мутации в генах гамартина и туберина ведут к нарушению регуляции роста и пролиферации клеток, что, в свою очередь, приводит к образованию гамартром [2].

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) – метастазирующее заболевание, характеризующее инфильтрацией и пролиферацией гладкомышечными клетками неизвестного происхождения паренхимы легких, что приводит к деструкции легочной ткани и формированию кист. Помимо вовлечения легких, наблюдается поражение лимфатической системы и почек с формированием ангиомиолипом. Различаются спорадический ЛАМ (сЛАМ), который наблюдается только у женщин, и ЛАМ, ассоциированный с ТС, который регистрируется и у мужчин, и у женщин. Однако у мужчин с ТС ЛАМ встречается только в 10–38 % случаев, у 80 % женщин с ТС старше 40 лет обнаруживаются кисты в легких. ЛАМ, ассоциированный с ТС, чаще выявляется при мутациях в гене *TSC2*. Потеря контроля над инвазией и пролиферацией гладкомышечных клеток при ЛАМ связана с нарушением регуляции механической мишени рапамицина – mTOR. Поражение легких при ЛАМ характеризуется кистозной трансформацией; из-за наличия кист у 50–80 % пациентов в течение заболевания наблюдается хотя бы 1 эпизод спонтанного пневмоторакса. Вследствие блокады или разрушения ЛАМ клетками грудного лимфатического протока в 10–30 % случаев возможно развитие хилоторакса. Наиболее частой жалобой пациентов с ЛАМ является одышка, обусловленная кистозной трансформацией легочной ткани, поражение дыхательных путей вследствие инвазии опухолевыми клетками и нарушения эластических свойств паренхимы, наличие хилоторакса. Кроме одышки, возможны

боль в груди, кровохарканье, откашливание хилезной мокроты вследствие дренажа в бронхи лимфатических образований [4–6]. В целом течение ЛАМ, ассоциированного с ТС, не отличается от спонтанного ЛАМ, однако по данным некоторых публикаций, при ЛАМ, ассоциированном с ТС, количество кист в легких несколько меньше [7].

Ключом к диагнозу ЛАМ является обнаружение тонкостенных (0,1–2 мм) кист в паренхиме легкого. Типичные кисты при ЛАМ – округлой формы, распределение – диффузное двухстороннее, размеры – 2–30 мм, внутреннее содержимое отсутствует. Несмотря на то, что чувствительность и специфичность наличия типичных кист приближается к 90 %, диагноз ЛАМ не может быть установлен только на основании обнаружения кист. Кисты, обнаруженные по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК), могут присутствовать и при ряде других заболеваний, с которыми и проводится дифференциальная диагностика, – недостаточности α_1 -антитрипсина, ганглиозидоза, синдрома *Birt–Hogg–Dubé*, лимфоидной интерстициальной пневмонии, кистозной дегенерации при ревматических заболеваниях. Единичные (до 4) кисты могут быть самостоятельными находками и не свидетельствовать о наличии какого-либо из указанных заболеваний. Во многих случаях диагноз ЛАМ можно подтвердить на основании клинических критериев без проведения биопсии легочной ткани. Обнаружения > 10 типичных кист по данным КТ ОГК у пациентов с установленным диагнозом ТС достаточно для подтверждения диагноза ЛАМ [4–6].

Также при ТС возможно обнаружение на КТ ОГК мультифокальной микронодулярной гиперплазии пневмоцитов 2-го типа, что проявляется случайно распределенными в легких очагами диаметром 1–8 мм. Данные очаги представляют собой гамартромы, они обычно не малигнизируются и существенно не влияют на самочувствие и прогноз пациентов [8].

Другой причиной обнаружения очагов по данным КТ ОГК при ЛАМ является инвазия и пролиферация гладких мышц в паренхиме и дыхательных путях.

Диагноз ТС может быть установлен на основании как генетического исследования, так и в соответствии с клиническими критериями. Критерии для диагностики ТС согласованы в 2012 г. на международной конференции по ТС (см. таблицу) и обновлены в 2021 г.

Определенный диагноз ТС устанавливается при наличии 2 больших критериев или 1 большого и 2 малых; возможный ТС – 1 большого или ≥ 2 малых критериев.

Таблица
Клинические критерии диагностики туберозного склероза
Table
Clinical criteria for the diagnosis of tuberous sclerosis

Большие критерии:
• гипопигментные пятна на коже (≥ 3 , минимум 5 мм в диаметре)
• ангиофибромы (≥ 3)
• околоногтевые фибромы (≥ 2)
• участки «шагреновой кожи»
• множественные ретинальные гаматромы
• кортикальная дисплазия (туберы и миграционные тракты в корковом веществе головного мозга)
• субэпидимальные узлы
• субэпидимальная гигантоклеточная астроцитома
• рабдомиома сердечной мышцы
• лимфангиолейомиоматоз*
• ангиомиолипома (≥ 2)*
Малые критерии:
• гипопигментные пятна на коже (1–2 мм)
• углубления в эмали зубов (≥ 3)
• фибромы в полости рта (≥ 2)
• неренальные гамартромы внутренних органов
• ахроматический участок сетчатой оболочки глаз
• множественные кисты почек
• склеротические изменения костей

Примечание: * – при сочетании ангиолипом с лимфангиолейомиоматозом в отсутствие других признаков устанавливается диагноз спорадический лимфангиолейомиоматоз, а не туберозный склероз.

Note: *, when an angioliopoma is combined with lymphangioliomyomatosis in the absence of other signs, the diagnosis is sporadic lymphangioliomyomatosis, and not tuberous sclerosis.

Ренальные ангиомиолипумы представляют собой гамартромы, включающие сосудистый, миелоидный и жировой компоненты. Ангиомиолипумы могут наблюдаться как при ТС, так и при сЛАМ. Частота обнаружения ангиомиолипом при ТС составляет 80 %, при сЛАМ – 30 %. На фоне ТС чаще наблюдаются двусторонние множественные ангиомиолипумы, нередко больших размеров, чем при сЛАМ [7, 8].

В представленной клинической задаче диагноз ТС установлен пациентке в возрасте 15 лет. Далее был рекомендован прием эверолимуса, который пациентка получает более 10 лет. При приеме эверолимуса – ингибитора сигнального пути mTOR – наблюдается иммуносупрессивное, противоопухолевое действие, уменьшается тяжесть судорожного синдрома, замедляется рост гигантоклеточных астроцитов, ангиомиолипом в почках, ангиофибром лица. По результатам небольших исследований показано влияние эверолимуса на замедление снижения легочной функции при ЛАМ, ассоциированном с ТС [2, 3, 7, 9].

Несмотря на длительную терапию эверолимусом, на момент обращения к пульмонологу у пациентки отчетливо регистрировались следующие большие критерии диагностики ТС:

- ангиофибромы лица, гипопигментные пятна;
- околоногтевые фибромы;
- кортикальная дисплазия;
- гигантоклеточная астроцитома;
- множественные ангиомиолипумы и кисты почек, кисты в легких.

На рис. 3 (см. описание клинического наблюдения на с. ???) представлены не самые типичные ангиомиолипумы почек, в образовании преобладает липоматоз, а роль сосудистого компонента относительно невелика. Можно предположить, что так реализуется многолетний прием эверолимуса.

Таким образом, определенный диагноз ТС в данном клиническом примере не вызывает сомнений. По данным КТ ОГК у пациентки имеются типичные округлые тонкостенные кисты, соответствующие критериям диагностики ЛАМ. Подобная КТ-картина у пациента с установленным диагнозом ТС позволяет, не прибегая к другим диагностическим методам, диагностировать ЛАМ, ассоциированный с ТС. Помимо кист, у пациентки выявлено большое количество очагов, генез которых можно рассматривать как в контексте пролиферации гладких мышц, так и с точки зрения развития мультифокальной микронодулярной гиперплазии альвеолоцитов 2-го типа. Интересно, что каких-либо клинических проявлений поражения дыхательной системы у пациентки не отмечается, количество кист небольшое, признаков дыхательной недостаточности нет. Сложно однозначно ответить, что является причиной столь мягкого течения ЛАМ. Возможно, имеет значение относительно молодой возраст, потенциально более легкое течение ЛАМ, ассоциированного с ТС, длительная терапия эверолимусом, отсутствие вредных привычек, профессиональных вредностей, беременностей.

К сожалению, известно, что поражение легких наряду с поражением почек является основной причиной смерти пациентов с ТС старше 40 лет. Поэтому всем женщинам старше 18 лет даже в отсутствие симптомов показано проведение КТ ОГК. При отсутствии кист КТ следует выполнять через 5–7 лет, при наличии кист режим динамического наблюдения подбирается индивидуально [2]. Рекомендуется проведение спирометрии и исследования диффузионной способности легких, по крайней мере, ежегодно [2]. У пациентки М. вследствие когнитивной дисфункции проведение функциональных исследований оказалось невозможным, при этом фактически отслеживать динамику состояния дыхательной системы позволит только КТ ОГК. Очевидно, что по совокупности поражения органов и систем и данных о хорошей индивидуальной переносимости эверолимуса большой следует продолжить прием этого препарата.

В представленном клиническом наблюдении продемонстрирован относительно нетрудный путь диагностики ЛАМ, развившегося, несмотря на многолетнее медикаментозное лечение ТС.

В данной ситуации подчеркивается необходимость проведения скрининговых КТ ОГК у всех женщин с ТС старше 18 лет, даже при отсутствии симптомов

поражения легких. При наличии кист в легких важно информировать о рисках пневмотораксов. Кроме того, следует иметь в виду вариабельность течения ТС и вероятность встретиться с кистозными изменениями легких у пациентов, страдающих ТС, диагноз у которых не установлен. В подобных случаях следует обращать внимание на поражение кожи, нервной системы, глаз и почек.

Правильный ответ на клиническую задачу

Дополнительных обследований не требуется, диагноз может быть установлен на основании представленной информации.

Литература / References

1. Marom D. Genetics of tuberous sclerosis complex: an update. *Childs Nerv. Syst.* 2020; 36 (10): 2489–2496. DOI: 10.1007/s00381-020-04726-z.
2. Northrup H., Aronow M.E., Bebin E.M. et al. Updated International tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations. *Pediatr. Neurol.* 2021; 123: 50–66. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011.
3. Islam M.P. Tuberous sclerosis complex. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2021; 37: 100875. DOI: 10.1016/j.spen.2021.100875.
4. O'Mahony A.M., Lynn E., Murphy D.J. et al. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical review. *Breathe (Sheff.)*. 2020; 16 (2): 200007. DOI: 10.1183/20734735.0007-2020.
5. McCarthy C., Gupta N., Johnson S.R. et al. Lymphangioleiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (11): 1313–1327. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00228-9.
6. UpToDate. McCormack F.X., Gupta N. Sporadic lymphangioleiomyomatosis: Clinical presentation and diagnostic evaluation. Updated: December 21, 2022. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/sporadic-lymphangioleiomyomatosis-clinical-presentation-and-diagnostic-evaluation/print>
7. UpToDate. King T.E., Henske E. Tuberous sclerosis complex associated lymphangioleiomyomatosis in adults. Updated: October 26, 2021. Available at: https://www.uptodate.com/contents/tuberous-sclerosis-complex-associated-lymphangioleiomyomatosis-in-adults?topicRef=107651&source=see_link
8. Gupta S., Kang H.C., Faria S.C. et al. Tuberous sclerosis complex (TSC): renal and extrarenal imaging. *Acad. Radiol.* 2022; 29 (3): 439–449. DOI: 10.1016/j.acra.2020.12.019.
9. Salussolia C.L., Klonowska K., Kwiatkowski D.J., Sahin M. Genetic etiologies, diagnosis, and treatment of tuberous sclerosis complex. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2019; 20: 217–240. DOI: 10.1146/annurev-genom-083118-015354.

Информация об авторах / Authors Information

Бродская Ольга Наумовна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 614-56-96; e-mail: brodskaya@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-7866>; SPIN-код: 8394-5765)

Olga N. Brodskaya, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 614-56-96; e-mail: brodskaya@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-7866>; SPIN code: 8394-5765)

Солдатов Дмитрий Германович – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Dmitry G. Soldatov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of

Russia; tel.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Макарова Марина Алексеевна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: mma123@list.ru

Marina A. Makarova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: mma123@list.ru

Бухтоярова Наталья Анатольевна – врач-рентгенолог, заведующая рентгенологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 965-38-02; e-mail: x_nataliya@mail.ru

Natalya A. Bukhtoyarova, Radiologist, Head of the Radiology Department, State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of the Department of Health of Moscow City”; tel.: (495) 965-38-02; e-mail: x_nataliya@mail.ru

Авторский указатель статей, опубликованных в журнале «Пульмонология» в 2022 году

Author index of articles published in the «Pulmonology» journal in 2022

Передовая статья

- Авдеев С.Н. см. Гайнитдинова В.В.
 Авдеев С.Н. см. Драпкина О.М.
 Анциферова А.А. см. Драпкина О.М.
 Байтимерова И.В. см. Гайнитдинова В.В.
 Биличенко Т.Н. см. Быстрицкая Е.В.
 Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н.
 Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой 5, 651
 Власенко А.Е. см. Гайнитдинова В.В.
 Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Позднякова А.А., Власенко А.Е., Байтимерова И.В., Гнеушева Т.Ю.
 Бронхиальная астма и COVID-19 у пожилых пациентов: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности 2, 151
 Гасанов А.М., Хубутия М.Ш., Тарабрин Е.А., Даниелян Ш.Н., Каллагов Т.Э., Котанджян В.Г., Ибавов И.У.
 Эндоскопическая диагностика бронхиальных осложнений у пациентов после трансплантации легких 1, 7
 Глушкова Т.В. см. Лещенко И.В.
 Гнеушева Т.Ю. см. Гайнитдинова В.В.
 Даниелян Ш.Н. см. Гасанов А.М.
 Драпкина О.М., Концевая А.В., Муқанеева 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 4, 507
 Ибавов И.У. см. Гасанов А.М.
 Каллагов Т.Э. см. Гасанов А.М.
 Концевая А.В. см. Драпкина О.М.
 Котанджян В.Г. см. Гасанов А.М.
 Лещенко И.В., Глушкова Т.В.
 Клинико-функциональная характеристика постковидного периода (6-месячное наблюдение) 6, 795
 Лукьянов М.М. см. Драпкина О.М.
 Моховиков Г.И. см. Драпкина О.М.
 Муқанеева Д.К. см. Драпкина О.М.
 Мырзаматова А.О. см. Драпкина О.М.
 Позднякова А.А. см. Гайнитдинова В.В.
 Смирнова М.И. см. Драпкина О.М.
 Тарабрин Е.А. см. Гасанов А.М.
 Хубутия М.Ш. см. Гасанов А.М.
 Худяков М.Б. см. Драпкина О.М.

Клинические рекомендации

- Авдеев С.Н. см. Кондратьева Е.И.
 Авдеев С.Н. см. Чучалин А.Г.
 Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Илькович М.М., Коган Е.А., Мерзжоева З.М., Петров Д.В., Самсонова М.В., Терпигоров С.А., Трущенко Н.В., Трофименко И.Н., Тюрин И.Е., Черняев А.Л., Черняк Б.А., Черняк А.В., Чикина С.Ю., Чучалин А.Г., Шмелев Е.И.
 Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению 3, 473

- Авдеев С.Н., Демко И.В., Зайцев А.А., Игнатова Г.Л., Кравченко Н.Ю., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Синопальников А.И., Французевич Л.Я.
 Хронический бронхит: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению 3, 448
 Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Козлов Р.С., Рачина С.А., Руднов В.А., Синопальников А.И., Тюрин И.Е., Фесенко О.В., Чучалин А.Г.
 Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению 3, 295
 Айсанов З.Р. см. Авдеев С.Н.
 Айсанов З.Р. см. Чучалин А.Г.
 Астафьева Н.Г. см. Чучалин А.Г.
 Баранов А.А. см. Чучалин А.Г.
 Баранова О.П. см. Чучалин А.Г.
 Белевский А.С. см. Авдеев С.Н.
 Белевский А.С. см. Чучалин А.Г.
 Борисов С.Е. см. Чучалин А.Г.
 Брено Ф. см. Делькруа М.
 Васильева О.С. см. Чучалин А.Г.
 Визель А.А. см. Чучалин А.Г.
 Визель И.Ю. см. Чучалин А.Г.
 Вишнева Е.А. см. Кондратьева Е.И.
 Вишнева Е.А. см. Чучалин А.Г.
 Галие Н. см. Делькруа М.
 Гембицкая Т.Е. см. Кондратьева Е.И.
 Гепте Н.А. см. Чучалин А.Г.
 Гопалан Д. см. Делькруа М.
 Гофрани Х.А. см. Делькруа М.
 Груниг Э. см. Делькруа М.
 Д.Дженкинс см. Делькруа М.
 Д'Армини А. см. Делькруа М.
 Делькруа М., Торбицки А., Гопалан Д., Ситбон О., Клок Ф.А., Ланг И., Д.Дженкинс, Ким Н.Х., Умбер М., Джайс К., Фонк Нордеграаф А., Пенке-Заба Д., Брено Ф., Дорфмюллер П., Фадель Э., Гофрани Х.А., Хупер М.М., Янса П., Мадани М., Мацубара Х., Ого Т., Груниг Э., Д'Армини А., Галие Н., Мейер Б., Коркери П., Месарош Г., Майер Э., Симонно Ж.
 Доклад ERS по хронической тромбоэмболической легочной гипертензии 1, 13
 Демко И.В. см. Авдеев С.Н.
 Демко И.В. см. Чучалин А.Г.
 Дехнич А.В. см. Авдеев С.Н.
 Джайс К. см. Делькруа М.
 Дорфмюллер П. см. Делькруа М.
 Брагина Е.Е. см. Кондратьева Е.И.
 Зайцев А.А. см. Авдеев С.Н.
 Зайцев А.А. см. Чучалин А.Г.
 Игнатова Г.Л. см. Авдеев С.Н.
 Игнатова Г.Л. см. Чучалин А.Г.
 Ильина Н.И. см. Чучалин А.Г.
 Илькович М.М. см. Авдеев С.Н.
 Илькович М.М. см. Чучалин А.Г.
 Ким Н.Х. см. Делькруа М.
 Клок Ф.А. см. Делькруа М.
 Княжеская Н.П. см. Чучалин А.Г.

- Коган Е.А. см. Авдеев С.Н.
 Козлов Р.С. см. Авдеев С.Н.
 Кондратенко О.В. см. Кондратьева Е.И.
 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., Брагина Е.Е., Рачина С.А., Малахов А.Б., Поляков Д.П., Одинаева Н.Д., Куцев С.И.
 Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года 4, 517
 Коркери П. см. Делькруа М.
 Кравченко Н.Ю. см. Авдеев С.Н.
 Кравченко Н.Ю. см. Чучалин А.Г.
 Курбачева О.М. см. Чучалин А.Г.
 Куцев С.И. см. Кондратьева Е.И.
 Ланг И. см. Делькруа М.
 Лещенко И.В. см. Авдеев С.Н.
 Лещенко И.В. см. Чучалин А.Г.
 Ловачева О.В. см. Чучалин А.Г.
 Умбер М. см. Делькруа М.
 Мадани М. см. Делькруа М.
 Майер Э. см. Делькруа М.
 Малахов А.Б. см. Кондратьева Е.И.
 Малахов А.Б. см. Чучалин А.Г.
 Малявин А.Г. см. Чучалин А.Г.
 Мацубара Х. см. Делькруа М.
 Мейер Б. см. Делькруа М.
 Мержоева З.М. см. Авдеев С.Н.
 Месарош Г. см. Делькруа М.
 Мещерякова Н.Н. см. Чучалин А.Г.
 Мизерницкий Ю.Л. см. Кондратьева Е.И.
 Намазова-Баранова Л.С. см. Кондратьева Е.И.
 Намазова-Баранова Л.С. см. Чучалин А.Г.
 Ненашева Н.М. см. Чучалин А.Г.
 Новик Г.А. см. Чучалин А.Г.
 Овчаренко С.И. см. Авдеев С.Н.
 Овчаренко С.И. см. Чучалин А.Г.
 Ого Т. см. Делькруа М.
 Одинаева Н.Д. см. Кондратьева Е.И.
 Пепке-Заба Д. см. Делькруа М.
 Петров Д.В. см. Авдеев С.Н.
 Петров Д.В. см. Чучалин А.Г.
 Поляков А.В. см. Кондратьева Е.И.
 Поляков Д.П. см. Кондратьева Е.И.
 Рачина С.А. см. Авдеев С.Н.
 Рачина С.А. см. Кондратьева Е.И.
 Романов В.В. см. Чучалин А.Г.
 Руднов В.А. см. Авдеев С.Н.
 Самсонова М.В. см. Авдеев С.Н.
 Самсонова М.В. см. Чучалин А.Г.
 Селимзянова Л.Р. см. Кондратьева Е.И.
 Сивокозов И.В. см. Чучалин А.Г.
 Симонно Ж. см. Делькруа М.
 Симонова О.И. см. Кондратьева Е.И.
 Синопальников А.И. см. Авдеев С.Н.
 Ситбон О. см. Делькруа М.
 Соловьева И.П. см. Чучалин А.Г.
 Степанян И.Э. см. Чучалин А.Г.
 Терпигорев С.А. см. Авдеев С.Н.
 Терпигорев С.А. см. Чучалин А.Г.
 Торбицки А. см. Делькруа М.
 Трофименко И.Н. см. Авдеев С.Н.
 Трушченко Н.В. см. Авдеев С.Н.
 Тюрин И.Е. см. Авдеев С.Н.
 Тюрин И.Е. см. Чучалин А.Г.
 Фадель Э. см. Делькруа М.
 Фассахов Р.С. см. Чучалин А.Г.
 Фесенко О.В. см. Авдеев С.Н.
 Фомина Д.С. см. Чучалин А.Г.
 Фонк Нордеграаф А. см. Делькруа М.
 Французевич Л.Я. см. Авдеев С.Н.
 Французевич Л.Я. см. Чучалин А.Г.
 Хаитов Р.М. см. Чучалин А.Г.
 Хупер М.М. см. Делькруа М.
 Чернуха М.Ю. см. Кондратьева Е.И.
 Черняев А.Л. см. Авдеев С.Н.
 Черняев А.Л. см. Чучалин А.Г.
 Черняк А.В. см. Авдеев С.Н.
 Черняк Б.А. см. Авдеев С.Н.
 Чикина С.Ю. см. Авдеев С.Н.
 Чучалин А.Г. см. Авдеев С.Н.
 Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Баранова О.П., Борисов С.Е., Гепте Н.А., Визель А.А., Визель И.Ю., Зайцев А.А., Кравченко Н.Ю., Илькович М.М., Ловачева О.В., Малахов А.Б., Малявин А.Г., Петров Д.В., Романов В.В., Сивокозов И.В., Самсонова М.В., Соловьева И.П., Степанян И.Э., Терпигорев С.А., Тюрин И.Е., Французевич Л.Я., Черняев А.Л., Шмелев Е.И., Шмелева Н.М.
 Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению 6, 806
 Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Гепте Н.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Малахов А.Б., Мещерякова Н.Н., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С., Хаитов Р.М., Ильяина Н.И., Курбачева О.М., Астафьева Н.Г., Демко И.В., Фомина Д.С., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Новик Г.А.
 Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению 3, 393
 Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И.
 Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению 3, 356
 Шмелев Е.И. см. Авдеев С.Н.
 Шмелев Е.И. см. Чучалин А.Г.
 Шмелева Н.М. см. Чучалин А.Г.
 Янса П. см. Делькруа М.
- Оригинальные исследования**
- Абделвахаб Х.В. см. Сулиман Л.
 Абрамов Ю.И. см. Крапошина А.Ю.
 Абрамова Н.Д. см. Крюкова Н.О.
 Абукикиров А.Ф. см. Медведев А.В.
 Авдеев С.Н. см. Будневский А.В.
 Авдеев С.Н. см. Чикина С.Ю.
 Авдеев С.Н., Вознесенский Н.А., Болдина М.В., Ванькова Е.И., Зайкова-Хелимская И.В., Игнатова Г.Л., Костина Н.Э., Кострова И.В., Кочегарова Е.Ю., Кулбаисов А.М., Лещенко И.В., Скальский С.В., Тиханов Д.А.
 Избыточное использование β_2 -агонистов короткого действия у больных бронхиальной астмой в России: угроза сохраняется 5, 661
 Альхаласех С.-А.-Х. см. Байсултанова Р.Э.
 Амелина Е.Л., Красовский С.А., Мелихов О.Г.

- Цефтазидим / авибактам в лечении обострения хронической респираторной инфекции у больных муковисцидозом: динамика клинических, микробиологических и функциональных показателей..... 5, 737
- Аникина Е.В. см. Шпагина Л.А.**
- Антонов Н.С. см. Чумоватов Н.В.**
- Арзумян В.Г., Ожован И.М., Полищук В.Б., Костинов М.П., Рыжов А.А., Благовидов Д.А.**
Противомикробная активность сыворотки крови при муковисцидозе до и после трансплантации легких 2, 226
- Атаман К.С. см. Чикина С.Ю.**
- 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..... 4, 568
- Баласанянц Г.С.**
Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием беквакина 1, 103
- Баранова И.А. см. Крюкова Н.О.**
- Барбарук Ю.В.**
«Табачная эпидемия» на северо-востоке России 2, 181
- Барковская М.К. см. Валиева З.С.**
- Белоглазов В.А. см. Яцков И.А.**
- Билдик Б. см. Чекмен Б.**
- Бишева И.В. см. Крюкова Н.О.**
- Благовидов Д.А. см. Арзумян В.Г.**
- Блинова Т.В. см. Федотов В.Д.**
- Бозан О. см. Чекмен Б.**
- Болдина М.В. см. Авдеев С.Н.**
- Болотова Е.В. см. Зайцев А.А.**
- Бородулин Б.Е. см. Шубина А.Т.**
- Бородулина Е.А. см. Шубина А.Т.**
- Бродская Т.А. см. Сергеев Е.А.**
- Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н., Чопоров О.Н., Максимов А.В., Перцев А.В.**
Спектральный анализ звуков кашля у больных COVID-19 6, 834
- Бхар М.Ф. см. Готов С.И.**
- Бхармал Р.Н. см. Утпат К.**
- Валиева З.С., Барковская М.К., Ткачева А.А., Мартынюк Т.В.**
Клиническое течение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии после перенесенной новой коронавирусной инфекции 6, 842
- Ванькова Е.И. см. Авдеев С.Н.**
- Вафина А.Р. см. Визель И.Ю.**
- Вдоушкина Е.С. см. Шубина А.Т.**
- Верма Р. см. Утпат К.**
- Визель А.А. см. Визель И.Ю.**
- Визель А.А. см. Зайцев А.А.**
- Визель И.Ю., Салахова И.Н., Визель А.А., Шакирова Г.Р., Кудрявцева Э.З., Вафина А.Р.**
Эозинофилы периферической крови при хронической обструктивной болезни легких: данные литературы и результаты собственных наблюдений 1, 68
- Вознесенский Н.А. см. Авдеев С.Н.**
- Волкова А.Г. см. Кулагин Е.А.**
- Газимзянова А.С. см. Гайсин И.Р.**
- Гайсин И.Р., Рычкова Л.В., Газимзянова А.С., Максимов Н.И., Помосов С.А., Зайсанова Г.М., Николаева Н.Б., Широбокова Е.Г.**
Эффективность интермиттирующего режима ингаляционного илоprostа при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии..... 1, 53
- Гольцер Б.И. см. Сергеев Е.А.**
- Герасименко Д.А. см. Шпагина Л.А.**
- Герасимов А.Н. см. Шубина А.Т.**
- Готов С.И., Бхар М.Ф., Урясьев О.М., Пономарева И.Б., Жукова Л.А.**
Сложности дифференциальной диагностики дисфункции вокальных хорд и бронхиальной астмы 4, 599
- Голубев С.В. см. Старцев В.Ю.**
- Голубовская И.К. см. Кулагин Е.А.**
- Демко И.В. см. Крапошина А.Ю.**
- Десаи У. см. Утпат К.**
- Джоши Дж.М. см. Утпат К.**
- Добротина И.С. см. Федотов В.Д.**
- Дудникова А.В. см. Зайцев А.А.**
- Еременко Е.П. см. Шубина А.Т.**
- Жукова Л.А. см. Готов С.И.**
- Зайкова-Хелимская И.В. см. Авдеев С.Н.**
- Зайсанова Г.М. см. Гайсин И.Р.**
- 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..... 4, 548
- Зайцева А.С. см. Медведев А.В.**
- Зайцева А.С. см. Шмелев Е.И.**
- Зарянова Е.А. см. Черняк А.В.**
- Зыков К.А. см. Черняк А.В.**
- Зяблицкая Е.Ю. см. Яцков И.А.**
- Игнатова Г.Л. см. Авдеев С.Н.**
- Игнатова Г.Л., Родионова О.В., Макарова Е.А.**
Значение бодиплетизмографии для определения изменений функции внешнего дыхания у больных с сочетанием астмы и ожирения..... 4, 591
- Казмерчук О.В. см. Крапошина А.Ю.**
- Калкан А. см. Чекмен Б.**
- Калманова Е.Н. см. Черняк А.В.**
- Каменская О.В., Логинова И.Ю., Клишкова А.С., Поротникова С.С., Ломиворотов В.Н., Ломиворотов В.В., Чернявский А.М.**
Хроническая обструктивная болезнь легких и результаты реваскуляризации миокарда: взаимосвязь с качеством жизни..... 6, 854
- Карчевская Н.А. см. Черняк А.В.**
- Кацер А.Б. см. Крапошина А.Ю.**
- Кая Н. см. Чекмен Б.**
- Клишкова А.С. см. Каменская О.В.**
- Ковалевская М.Н. см. Шмелев Е.И.**
- Комаров М.В. см. Середа В.П.**
- Костина Н.Э. см. Авдеев С.Н.**
- Костина Н.Э. см. Зайцев А.А.**
- Костинов М.П. см. Арзумян В.Г.**
- Костинов М.П. см. Крюкова Н.О.**
- Кострова И.В. см. Авдеев С.Н.**
- Котельников В.Н. см. Сергеев Е.А.**
- Котидис И.М. см. Байсултанова Р.Э.**
- Котова О.С. см. Шпагина Л.А.**
- Кочегарова Е.Ю. см. Авдеев С.Н.**
- Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В., Кацер А.Б., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Эйдемиллер Н.С.**

- Содержание катепсина S в плазме крови при бронхиальной астме тяжелого течения..... 5, 678
 Красовский С.А. см. Амелина Е.Л.
 Крюков Э.Р. см. Наумов А.Г.
 Крюкова Н.О., Абрамова Н.Д., Хромова Е.А., Хасанова А.А., Бишева И.В., Сходова С.А., Костинов М.П., Баранова И.А., Свитич О.А., Чучалин А.Г.
 Бактериальные лиганды в реабилитации медицинских работников после COVID-19..... 5, 716
 Кубышкин А.В. см. Яцков И.А.
 Кудлай Д.А. см. Шубина А.Т.
 Кудрявцева Э.З. см. Визель И.Ю.
 Кузнецова Г.В. см. Шпагина Л.А.
 Кулагин Е.А., Волкова А.Г., Николаев И.Ю., Смирнова А.Г., Голубовская И.К., Рабик Ю.Д., Скворцова Р.Д., Моисеев И.С., Трофимов В.И.
 Частота, факторы риска и клиническая характеристика облитерирующего бронхоолита после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток..... 1, 77
 Кулбаисов А.М. см. Авдеев С.Н.
 Кулешов А.В. см. Чикина С.Ю.
 Куницкая Ю.Е. см. Яцков И.А.
 Купрюшина О.А. см. Байсултанова Р.Э.
 Лавренчук Э.Н. см. Яцков И.А.
 Лавренюк Н.А. см. Федотов В.Д.
 Лещенко И.В. см. Авдеев С.Н.
 Лещенко И.В., Эсаулова Н.А.
 Постковидный бронхообструктивный синдром в практике врача терапевта и пульмонолога: широкомасштабное исследование..... 4, 539
 Логинова И.Ю. см. Каменская О.В.
 Ломиворотов В.В. см. Каменская О.В.
 Ломиворотов В.Н. см. Каменская О.В.
 Мазаева Л.А. см. Медведев А.В.
 Макарова Е.А. см. Игнатова Г.Л.
 Макарьянц Н.Н. см. Медведев А.В.
 Макарьянц Н.Н. см. Шмелев Е.И.
 Максимов А.В. см. Будневский А.В.
 Максимов Н.И. см. Гайсин И.Р.
 Мальшева И.Е., Топчиева Л.В., Тихонович Э.Л.
 Исследование ассоциации инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента с риском развития саркоидоза легких (на примере жителей Республики Карелия)..... 1, 89
 Мартынюк Т.В. см. Валиева З.С.
 Медведев А.В., Абукиров А.Ф., Зайцев А.С., Мазаева Л.А., Макарьянц Н.Н., Шмелев Н.М., Шмелев Е.И.
 Гиперчувствительный пневмонит, сочетающийся с артериальной гипертензией: клинические, рентгенологические и функциональные особенности..... 2, 171
 Мелихов О.Г. см. Амелина Е.Л.
 Мещерякова Н.Н. см. Чикина С.Ю.
 Миронова Ж.А. см. Середа В.П.
 Моисеев И.С. см. Кулагин Е.А.
 Мустафина М.Х. см. Черняк А.В.
 Наумов А.Г., Шпрыков А.С., Крюков Э.Р.
 Опыт использования аддитивных технологий на примере трехмерной реконструкции легких в клинической практике противотуберкулезного диспансера..... 1, 109
 Нашатырева М.С., Трофименко И.Н., Черняк Б.А.
 Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких по данным регистра больных, проживающих в Иркутске (Россия)..... 2, 199
 Недашковская Н.Г. см. Зайцев А.А.
 Нёма М.А. см. Середа В.П.
 Никитина Н.В. см. Чикина С.Ю.
 Николаев И.Ю. см. Кулагин Е.А.
 Николаева А.П. см. Яцков И.А.
 Николаева Н.Б. см. Гайсин И.Р.
 Овсянников Е.С. см. Будневский А.В.
 Ожован И.М. см. Арзуманян В.Г.
 Перцев А.В. см. Будневский А.В.
 Полищук В.Б. см. Арзуманян В.Г.
 Помосов С.А. см. Гайсин И.Р.
 Пономарева И.Б. см. Готов С.И.
 Поротникова С.С. см. Каменская О.В.
 Рабик Ю.Д. см. Кулагин Е.А.
 Рачина С.А. см. Байсултанова Р.Э.
 Родионова О.В. см. Игнатова Г.Л.
 Романов В.В. см. Чумоватов Н.В.
 Русакова Л.И. см. Чумоватов Н.В.
 Рыжов А.А. см. Арзуманян В.Г.
 Рычкова Л.В. см. Гайсин И.Р.
 Савушкина О.И. см. Черняк А.В.
 Салахова И.Н. см. Визель И.Ю.
 Самсонова М.В. см. Черняк А.В.
 Саргсян А.П. см. Шмелев Е.И.
 Сахарова Г.М. см. Чумоватов Н.В.
 Свиридо Д.А. см. Середа В.П.
 Свитич О.А. см. Крюкова Н.О.
 Селемир С.Д. см. Чыонг Т.Т.
 Сергеев Е.А., Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Бродская Т.А.
 Будесонид как средство интраоперационной защиты легких при коронарном шунтировании у больных с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца: пилотное исследование..... 5, 687
 Середа В.П., Свиридо Д.А., Комаров М.В., Миронова Ж.А., Нёма М.А.
 Опыт применения бенрализумаба в лечении пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в клинической практике пульмонологов Санкт-Петербурга..... 5, 670
 Силицын Е.А. см. Черняк А.В.
 Скальский С.В. см. Авдеев С.Н.
 Скворцова Р.Д. см. Кулагин Е.А.
 Смирнова А.Г. см. Кулагин Е.А.
 Собко Е.А. см. Крапошина А.Ю.
 Соболева Е.А. см. Хамитов Р.Ф.
 Старцев В.Ю., Голубев С.В.
 Особенности и задачи организации обеспечения больных раком легких в период пандемии COVID-19 в российском регионе..... 5, 705
 Страхова Л.А. см. Федотов В.Д.
 Сулиман Л., Элвасефи М., Фарраг Н.С., Таваб Х.А., Абделвахаб Х.В.
 Сравнение показателей соотношений тромбоциты / лимфоциты и нейтрофилы / лимфоциты в качестве предикторов исхода COVID-19..... 6, 849
 Сходова С.А. см. Крюкова Н.О.
 Таваб Х.А. см. Сулиман Л.
 Тиханов Д.А. см. Авдеев С.Н.
 Тихонович Э.Л. см. Мальшева И.Е.
 Ткачева А.А. см. Валиева З.С.
 Топчиева Л.В. см. Мальшева И.Е.
 Трофименко И.Н. см. Нашатырева М.С.
 Трофимов В.И. см. Кулагин Е.А.

- Трушенко Н.В. см. Чикина С.Ю.*
Урьяев О.М. см. Готов С.И.
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 4, 585
- Фарраг Н.С. см. Сулиман Л.*
Федотов В.Д., Хлыстов А.С., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Лавренко Н.А., Добротина И.С.
 Гиалуроновая кислота как предиктор обострений хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии 6, 862
- Фейгельман С.Н. см. Будневский А.В.*
Хамитов Р.Ф., Соболева Е.А.
 Персонализированная реабилитация пациентов после новой коронавирусной инфекции: опыт Республики Марий Эл 5, 696
- Хасанова А.А. см. Крюкова Н.О.*
Хлыстов А.С. см. Федотов В.Д.
Хромова Е.А. см. Крюкова Н.О.
Чекмен Б., Билдик Б., Эмре Атиш Ш., Кая Н., Бозан О., Калкан А.
 Число эозинофилов как возможный предиктор определения степени тяжести одышки у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких 1, 62
- Черных Н.А. см. Чумоватов Н.В.*
Чернявский А.М. см. Каменская О.В.
Черняк А.В., Карчевская Н.А., Саяушкина О.И., Мустафина М.Х., Синицын 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 4, 558
- Черняк Б.А. см. Нашатырева М.С.*
Чикина С.Ю., Атаман К.С., Трушенко Н.В., Авдеев С.Н.
 Сравнение информативности 6-минутного шагового теста и теста «Сесть и встать» у больных фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких 2, 208
- Чикина С.Ю., Кулешов А.В., Никитина Н.В., Мещерякова Н.Н.*
 Влияние физической реабилитации в постковидном периоде на переносимость физической нагрузки: результаты открытого контролируемого исследования 5, 728
- Чопоров О.Н. см. Будневский А.В.*
Чумоватов Н.В., Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Черных Н.А., Романов В.В., Эргешов А.Э., Русакова Л.И.
 Анализ эффективности отказа от табакокурения у пациентов с туберкулезом легких в условиях стационара 6, 869
- Чучалин А.Г. см. Крюкова Н.О.*
Чучалин А.Г. см. Чыонг Т.Т.
Чыонг Т.Т., Шогенова Л.В., Селемир С.Д., Чучалин А.Г.
 Эффекты ингаляционного оксида азота у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией 2, 216
- Шакирова Г.Р. см. Визель И.Ю.*
Шарма С. см. Утпат К.
Широбокова Е.Г. см. Гайсин И.Р.
Шмелев Е.И. см. Медведев А.В.
Шмелев Е.И., Зайцева А.С., Макарьянц Н.Н., Ковалевская М.Н., Саргсян А.П.
 Опыт работы с больными нетуберкулезными микобактериозами 1, 95
- Шмелева Н.М. см. Медведев А.В.*
Шогенова Л.В. см. Чыонг Т.Т.
Шпагин И.С. см. Шпагина Л.А.,
Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В., Герасименко Д.А., Аникина Е.В.
 Обострения хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с воздействием промышленных аэрозолей или курением табака, вызванным вирусной, бактериальной или вирусно-бактериальной инфекцией 2, 189
- Шпрыков А.С. см. Наумов А.Г.*
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 4, 576
- Шульженко Л.В. см. Зайцев А.А.*
Эйдемиллер Н.С. см. Крапошина А.Ю.
Элвасефи М. см. Сулиман Л.
Эмре Атиш Ш. см. Чекмен Б.
Эргешов А.Э. см. Чумоватов Н.В.
Эсаулова Н.А. см. Лещенко И.В.
Яцков И.А., Белоглазов В.А., Кубышкин А.В., Николаева А.П., Зяблицкая Е.Ю., Куницкая Ю.Е., Лавренко Э.Н.
 Концентрация липополисахарид-связывающего белка и пресепсина у пациентов с вирусным поражением легких SARS-CoV-2, проживающих в Республике Крым 2, 162

Обзоры

- Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Поляков Д.В., Рылова А.К., Корсунская М.И.*
 Аускультация легких: патогенетические основы формирования дыхательных шумов 1, 118
- Баздырев Е.Д., Гофман Л.С., Барбараш О.Л.*
 Синдром старческой астении у пациентов с заболеваниями респираторной системы 2, 244
- Барбараш О.Л. см. Баздырев Е.Д.*
Галеева Ю.С. см. Старикова Е.В.
Гофман Л.С. см. Баздырев Е.Д.
Евменова О.А. см. Ибраева Л.К.
Зайцев А.А. см. Оковитый С.В.
Зарянова Е.А., Осипова Г.Л., Осипова В.В.
 Респираторные вирусные инфекции, SARS-CoV2 и хроническая обструктивная болезнь легких 4, 616
- Зарянова Е.А., Осипова Г.Л., Осипова В.В.*
 Хроническая обструктивная болезнь легких и COVID-19 5, 755
- Ибрагим Ж.Т. см. Ибраева Л.К.*
Ибраева Л.К., Рыбалкина Д.Х., Евменова О.А., Турдалы Ф.М., Ибрагим Ж.Т.
 D-гиповитаминоз у пациентов с заболеваниями органов дыхания в трудоспособном возрасте: риски и профилактика 6, 891
- Ильина Е.Н. см. Старикова Е.В.*
Калагов Т.Э. см. Полищук В.Б.
Карчевская Н.А. см. Полищук В.Б.
Колесникова Е.А. см. Арутюнов Г.П.
Корсунская М.И. см. Арутюнов Г.П.
Костинов М.П. см. Полищук В.Б.
Оковитый С.В., Суханов Д.С., Зайцев А.А.
 Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): рациональные подходы к фармакотерапии 2, 232
- Осипова В.В. см. Зарянова Е.А.*
Осипова Г.Л. см. Зарянова Е.А.
Полищук В.Б., Костинов М.П., Рыжов А.А., Карчевская Н.А., Тарабрин Е.А., Калагов Т.Э.

Подходы к вакцинации против новой коронавирусной инфекции у реципиентов солидных органов 2, 239

Поляков Д.В. см. Арутюнов Г.П.
Рыбалкина Д.Х. см. Ибраева Л.К.
Рыжов А.А. см. Полищук В.Б.
Рылова А.К. см. Арутюнов Г.П.
Старикова Е.В., Галеева Ю.С., Ильина Е.Н.
 Роль микробиома верхних дыхательных путей в здоровье человека: барьерная функция 6, 876

Старикова Е.В., Галеева Ю.С., Ильина Е.Н.
 Роль микробиома верхних дыхательных путей в здоровье человека: биотопы и изменчивость 5, 745

Стогова Н.А.
 Двусторонний плевральный выпот: этиология, диагностика 6, 885

Суханов Д.С. см. Оковитый С.В.
Тарабрин Е.А. см. Полищук В.Б.
Турдалы Ф.М. см. Ибраева Л.К.

Дискуссии

Авдеев С.Н., Дворецкий Л.И., Демко И.В., Овчаренко С.И.
 К вопросу о крепитации: комментарий редакционной коллегии журнала «Пульмонология» к статье Арутюнова Г.П., Колесниковой Е.А., Полякова Д.В., Рыловой А.К., Корсунской М.И. «Аускультация легких: патогенетические основы формирования дыхательных шумов» 1, 127

Дворецкий Л.И. см. Авдеев С.Н.
Демко И.В. см. Авдеев С.Н.
Овчаренко С.И. см. Авдеев С.Н.

Заметки из практики

Абашкин Н.Ю. см. Беньян А.С.
Акопов А.Л. см. Рябова М.А.
Акулкина Л.А., Бровко М.Ю., Щепалина А.А., Шоломова В.И., Китбаляна А.А., Моисеев А.С., Потапов П.П., Моисеев С.В.
 Случай тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентки с прогрессирующим фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких 5, 763

Алексеева Е.А. см. Урясьев О.М.
Алмазова Е.В. см. Урясьев О.М.
Асекова Н.Р. см. Маменко И.С.
Беньян А.С., Медведчиков-Ардия М.А., Абашкин Н.Ю.
 Двусторонняя этапная анатомическая резекция легких при бронхоэктазах и инфицированном поликистозе, осложненном кровотечением: жизнеспособность при сохранении 3 гипертрофированных сегментов 6, 915

Блинова М.М. см. Вилков И.И.
Бровко М.Ю. см. Акулкина Л.А.
Васильев И.В. см. Маменко И.С.
Викулова И.В. см. Маменко И.С.
Вилков И.И., Блинова М.М.
 Сепсис: полиорганная недостаточность у больного сахарным диабетом 2, 281

Готов С.И. см. Урясьев О.М.
Жекайте Е.К., Кондратьева Е.И.
 Клинические примеры эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом 2, 270

Жукова Л.А. см. Урясьев О.М.
Ибавов И.У. см. Карчевская Н.А.
Каллагов Т.Э. см. Карчевская Н.А.
Карчевская Н.А. см. Самсонова М.В.

Карчевская Н.А., Кеворкова М.С., Тарабрин Е.А., Каллагов Т.Э., Ибавов И.У., Первакова Э.И., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Хубутия М.Ш., Чучалин А.Г.
 Трансплантация легких у пациента с эмфиземой на фоне дефицита α_1 -антитрипсина 6, 899

Кеворкова М.С. см. Карчевская Н.А.
Китбаляна А.А. см. Акулкина Л.А.
Кондратьева Е.И. см. Жекайте Е.К.
Лаушкина Ж.А., Пушкарева Е.Ю., Медведев С.А., Филимонов П.Н., Ягубкин П.А.
 Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера): клинический случай гипердиагностики туберкулеза легких 1, 130

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 4, 631

Медведев С.А. см. Лаушкина Ж.А.
Медведчиков-Ардия М.А. см. Беньян А.С.
Михайличенко К.Ю. см. Самсонова М.В.
Моисеев А.С. см. Акулкина Л.А.
Моисеев С.В. см. Акулкина Л.А.
Молодцова В.П. см. Рябова М.А.
Новицкая Т.А. см. Маменко И.С.
Первакова Э.И. см. Карчевская Н.А.
Пономарева И.Б. см. Урясьев О.М.
Портнов Г.В. см. Рябова М.А.
Потапов П.П. см. Акулкина Л.А.
Пушкарева Е.Ю. см. Лаушкина Ж.А.
Рябова М.А., Молодцова В.П., Портнов Г.В., Акопов А.Л.
 Рецидивирующий респираторный папилломатоз с вовлечением легких и малигнизацией 2, 261

Самсонова М.В. см. Карчевская Н.А.
Самсонова М.В., Михайличенко К.Ю., Черняев А.Л., Черняк А.В., Карчевская Н.А.
 Интерстициальный фиброз, связанный с курением: наблюдение из практики 4, 626

Табанакова И.А. см. Маменко И.С.
Тарабрин Е.А. см. Карчевская Н.А.
Урясьев О.М., Жукова Л.А., Готов С.И., Алексеева Е.А., Пономарева И.Б., Алмазова Е.В.
 Двусторонний паралич диафрагмы: клиническое наблюдение 6, 906

Ушков А.Д. см. Маменко И.С.
Филимонов П.Н. см. Лаушкина Ж.А.
Хубутия М.Ш. см. Карчевская Н.А.
Черняев А.Л. см. Карчевская Н.А.
Черняев А.Л. см. Самсонова М.В.
Черняк А.В. см. Самсонова М.В.
Чучалин А.Г. см. Карчевская Н.А.
Шоломова В.И. см. Акулкина Л.А.
Щепалина А.А. см. Акулкина Л.А.
Яблонский П.К. см. Маменко И.С.
Ягубкин П.А. см. Лаушкина Ж.А.

Клиническая фармакология

Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Чикина С.Ю., Суворова О.А.
 Возможности терапии эрдостеином в снижении частоты обострений хронической обструктивной болезни легких 2, 253

Суворова О.А. см. Авдеев С.Н.
Трушенко Н.В. см. Авдеев С.Н.
Чикина С.Ю. см. Авдеев С.Н.

Хроника. Информация

Выборы в РАН-2022: итоги голосования.....	3, 500
Деловой форум «Качественная пресса и перспективы ее развития».....	3, 499

Игнатова Г.Л., Петухова А.Ю., Новикова Л.Н., Серeda В.П., Теплова Н.В., Мубаракишина О.А.

Поражения легких при постковидном синдроме: заключение Совета Экспертов от 26.04.22	5, 774
---	--------

Мубаракишина О.А. см. Игнатова Г.Л.

Новикова Л.Н. см. Игнатова Г.Л.

Петухова А.Ю. см. Игнатова Г.Л.

Серeda В.П. см. Игнатова Г.Л.

Теплова Н.В. см. Игнатова Г.Л.

Лекции

Амирова Т.О.

Генетические механизмы эссенциальной эмфиземы легких	4, 608
--	--------

Юбилеи

Александр Андреевич Визель. К 65-летию со дня рождения	3, 497
--	--------

Андрей Станиславович Белевский. К 65-летию со дня рождения	5, 773
--	--------

Ко дню рождения Светланы Ивановны Овчаренко	6, 927
---	--------

Наталья Леонидовна Шапорова. К 60-летию со дня рождения	2, 285
---	--------

Петр Владимирович Стручков. К 65-летию со дня рождения	3, 498
--	--------

Роман Сергеевич Козлов. К 50-летию со дня рождения	5, 772
--	--------

Татьяна Евгеньевна Гембицкая. К 80-летию со дня рождения	3, 496
--	--------

Клинические задачи

Задача № 1	5, 770
------------------	--------

Ответ на задачу № 1	5, 782
---------------------------	--------

Бродская О.Н., Бутюгина И.Н., Грачева О.Ю.

Задача № 2. Дифференциальная диагностика бронхоэктазов	6, 921
--	--------

Бутюгина И.Н. см. Бродская О.Н.

Грачева О.Ю. см. Бродская О.Н.

Ответ на задачу № 2	6, 928
---------------------------	--------

Краткие сообщения

Батырбай Д. см. Есетова Г.У.

Есетова Г.У., Идрисова Л.Р., Салимова С.С., Коньсбай Б., Батырбай Д., Муминов Т.А.

Коморбидные заболевания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и COVID-19 в Алматы (Республика Казахстан).....	6, 923
---	--------

Идрисова Л.Р. см. Есетова Г.У.

Коньсбай Б. см. Есетова Г.У.

Муминов Т.А. см. Есетова Г.У.

Салимова С.С. см. Есетова Г.У.

Авторский указатель статей, опубликованных в 2021 г.	1, 137
---	--------

XXX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК

И

ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

#ЧИЛ2023

10.04 - 11.04

НА НОВОЙ ПЛОЩАДКЕ
ТВЕРСКАЯ УЛ. 3, МОСКВА

12.04 - 13.04

ТОЛЬКО ТРАНСЛЯЦИИ

Реклама

Онлайн трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

ВАШИ ЛЕГКИЕ ЗАДЫХАЮТСЯ ПРИ ХОБЛ КАК ПОМОЧЬ ИМ ДЫШАТЬ?



ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких.
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
ООО «АстраЗенека Фармасы» Россия 123112 Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98 www.astrazeneca.ru

Номер одобрения: RU-15603. Дата одобрения: 24/01/2023. Дата истечения: 23/01/2025.
НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ.

AstraZeneca 

