

ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA

RUSSIAN PULMONOLOGY

Том 33, № 4, 2023



Состояние, проблемы и направления совершенствования пульмонологической помощи больным ХОБЛ

Ассоциации гена *VDR* с клиническими проявлениями и осложнениями муковисцидоза

Оценка отдаленных клинико-функциональных изменений у пациентов, перенесших COVID-19



Симбикорт®
будесонид/формотерол

Оптимальный размер частиц для легочной депозиции⁴

Клинические рекомендации:
ОТНОСИТСЯ
к предпочтительной терапии¹

GINA:
относится
к предпочтительной терапии²



Более 20 лет помогает пациентам в России⁵

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Известия противопожарной охраны «Астра Зенита Фармасьютикалс»
123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, Башня «ОКО», 30 этаж.
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98
www.astrazemeca.ru, www.a2-most.ru
SIN 80-153538. Дата отпечатки: 15.12.2022. Дата истечения срока годности: 14.12.2024

AstraZeneca 



Солдатов Дмитрий Германович — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова; генеральный директор ООО «Научно-практический журнал «Пульмонология»

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Представляем Вашему вниманию новый выпуск журнала «Пульмонология».

По результатам исследования *Г.Б.Абдуллаевой и соавт.* «Оценка отдаленных клинико-функциональных изменений у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких» продемонстрирован постепенный регресс рентгенологических и функциональных изменений в течение 1-го года после перенесенного заболевания, однако более чем у 50 % обследованных отмечены сохранение компьютерно-томографических изменений различной степени тяжести и снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), что обуславливает необходимость дальнейшего мониторинга состояния. Через 12 мес. после выписки из стационара наиболее часто отмечались клинические симптомы одышки, повышенные утомляемость и тревога, мышечная слабость.

При развитии системного воспаления и поражения легких при COVID-19 возможно избежать эскалации респираторной поддержки и ускорить выздоровление при назначении тоцилизумаба в первые 7 дней от начала заболевания. Преимущества этой схемы терапии представлены в работе *З.М.Мержоевой и соавт.* «Влияние раннего назначения тоцилизумаба на прогрессирование дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19». Однако авторы указывают на необходимость проведения дальнейших исследований для определения критериев отбора пациентов в группы риска быстрого прогрессирования заболевания и изучения отдаленных исходов терапии тоцилизумабом.

Приоритетным направлением развития пульмонологической службы в Российской Федерации является совершенствование медицинской помощи пациентам с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В статье *О.А.Ризахановой и соавт.* «Состояние, проблемы и направления совершенствования пульмонологической помощи больным ХОБЛ по результатам многоцентрового медико-социологического исследования» продемонстрировано, что, по мнению проанкетированных врачей-пульмонологов из 23 российских регионов, основными проблемами в этой области традиционно являются дефекты организации профилактических мероприятий, отсутствие целевых программ медико-социальной поддержки для больных, недостатки в организации диспансерного наблюдения, нарушение преемственности между догоспитальным и госпитальными этапами. Представляется, что включение ХОБЛ в перечень социально значимых заболеваний позволит более эффективно реализовывать целевые программы по снижению заболеваемости, смертности и инвалидизации населения от этого заболевания.

В статье *Н.А.Царевой* «Механизмы развития легочной гипертензии при COVID-19 по результатам анализа данных литературы» подтверждено, что при новой коронавирусной инфекции может развиваться клинически значимая легочная гипертензия (ЛГ). Основными механизмами ее формирования могут служить системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, микро- и макротромботические повреждения сосудистой стенки, а также прямое воздействие вируса на кардиомиоциты. В свою очередь, ЛГ приводит к дисфункции правого желудочка, что может способствовать развитию сердечной недостаточности и ухудшению прогноза заболевания.

А.А.Курковой и соавт. выявлено увеличение числа штаммов пневмококка, резистентных к макролидам и тетрациклину. В статье «Современное состояние антимикробной резистентности *Streptococcus pneumoniae* и специфической вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции» продемонстрирована тенденция к росту устойчивости к β -лактамам антибактериальным препаратам. Отмечено также, что в связи с распространением резистентных штаммов *Str. pneumoniae* необходимо проведение непрерывного эпидемиологического мониторинга с оценкой динамики устойчивости серотипов пневмококка и эффективности вакцинопрофилактики.

Клинико-лабораторные симптомы метаболического синдрома (МС), такие как ожирение, гипергликемия и гиперинсулинемия, способствуют нарушению функции внешнего дыхания. В обзоре *О.В.Воронковой и соавт.* «Роль факторов метаболического синдрома в патогенезе респираторных нарушений» представлена концептуальная схема происхождения респираторных нарушений при МС, демонстрирующая роль хронического воспаления в формировании качественных изменений аэрогематической мембраны и снижении DL_{CO} .

Надеемся, что новый выпуск нашего журнала вызовет у Вас интерес и будет полезен в Вашей практической работе.

Ответственный секретарь

Д.Г.Солдатов



Лев Михайлович Клячкин
(1925–2003). Фотопортрет
Описание см. на стр. 471 и 487



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 – Чучвер Л.В.

Компьютерная верстка – Резниченко А.С.

Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 27.07.2023

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

Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Климов Л.Я., Ильенкова Н.А.,
Мельникова Ю.Л., Воронкова А.Ю.

Ассоциации гена *VDR* с клиническими проявлениями и осложнениями
муковисцидоза. 443

Оригинальные исследования

Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н.

Изменение показателей смертности и госпитальной летальности населения
Российской Федерации от бронхиальной астмы (2014–2018) 454

Абдуллаева Г.Б., Авдеев С.Н., Фоминых Е.В., Гордина Г.С., Мустафина М.Х.

Оценка отдаленных клинико-функциональных изменений у пациентов,
перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких. 461

Мержоева З.М., Ярошецкий А.И., Савко С.А., Краснощекоева А.П., Мандель И.А.,
Царева Н.А., Трушенко Н.В., Нуралиева Г.С., Авдеев С.Н.

Влияние раннего назначения тоцилизумаба на прогрессирование
дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19. 472

Бурмистров Е.М., Краснослободцев К.Г., Аветисян Л.Р., Сиянова Е.А., Медведева О.С.,
Целикина Е.Г., Поляков Н.Б., Соловьев А.И., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И.,
Красовский С.А., Жуковичский В.Г., Буцева Е.И., Никитенко Н.А., Чернуха М.Ю.

Смешанные бактериально-вирусные инфекции легких у пациентов
с муковисцидозом. 488

Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К., Шерман В.Д., Амелина Е.Л., Орлов А.В.,
Усачева О.В., Тараканова В.П., Смирнова Л.В., Паснова Е.В., Одинаева Н.Д.,
Кондратьева Е.И.

Терапия граммотрицательной инфекции в комплексном лечении
муковисцидоза. 498

Петрова Н.В., Симонова О.И., Гордеев Л.С., Анай-оол Ч.Г., Самойлова Е.А.

Использование колестиметата натрия в комплексной терапии
муковисцидоза у пациентов моложе 6 лет 510

Организация здравоохранения

Ризаханова О.А., Авдеева М.В., Никитина Л.Ю., Авдеев С.Н.

Состояние, проблемы и направления совершенствования пульмонологической
помощи больным хронической обструктивной болезнью легких по результатам
многоцентрового медико-социологического исследования 517

Лекции

Царева Н.А.

Механизмы развития легочной гипертензии при COVID-19 525

Обзоры

Куркова А.А., Муравьев А.А., Козлов Р.С.

Современное состояние антимикробной резистентности
Streptococcus pneumoniae и специфической вакцинопрофилактики
пневмококковой инфекции 534

Анаев Э.Х., Княжеская Н.П.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом: диагностические
и терапевтические проблемы 542

Воронкова О.В., Бирулина Ю.Г., Саприна Т.В., Есимова И.Е., Осихов И.А.

Роль факторов метаболического синдрома в патогенезе респираторных
нарушений 552

Русских О.Е., Савинцева Е.В., Кудлай Д.А., Докторова Н.П., Сысоев П.Г.

Кожный тест на основе антигенов *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10)
для выявления туберкулезной инфекции в мировой практике 559

Заметки из практики

Амирова Т.О., Фабрика М.П., Солдатов Д.Г., Кунеевская И.В., Камелева А.А.

Бронхиальная астма, резистентная к фармакотерапии:
почему нет ответа на лечение? 568

Краткие сообщения

Мизерницкий Ю.Л.

Врожденный центральный гиповентиляционный синдром
(синдром Ундины) 575

Contents

Editorial

- Loshkova E.V., Kondratyeva E.I., Zhekaite E.K., Klimov L.Ya., Ilyenkova N.A., Melyanovskaya Yu.L., Voronkova A.Yu.**
Associations of *VDR* gene with clinical manifestations and complications of cystic fibrosis 443

Original studies

- Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N.**
Changes in mortality rates and hospital mortality associated with bronchial asthma in the population of the Russian Federation (2014 – 2018) 454
- Abdullaeva G.B., Avdeev S.N., Fominykh E.V., Gordina G.S., Mustafina M.Kh.**
Assessment of long-term clinical and functional changes in patients recovering from severe COVID-19-associated lung damage 461
- Merzhoeva Z.M., Yaroshetskiy A.I., Savko S.A., Krasnoshchekova A.P., Mandel I.A., Tsareva N.A., Trushenko N.V., Nuralieva G.S., Avdeev S.N.**
Impact of early tocilizumab administration on the progression of respiratory failure in COVID-19 patients 472
- Burmistrov E.M., K Krasnoslobodtsev G., Avetisyan L.R., Siyanova E.A., Medvedeva O.S., Tselikina E.G., Polyakov N.B., Solovyev A.I., Zhukhovitsky V.G., Voronkova A.Yu., Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Burtseva E.I., Nikitenko N.A., Chernukha M.Yu.**
Mixed bacterial-viral lung infections in patients with cystic fibrosis 488
- Voronkova A.Yu., Zhekaite E.K., Sherman V.D., Amelina E.L., Orlov A.V., Usacheva O.V., Tarakanova V.V., Smirnova L.V., Pasnova E.V., Odinaeva N.D., Kondratyeva E.I.**
Therapy of gram-negative infection in the complex treatment of cystic fibrosis 498
- Petrova N.V., Simonova O.I., Gordeev L.S., Anai-ool Ch.G., Samoilova E.A.**
Using colistimethate sodium in complex therapy of cystic fibrosis in children under 6 years of age 510

Healthcare management

- Rizakhanova O.A., Avdeeva M.V., Nikitina L.Y., Avdeev S.N.**
Status, problems and directions of improvement of pulmonological care for patients with chronic obstructive pulmonary disease according to the results of multicenter medical and sociological study 517

Lectures

- Tsareva N.A.**
Mechanisms of pulmonary hypertension development in COVID-19 525

Reviews

- Kurkova A.A., Muraviov A.A., Kozlov R.S.**
The current status of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* and specific vaccine prevention of pneumococcal infection 534
- Anaev E.Kh., Kniajeskaia N.P.**
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: diagnosis and treatment-related issues 542
- Voronkova O.V., Birulina Yu.G., Saprina T.V., Esimova I.E., Osikhov I.A.**
The role of metabolic syndrome factors in the pathogenesis of respiratory disorders 552
- Russkikh O.E., Savintseva E.V., Kudlay D.A., Doktorova N.P., Sysoev P.G.**
Skin test based on *Mycobacterium tuberculosis* antigens (ESAT-6 and CFP-10) for the detection of tuberculosis infection in world practice 559

Clinical cases

- Amirova T.O., Fabrika M.P., Soldatov D.G., Kuneevskaya I.V., Kameleva A.A.**
Bronchial asthma resistant to pharmacotherapy: why there is no response to the treatment? 568

Brief reports

- Mizernitskiy Y.L.**
Congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse) 575



Lev M. Klyachkin (1925 – 2003).
Photo portrait
Description see page 471 and 487



Scientific and practical journal PUL'MONOLOGIYA

The official printed publication of the Russian
Respiratory Society

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

According to a resolution
of the State Commission for Academic Degrees
and Titles PUL'MONOLOGIYA
was entered a list of Russian reviewed
scientific journals intended to issuing
principal scientific results
of PhD and MD dissertations
<http://vak.ed.gov.ru>

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

The Publications Office Address

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

Executive Editor – Tat'yana V. Parkhomenko

Science Editor – Sergey N. Avdeev

Editor – Lyudmila V. Chuchvera

Computer-aided makeup – Andrey S. Reznichenko

Art Editor – Petr P. Efremov

Passed for printing 27.07.2023

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, директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», ректор по научной и инновационной работе, зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского 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 кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова; 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)

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, Director, National Medical Research Center for the profile "Pulmonology", Vice-Rector for Research and Innovation, Head of Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, 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, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; General Director of LLC PULMONOLOGIYA scientific journal (Moscow, Russia)

Editorial Members

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

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

Irina A. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Director, National Medical Research Center for Phthysiology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia, President of the Russian Society of Phthysiology, President of the Association of Phthysiology, Chief Freelance Phthysiology, 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. Vazel', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthysiatrists, 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)

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

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

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 ПСПбГМУ 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)

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)

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 RegionI 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)

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

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

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Natal'ya E. Chernenkovskaya, 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 Phthisiology 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 Phthisiology 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)

Ассоциации гена *VDR* с клиническими проявлениями и осложнениями муковисцидоза

Е.В.Лошкова^{1,2} ✉, Е.И.Кондратьева^{1,3}, Е.К.Жекайте^{1,3}, Л.Я.Климов⁴, Н.А.Ильенкова^{1,5},
Ю.Л.Мельяновская^{1,3}, А.Ю.Воронкова^{1,3}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, 310

⁵ 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

Резюме

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз, является наиболее частым тяжелым аутомно-рецессивным заболеванием в европеоидной популяции, вызываемым мутациями гена трансмембранного регулятора МВ (*CFTR*). Однако течение заболевания может модулироваться генетическими факторами, отличными от гена *CFTR*, и подвергаться плеiotропному влиянию гена *VDR* (*Vitamin D Receptor* – рецептор к витамину D). Целью исследования явился поиск ассоциаций между генетическими вариантами (с.1206Т>С(А>G), с.152Т>С, с.1174+283G>A) гена *VDR* и клинически значимыми проявлениями МВ, осложнениями и ответами на терапию. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты с МВ ($n = 283$) и здоровые дети ($n = 333$), составившие контрольную группу. У всех обследованных определялось содержание кальцидиола. Тестирование полиморфных вариантов гена *VDR* (с.1206Т>С(А>G), с.152Т>С, с.1174+283G>A) проводилось методами полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов. **Результаты.** Выявлено, что у носителей генотипа ТТ генетического варианта с.152Т>С FokI гена *VDR* в 6,3 раза чаще реализуется мекониевый илеус (отношение шансов (*Odds Ratio* – OR) – 6,375; $p = 0,011$), в 3,2 раза чаще – дыхательная недостаточность (OR – 3,253; $p = 0,079$), в 3,4 раза чаще – хроническая инфекция легких (ХИЛ), вызванная *Pseudomonas aeruginosa* (OR – 3,432; $p = 0,026$), в 4 раза чаще – ХИЛ, вызванная неферментирующими грамотрицательными бактериями (OR – 4,056; $p = 0,009$). У носителей генотипа СС генетического варианта с.1206Т>С(А>G) TaqI чаще (66 % vs 7 %) применяются системные глюкокортикостероиды (OR – 0,034; $p = 0,001$). Показано, что генотип АА полиморфизма BsmII (с.1174+283G>A) в 4 раза чаще выявляется у детей с МВ-ассоциированными заболеваниями печени (OR – 4,300; $p = 0,051$). **Заключение.** Показан вклад всех изучаемых генетических вариантов с.1206Т>С(А>G) TaqI, с.152Т>С FokI, BsmII (с.1174+283G>A) гена *VDR* в формирование клинических проявлений, осложнений и ответа на терапию при МВ.

Ключевые слова: ген *VDR*, муковисцидоз, дети, витамин D, воспаление.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Комплексный анализ генофенотипических корреляций при муковисцидозе и первичной цилиарной дискинезии» (государственная регистрация № 122032300396-1).

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

© Лошкова Е.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Климов Л.Я., Ильенкова Н.А., Мельяновская Ю.Л., Воронкова А.Ю. Ассоциации гена *VDR* с клиническими проявлениями и осложнениями муковисцидоза. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 443–453. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-443-453

Associations of the *VDR* gene with clinical manifestations and complications of cystic fibrosis

Elena V. Loshkova^{1,2} ✉, Elena I. Kondratyeva^{1,3}, Elena K. Zhekaite^{1,3}, Leonid Ya. Klimov⁴,
Natalia A. Ilyenkova^{1,5}, Yuliya L. Melyanovskaya^{1,3}, Anna Yu. Voronkova^{1,3}

¹ Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”: ul. Bolshaya Serpukhovskaya 62, Moscow, 115093, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: Moskovskiy trakt 2, Tomsk, 634050, Russia

³ Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Stavropol’ State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Mira 310, Stavropol’, 355017, Russia

⁵ 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

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is the most common severe autosomal recessive disease in the Caucasoid population caused by mutations in the CF transmembrane regulator (*CFTR*) gene. However, the course of the disease may be modulated by genetic factors other than the *CFTR* gene and may be pleiotropically influenced by *VDR* (Vitamin D Receptor) gene. **The aim** of the study was to search for associations between genetic variants (c.1206T>C(A>G), c.152T>C, c.1174+283G>A) of *VDR* gene and clinically significant manifestations of CF, complications, and responses to therapy. **Methods.** Patients with CF ($n = 283$) and healthy children ($n = 333$), who formed the control group, were examined. Calcidiol levels were tested in all subjects. Polymorphic variants of *VDR* gene (c.1206T>C(A>G), c.152T>C, c.1174+283G>A) were tested by polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analysis. **Results.** It was found that carriers of the TT genotype of the c.152T>C FokI variant of *VDR* gene are 6.3 times more likely to develop meconium ileus (odds ratio – OR – 6.375; $p = 0.011$), 3.2 times more likely – respiratory failure (OR – 3.253; $p = 0.079$), 3.4 times more likely – chronic lung infection (CIL) caused by *Pseudomonas aeruginosa* (OR – 3.432; $p = 0.026$), and 4 times more likely – CIL caused by non-fermenting gram-negative bacteria (OR – 4.056; $p = 0.009$). Carriers of the CC genotype of the c.1206T>C(A>G) TaqI genetic variant use systemic corticosteroids more frequently (66% vs 7%) (OR – 0.034; $p = 0.001$). It was shown that the AA genotype of the BsmI polymorphism (c.1174 + 283G>A) is 4 times more likely to be detected in children with CF-associated liver diseases (OR – 4.300; $p = 0.051$). **Conclusion.** The contribution of all studied genetic variants c.1206T>C(A>G) TaqI, c.152T>C FokI, BsmI (c.1174+283G>A) of the *VDR* gene to the clinical manifestations, complications and response to therapy in CF is described.

Key words: *VDR* gene; cystic fibrosis; children; vitamin D; inflammation.

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

Funding. The work was carried out as part of the research work “Comprehensive analysis of geno-phenotypic correlations in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia” (state registration number 122032300396-1).

Ethical expertise. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Each patient gave written informed consent to participate in the study.

© Loshkova E.V. et al., 2023

For citation: Loshkova E.V., Kondratyeva E.I., Zhekaite E.K., Klimov L.Ya., Ilyenkova N.A., Melyanovskaya Yu.L., Voronkova A.Yu. Associations of *VDR* gene with clinical manifestations and complications of cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 443–453 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-443-453

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз, вызываемый мутациями гена трансмембранного регулятора МВ (*CFTR*), является наиболее частым тяжелым аутосомно-рецессивным заболеванием в европеоидной популяции [1]. Ген *CFTR* кодирует белок, локализованный в апикальных клетках эпителия протоков легких, поджелудочной железы, желчного пузыря, кишечника, печени, слюнных и потовых желез и половых путей [1, 2]. В 1950-е годы немногие дети с МВ доживали до школьного возраста, но за последние 7 десятилетий благодаря ранней диагностике в рамках неонатального скрининга, доступной ингаляционной антибактериальной, высокотехнологичной муколитической и патогенетической терапии значительно улучшилась выживаемость пациентов [3, 4]. Доля взрослых пациентов постоянно увеличивается [4–7]. Такое увеличение продолжительности жизни предполагает рост числа отдаленных осложнений, которые ранее выявлялись лишь изредка. Одним из таких осложнений является низкая минеральная плотность костной ткани (МПКТ) и, как следствие, повышенный риск переломов [8–11]. Существует множество факторов риска снижения МПКТ при МВ, таких как плохое питание, дефицит кальция, витаминов D и K, воспаление, связанное с заболеванием легких, задержка полового созревания, гипогонадизм, низкая физическая активность и прием лекарств, в основном глюкокортикостероидов (ГКС) [8–12]. Однако МПКТ является сложным признаком и может модулироваться генетическими факторами, отличными от гена *CFTR*. На самом деле наследственность определяет 70 % пиковой костной массы человека [8–12].

Кроме того, плеiotропное влияние *VDR* определяет реализацию множества других патофизиологических процессов, в т. ч. активность воспалительного ответа при МВ [12–15]. Поэтому исследовательский фокус настоящего исследования распространяется также на ассоциативный поиск внекостных эффектов *VDR*.

Целью исследования явился ассоциативный поиск между генетическими вариантами (с.1206T>C(A>G), с.152T>C, с.1174+283G>A) гена *VDR* с клинически значимыми проявлениями МВ, осложнениями и ответом на терапию.

Материалы и методы

В соответствии с дизайном исследования (открытое проспективное многоцентровое нерандомизированное когортное) отобраны дети с МВ, включенные в Российский национальный регистр больных МВ.

Формат российского регистра соответствует Европейскому регистру больных МВ. Обследованы пациенты с МВ ($n = 283$: 152 (53,7 %) мальчика и 131 (46,3 %) девочка; средний возраст – $7,5 \pm 4,8$ года; медиана (*Me*) возраста – 6,7 (3,4–12,5) года).

Критерии включения в группу МВ:

- дети, страдающие МВ;
- возраст 0–18 лет;
- подписание добровольного информированного согласия.

Тестирование полиморфных вариантов гена *VDR* (с.1206T>C(A>G), с.152T>C, с.1174+283G>A) проведено у 211 из 283 включенных в исследование пациентов с МВ (жителей Москвы ($n = 146$); Красноярска

($n = 34$), Ставрополя ($n = 31$)). У всех пациентов проведено определение содержания кальцидиола.

Исследовались полиморфные варианты FokI, TaqI, BsmI гена *VDR*. Анализ полиморфных вариантов гена *VDR* проводился методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ).

Для сравнения частот аллелей и генотипов, оценки связи аллелей генов с заболеванием использовались критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность при числе степеней свободы, равном 1, а также двусторонний точный тест Фишера в случае, если ожидаемое значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности составляло < 5 . Ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к заболеваниям оценивались по величине отношения шансов (*Odds Ratio* – OR) (Pearce, 1993). Доверительный интервал (ДИ) для OR вычислялся методом Woolf [8, 9].

Результаты

Распределение генотипов у пациентов с МВ находилось в равновесии Харди–Вайнберга (табл. 1).

При сравнении генетических маркеров у пациентов с МВ ($n = 10$), осложненным мекониевым илеусом (МИ), и без такового ($n = 105$) показано, что носители генотипа ТТ генетического варианта с.152Т>С FokI гена *VDR* в 6,3 раза чаще реализуют МИ по сравнению с носителями генотипов ТС + СС (OR – 6,375; 95%-ный ДИ – 1,643–24,732; $\chi^2 = 8,981$; $p = 0,011$), носители аллеля Т в 2,7 раза чаще (OR – 2,771; 95%-ный ДИ – 1,025–7,488; $\chi^2 = 3,398$; $p = 0,065$) имеют данное осложнение на фоне МВ (табл. 2).

Таблица 1

Соответствие распределения частоты генотипов полиморфизмов гена *VDR* (с.1206Т>С(А>G), с.152Т>С, с.1174+283G>А) у пациентов с муковисцидозом (согласно уравнению Харди–Вайнберга)

Table 1

Distribution of genotype frequencies of *VDR* gene polymorphisms (с.1206Т>С(А>G), с.152Т>С, с.1174+283G>А) in patients with CF (according to the Hardy – Weinberg equation)

Полиморфизм	Генотип аллель	Частота генотипа	χ^2	p
TaqI ($n = 211$)	ТТ	98 (46,45)	0,3060	> 0,05
	ТС	89 (42,18)		
	СС	24 (11,37)		
	Т	285 (64,54)		
	С	137 (32,46)		
FokI ($n = 210$)	ТТ	45 (20,95)	0,6195	> 0,05
	ТС	98 (46,67)		
	СС	68 (32,38)		
	Т	186 (44,29)		
	С	234 (55,71)		
BsmII ($n = 202$)	АА	29 (14,36)	1,0474	> 0,05
	GA	86 (42,57)		
	GG	87 (43,07)		
	А	144 (35,64)		
	G	260 (64,36)		

Примечание: МВ – муковисцидоз; МИ – мекониевый илеус; данные представлены в виде абсолютного числа наблюдаемых генотипов, в скобках указан процент; n – число пациентов; p – приведено для теста χ^2 .

Note: the data are presented as the absolute number of observed genotypes; the percentages are given in parentheses; p is given for χ^2 test.

Таблица 2

Анализ изучаемых генетических вариантов гена *VDR* при муковисцидозе, осложненном и не осложненном мекониевым илеусом

Table 2

Analysis of the studied variants of *VDR* gene in CF complicated and uncomplicated by meconium ileus

Ген / полиморфизм	Генотипы / аллели	МВ + МИ ($n = 10$)	МВ без МИ ($n = 105$)	χ^2	p	OR
с.1206Т>С(А>G) / TaqI	ТТ	5 (50)	50 (48)	1,199	0,549	1,100 (0,301 < OR < 4,026)
	ТС	5 (50)	44 (42)			
	СС	0	11 (11)			
	Т	15 (75)	144 (69)	0,117	0,733	1,375 (0,480 < OR < 3,942)
	С	5 (25)	66 (31)			
с.152Т>С / FokI	ТТ	6 (60)	20 (19)	8,981	0,011	6,375 (1,643 < OR < 24,732)
	ТС	2 (20)	56 (53)			
	СС	2 (20)	29 (28)			
	Т	14 (70)	96 (46)	3,398	0,065	2,771 (1,025 < OR < 7,488)
	С	6 (30)	114 (54)			
с.1174+283G>А / BsmII	АА	0	12 (12)	2,708	0,258	1,563 (0,415 < OR < 5,883)
	GA	6 (60)	36 (37)			
	GG	4 (40)	50 (51)			
	А	6 (30)	60 (31)	0,039	0,843	0,971 (0,356 < OR < 2,650)
	G	14 (70)	136 (69)			

Примечание: МВ – муковисцидоз; МИ – мекониевый илеус; данные представлены в виде абсолютного числа наблюдаемых генотипов, в скобках указан процент; n – число пациентов; p – приведено для теста χ^2 .

Note: the data are presented as the absolute number of observed genotypes; the percentages are given in parentheses; p is given for χ^2 test.

При сравнении частоты носительства аллелей и генотипов генетических маркеров гена *VDR* у пациентов с МВ, осложненным дыхательной недостаточностью (ДН) и без таковой, показано, что у носителей генотипа *CC* генетического варианта с.1206T>C(A>G) *TaqI* гена *VDR* чаще реализовывалась ДН (33 % vs 5 %) ($OR = 0,231$; 95%-ный ДИ $- 0,066-0,814$; $\chi^2 = 13,494$; $p = 0,001$), генотип *TT* генетического варианта с.152T>C *FokI* гена *VDR* в 3,2 раза чаще встречается у пациентов с ДН по сравнению таковым у пациентов без ДН ($OR = 3,253$; 95%-ный ДИ $- 1,084-9,762$; $\chi^2 = 5,083$; $p = 0,079$) (табл. 3).

При сравнении частоты носительства аллелей и генотипов генетических маркеров гена *VDR* у пациентов с МВ и хронической инфекцией *Pseudomonas aeruginosa* и без таковой показано, что генотип *TT* генетического варианта с.152T>C *FokI* гена *VDR* в 3,4 раза чаще встречается у пациентов с хронической инфекцией *P. aeruginosa* по сравнению с пациентами без таковой ($OR = 3,432$; 95%-ный ДИ $- 1,321-8,912$; $\chi^2 = 7,287$; $p = 0,026$). Аллель *T* в 2 раза чаще встречается в группе детей с хронической инфекцией *P. aeruginosa* по сравнению с пациентами без таковой ($OR = 2,114$; 95%-ный ДИ $- 1,152-3,878$; $\chi^2 = 5,237$; $p = 0,022$) (табл. 4).

При сравнении частоты носительства аллелей и генотипов генетических маркеров у пациентов с МВ с хронической инфекцией легких (ХИЛ), вызванной неферментирующими грамотрицательными бактериями (НФГОб) *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Achromobacter ruhlandii*,

и без таковой, показано, что генотип *TT* генетического варианта с.152T>C *FokI* гена *VDR* в 4 раза чаще встречается у пациентов с ХИЛ, вызванной НФГОб, по сравнению с пациентами без таковой ($OR = 4,056$; 5%-ный ДИ $- 1,565-10,508$; $\chi^2 = 9,437$; $p = 0,009$), аллель *T* встречается в 2 раза чаще ($OR = 2,298$; 95%-ный ДИ $- 1,257-4,202$; $\chi^2 = 6,683$; $p = 0,010$) (табл. 5).

При сравнении частоты носительства аллелей и генотипов генетических маркеров у пациентов с МВ с хронической инфекцией *Staphylococcus aureus* и без таковой показано отсутствие ассоциаций.

По данным анализа частоты носительства аллелей и генотипов генетических маркеров гена *VDR* у пациентов с МВ, осложненным нутритивным дефицитом и без такового, показано отсутствие ассоциаций с изучаемым осложнением.

При сопоставлении частоты носительства аллелей и генотипов генетических маркеров у пациентов с МВ, осложненным низкой обеспеченностью витамином *D* и выраженным дефицитом 25(OH)*D* и без таковых, показано отсутствие ассоциаций с нарушениями метаболизма 25(OH)*D*.

При сравнении частоты носительства аллелей и генотипов генетических маркеров гена *VDR* у пациентов с МВ, осложненным МВ-ассоциированными заболеваниями печени (МАЗП) и без таковых, показано, что у носителей генотипа *AA* полиморфизма *BsmI* (с.1174+283G>A) в 4 раза чаще наблюдались МАЗП ($OR = 4,300$; 95%-ный ДИ $- 1,096-16,876$; $\chi^2 = 5,956$; $p = 0,051$), аллель *A* встречается в 2,6 раза чаще на фоне МАЗП ($OR = 2,615$; 95%-ный ДИ $- 1,167-5,860$; $\chi^2 = 4,728$; $p = 0,030$) (табл. 6).

Таблица 3

Анализ изучаемых генетических вариантов гена *VDR* у пациентов с муковисцидозом, осложненным и не осложненным дыхательной недостаточностью

Table 3

Analysis of the studied variants of *VDR* gene in patients with CF, complicated and uncomplicated with respiratory failure

Ген / полиморфизм	Генотипы / аллели	МВ + ДН (n = 18)	МВ без ДН (n = 98)	χ^2	p	OR
с.1206T>C(A>G) / <i>TaqI</i>	TT	12 (56)	43 (47)	13,494	0,001	0,231 (0,066 < OR < 0,814)
	TC	1 (11)	47 (48)			
	CC	5 (33)	8 (5)			
	T	25 (69)	133 (68)	0,000	0,995	1,077 (0,499 < OR < 2,325)
	C	11 (31)	63 (32)			
с.152T>C / <i>FokI</i>	TT	7 (41)	17 (17)	5,083	0,079	3,253 (1,084 < OR < 9,762)
	TC	7 (41)	52 (53)			
	CC	3 (18)	29 (30)			
	T	21 (62)	88 (44)	3,042	0,081	2,019 (0,957 < OR < 4,259)
	C	13 (38)	110 (56)			
с.1174+283G>A / <i>BsmI</i>	AA	2 (12)	10 (11)	1,438	0,487	1,157 (0,229 < OR < 5,851)
	GA	4 (25)	37 (41)			
	GG	10 (63)	44 (48)			
	A	8 (25)	57 (31)	0,258	0,611	0,731 (0,310 < OR < 1,726)
	G	24 (75)	125 (69)			

Примечание: МВ – муковисцидоз; МИ – мекониевый илеус; данные представлены в виде абсолютного числа наблюдаемых генотипов, в скобках указан процент; n – число пациентов; p – приведено для теста χ^2 .

Note: the data are presented as the absolute number of observed genotypes; the percentages are given in parentheses; p is given for χ^2 test.

Таблица 4

Анализ изучаемых генетических вариантов гена *VDR* среди пациентов с муковисцидозом, инфицированных и не инфицированных *Pseudomonas aeruginosa*

Table 4

Analysis of studied variants of *VDR* gene among patients with cystic fibrosis, infected and not infected with *Pseudomonas aeruginosa*

Ген / полиморфизм	Генотипы / аллели	МВ + <i>P. aeruginosa</i> (n = 29)	МВ без <i>P. aeruginosa</i> (n = 86)	χ^2	p	OR
c.1206T>C(A>G) / TaqI	TT	18 (56)	37 (47)	3,723	0,155	0,889 (0,219 < OR < 3,602)
	TC	8 (33)	41 (48)			
	CC	3 (11)	8 (5)			
	T	44 (76)	115 (67)	1,252	0,263	1,558 (0,789 < OR < 3,075)
	C	14 (24)	57 (33)			
c.152T>C / FokI	TT	11 (38)	13 (15)	7,287	0,026	3,432 (1,321 < OR < 8,912)
	TC	13 (49)	46 (53)			
	CC	5 (17)	27 (32)			
	T	35 (60)	72 (42)	5,237	0,022	2,114 (1,152 < OR < 3,878)
	C	23 (40)	100 (58)			
c.1174+283G>A / BsmI	AA	2 (8)	10 (12)	1,853	0,396	0,600 (0,123 < OR < 2,933)
	GA	8 (31)	34 (41)			
	GG	16 (61)	38 (47)			
	A	12 (23)	54 (33)	1,371	0,242	0,611 (0,297 < OR < 1,259)
	G	40 (77)	110 (67)			

Примечание: МВ – муковисцидоз; МИ – мекониевый илеус; данные представлены в виде абсолютного числа наблюдаемых генотипов, в скобках указан процент; n – число пациентов; p – приведено для теста χ^2 .

Note: the data are presented as the absolute number of observed genotypes; the percentages are given in parentheses; p is given for χ^2 test.

Таблица 5

Анализ изучаемых генетических вариантов гена *VDR* среди пациентов с муковисцидозом и хронической инфекцией легких, вызванной неферментирующими грамотрицательными бактериями, и без таковой

Table 5

Analysis of studied variants of *VDR* gene in patients with cystic fibrosis with and without chronic lung infection caused by non-fermentative gram-negative bacteria

Ген / полиморфизм	Генотипы / аллели	МВ + НФГОБ (n = 30)	МВ без НФГОБ (n = 85)	χ^2	p	OR
c.1206T>C(A>G) / TaqI	TT	18 (60)	37 (44)	4,281	0,118	0,583 (0,158 < OR < 2,154)
	TC	8 (27)	41 (48)			
	CC	4 (13)	7 (8)			
	T	44 (73)	115 (68)	0,432	0,511	1,315 (0,682 < OR < 2,535)
	C	16 (27)	55 (32)			
c.152T>C / FokI	TT	12 (40)	12 (14)	9,437	0,009	4,056 (1,565 < OR < 10,508)
	TC	13 (43)	46 (54)			
	CC	5 (17)	27 (32)			
	T	37 (62)	70 (41)	6,683	0,010	2,298 (1,257 < OR < 4,202)
	C	23 (38)	100 (59)			
c.1174 + 283G>A / BsmI	AA	2 (7)	10 (12)	2,448	0,294	0,568 (0,116 < OR < 2,772)
	GA	8 (30)	34 (42)			
	GG	17 (63)	37 (46)			
	A	12 (22)	54 (33)	1,862	0,172	0,571 (0,278 < OR < 1,174)
	G	42 (78)	108 (67)			

Примечание: МВ – муковисцидоз; НФГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии; данные представлены в виде абсолютного числа наблюдаемых генотипов, в скобках указан процент; n – число пациентов; p – приведено для теста χ^2 .

Note: the data are presented as the absolute number of observed genotypes; the percentages are given in parentheses; p is given for χ^2 test.

Таблица 6
Анализ изучаемых генетических вариантов гена *VDR* среди пациентов с муковисцидозом и муковисцидоз-ассоциированными заболеваниями печени и без таковых

Table 6
Analysis of the studied variants of *VDR* gene among patients with and without cystic fibrosis and cystic fibrosis-associated liver diseases

Ген / полиморфизм	Генотипы / аллели	МВ + МАЗП (n = 14)	МВ без МАЗП (n = 101)	χ^2	p	OR
c.1206T>C(A>G) / TaqI	TT	5 (36)	50 (50)	1,065	0,587	0,587 (0,113 < OR < 3,044)
	TC	7 (50)	42 (41)			
	CC	2 (14)	9 (9)			
	T	17 (61)	142 (70)	0,657	0,418	0,653 (0,289 < OR < 1,477)
	C	11 (39)	60 (30)			
c.152T>C / FokI	TT	0	24 (24)	4,207	0,122	5,775 (1,765 < OR < 18,895)
	TC	9 (64)	50 (50)			
	CC	5 (36)	27 (26)			
	T	9 (32)	98 (49)	2,032	0,154	0,502 (0,217 < OR < 1,164)
	C	19 (68)	104 (51)			
c.1174+283G>A / BsmI	AA	4 (29)	8 (9)	5,956	0,051	4,300 (1,096 < OR < 16,876)
	GA	6 (42)	36 (38)			
	GG	4 (29)	50 (53)			
	A	14 (50)	52 (28)	4,728	0,030	2,615 (1,167 < OR < 5,860)
	G	14 (50)	136 (72)			

Примечание: МВ – муковисцидоз; МАЗП – муковисцидоз-ассоциированные заболевания печени; данные представлены в виде абсолютного числа наблюдаемых генотипов, в скобках указан процент; n – число пациентов; p – приведено для теста χ^2 .

Note: the data are presented as the absolute number of observed genotypes; the percentages are given in parentheses; p is given for χ^2 test.

Таблица 7
Анализ изучаемых генетических вариантов гена *VDR* у пациентов с муковисцидозом, получавших и не получавших системные глюкокортикостероиды

Table 7
Analysis of the studied variants of *VDR* gene in patients with cystic fibrosis who received and did not receive systemic corticosteroids

Ген / полиморфизм	Генотипы / аллели	МВ + сГКС (n = 6)	МВ без сГКС (n = 109)	χ^2	p	OR
c.1206T>C(A>G) / TaqI	TT	1 (17)	54 (49)	23,863	0,000	0,034 (0,005 < OR < 0,221)
	TC	1 (17)	48 (44)			
	CC	4 (66)	7 (7)			
	T	3 (25)	156 (72)	9,475	0,002	0,132 (0,035 < OR < 0,506)
	C	9 (75)	62 (28)			
c.152T>C / FokI	TT	1 (17)	23 (21)	0,125	0,940	0,748 (0,083 < OR < 6,721)
	TC	3 (50)	56 (51)			
	CC	2 (33)	30 (28)			
	T	5 (42)	102 (47)	0,002	0,961	0,812 (0,250 < OR < 2,369)
	C	7 (58)	116 (53)			
c.1174+283G>A / BsmI	AA	0	12 (12)	2,924	0,232	0,185 (0,021 < OR < 1,639)
	GA	1 (17)	41 (40)			
	GG	5 (83)	49 (48)			
	A	1 (8)	65 (32)	1,952	0,162	0,194 (0,025 < OR < 1,538)
	G	11 (92)	139 (68)			

Примечание: МВ – муковисцидоз; сГКС – системные глюкокортикостероиды; данные представлены в виде абсолютного числа наблюдаемых генотипов, в скобках указан процент; n – число пациентов; p – приведено для теста χ^2 .

Note: the data are presented as the absolute number of observed genotypes; the percentages are given in parentheses; p is given for χ^2 test.

По данным анализа частоты носительства аллелей и генотипов генетических маркеров гена *VDR* у пациентов с МВ, осложненным полипозом придаточных пазух носа и без такового, показано отсутствие ассоциаций с изучаемым осложнением.

Частота носительства аллелей и генотипов генетических маркеров гена *VDR* у пациентов с МВ, получающих и не получающих внутривенную антибактериальную терапию, не различалась.

Частота носительства аллелей и генотипов генетических маркеров гена *VDR* у пациентов с МВ, получающих и не получающих системные ГКС (сГКС), также была различной. Так, носители генотипа ТТ и СТ генетического варианта с.1206Т>С(А>G) TaqI гена *VDR* чаще получали терапию без сГКС. Напротив, у носителей генотипа СС (66 % vs 7 %) чаще использовались сГКС (OR – 0,034; 95%-ный ДИ – 0,005–0,221; $\chi^2 = 23,863$; $p = 0,000$), носители аллеля Т реже получали сГКС по сравнению с носителями аллеля С, которые, напротив, чаще принимали ГКС (66 % vs 7 %). Для аллеля Т показан протективный эффект (OR – 0,133; 95%-ный ДИ – 0,035–0,506; $\chi^2 = 9,475$; $p = 0,002$), носители аллеля С чаще получали сГКС (75 % vs 28 %) (табл. 7).

Обсуждение

Ген рецептора витамина D (*VDR*) на сегодняшний день является одним из наиболее полно изученных маркеров остеопороза, а МВ, в свою очередь, представляет собой идеальную модель изучения хронического микробного воспаления, на примере которого можно анализировать некальциемические эффекты *VDR*.

Изменения в гене рецептора витамина D (*VDR*) связаны со многими воспалительными заболеваниями. Интерес в контексте настоящей работы представляет исследование по изучению риска развития поздних инфекций, связанных с переломами (*Late Fracture-Related Infection* – FRI) [13]. Изучались связи между генетическими вариациями в *VDR* и восприимчивостью к позднему FRI у представителей крупнейшей народности Китая – этнической группы Хань. С января 2016 г. по декабрь 2019 г. пациенты с поздним FRI ($n = 336$) и здоровые лица ($n = 368$) контрольной группы были генотипированы по 6 генетическим вариациям *VDR*, включая ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), TaqI (rs731236), GATA (rs4516035) и Cdx-2 (rs11568820). Значительные ассоциации наблюдались между ApaI rs7975232 и восприимчивостью к FRI в рецессивной модели ($p = 0,019$; OR – 0,530; 95%-ный ДИ – 0,310–0,906). У пациентов с генотипом АА выявлен относительно более высокий уровень серологического витамина D (20,6 vs 20,3 vs 17,9 нг / мл; $p = 0,021$) по сравнению с таковым у пациентов с генотипами АС и СС. Хотя статистических различий не наблюдалось, потенциальные корреляции могут существовать между генетическими вариантами BsmI (rs1544410) (доминирующая модель: $p = 0,079$; OR – 0,634), FokI rs2228570 (доминирующая модель: $p = 0,055$; OR – 0,699) и TaqI (rs4516035) (доминирующая

модель: $p = 0,065$; OR – 0,699; OR – 1,768) и риском развития FRI. В китайской когорте генетический вариант ApaI связан со сниженным риском развития FRI, а у пациентов с генотипом АА отмечен более высокий уровень витамина D. Для оценки роли генетических вариаций BsmI, FokI в патогенезе поздних FRI необходимы дальнейшие исследования [13].

N.Awasthi et al. проанализирован генетический контроль продуктов метаболизма витамина D на основе типичной микробной модели воспаления [14]. На примере одного из ведущих заболеваний в структуре детской смертности до 5 лет – внебольничной пневмонии (ВП) – представлена научная гипотеза о роли *VDR* в регуляции активности воспалительного ответа, что может изменить исход ВП.

Целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации полиморфизмов гена *VDR* ApaI, FokI, TaqI, BsmI с ВП у детей в возрасте 2–59 мес.; 4 полиморфизма генов *VDR* – ApaI, FokI, TaqI, BsmI – генотипированы с использованием ПЦР-ПДРФ. С октября 2016 г. по октябрь 2019 г. выявлены 160 случаев (34,37 % – женщины) и 160 контрольных (47,5 % – женщины). Средний возраст больных составил $26,30 \pm 23,10$ мес., лиц контрольной группы – $25,93 \pm 15,99$ мес. В FokI (полиморфизм rs2228570, гетерозиготный генотип (СТ) (OR – 2,06; 95%-ный ДИ – 1,25–3,39; $p = 0,00$) и мутантный аллель (Т) (OR – 1,45; 95%-ный ДИ – 1,06–2,00; $p = 0,02$) были связаны с риском ВП. В гене *VDR* полиморфизм FokI предрасполагает к ВП у детей этнических индусов [14].

Продemonстрировано, что с хронической инфекцией *P. aeruginosa* носительство генотипа ТТ генетического варианта с.152Т>С FokI гена *VDR* ассоциировано в 3,4 раза чаще ($p = 0,026$), а носительство аллеля Т – в 2 раза чаще ($p = 0,022$).

Обращает на себя внимание, что носительство генотипа ТТ генетического варианта с.152Т>С FokI гена *VDR* в 4 раза чаще встречается у пациентов с ХИЛ, вызванной НФГОБ ($p = 0,009$), носительство аллеля Т среди пациентов данной категории встречается в 2 раза чаще ($p = 0,010$). Таким образом, генетический вариант с.152Т>С FokI гена *VDR* связан с бактериальной колонизацией высокопатогенной микрофлорой с множественной лекарственной устойчивостью. Кроме того, показано, что среди той же когорты детей-носителей генотипа ТТ генетического варианта с.152Т>С FokI гена *VDR* в 3,2 раза чаще диагностируется ДН, что связано с более выраженным воспалительным процессом в дыхательных путях на фоне ХИЛ, вызванной *P. aeruginosa* и НФГОБ (табл. 8).

Еще одним ярким примером влияния генетических вариантов *VDR* на течение воспалительного процесса является COVID-19 (*Corona Virus Disease* 2019) [15, 16]. Так, W.H.M.Albu-Mohammed et al., изучив связь вариантов BglI rs739837 и TaqI rs731236 гена *VDR* с различными штаммами COVID-19 в когорте выздоровевших ($n = 1\,734$) и умерших ($n = 1\,450$) пациентов, показано, что уровень смертности от COVID-19 ассоциирован с носительством ТС и СС TaqI rs731236 и α -штаммом, а также СС-генотипом TaqI rs731236 и штаммом *Delta*. Кроме того, уровень смертности

Таблица 8
Клинические ассоциации муковисцидоза с генетическими вариантами гена *VDR*
Table 8
Clinical associations of cystic fibrosis with variants of *VDR* gene

Генетический вариант <i>VDR</i>	Сравнение генотип / аллель	OR (95%-ный ДИ)	Клинические ассоциации
c.1206T>C(A>G) TaqI	TT vs CC + TC	3,253 (1,084–9,762)	Увеличение риска реализации снижения функции легких для носителей генотипа TT
	TC + TT vs CC	0,034 (0,005–0,221)	Снижение риска назначения сГКС для носителей генотипа TT
	C vs T	0,133 (0,035–0,506)	Снижение риска назначения сГКС для носителей аллеля T
c.152T>C FokI	TT vs TC + CC	6,375 (1,643–24,732)	Увеличение риска реализации МИ для носителей генотипа TT
	C vs T	2,109 (1,028–4,328)	Увеличение риска реализации МИ для носителей аллеля T
	TT vs CC	3,432 (1,321–8,912)	Увеличение риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> для носителей генотипа TT
	C vs T	2,114 (1,152–3,878)	Увеличение риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> для носителей аллеля T
	TT vs CC	4,056 (1,565–10,508)	Увеличение риска реализации инфицирования НФГОБ для носителей генотипа TT
	C vs T	2,298 (1,257–4,202)	Увеличение риска реализации инфицирования НФГОБ для носителей аллеля T
BsmI (c.1174 + 283G>A)	AA vs GG	4,300 (1,096–16,876)	Увеличение риска реализации CFLLD для носителей генотипа AA
	A vs G	2,615 (1,167–5,860)	Увеличение риска реализации CFLLD для носителей аллеля A

Примечание: OR (Odds Ratio) – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; сГКС – системные глюкокортикостероиды; МИ – мекониевый илеус; НФГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии.

от COVID-19 связан с генотипами GT и TT BglII rs739837 при варианте *Omicron* BA [15].

По данным исследования «случай-контроль» *A. Jafarpoor et al.*, в котором приняли участие госпитализированные пациенты с верифицированным COVID-19 ($n = 188$) и подозрением на COVID-19 ($n = 218$) в качестве контрольной группы, показано 3-кратное увеличение риска инфицирования COVID-19 для носителей генотипа СТ полиморфизма rs2228570 C>T (FokI) ($p < 0,0001$; OR – 3,088; 95%-ный ДИ – 1,902–5,012) [16].

В настоящей работе, как и исследовании *A. Jafarpoor*, выявлена ассоциация TT c.152T>C FokI гена *VDR* с инфицированием *P. aeruginosa* и НФГОБ, в то же время при ХИЛ, вызванной *S. aureus*, связи не найдено (см. табл. 8). Эти данные еще раз подтверждают, что существует различная генетическая предрасположенность к инфицированию определенными возбудителями – как внутривидовая, так и межвидовая [15–18].

Необходимо отметить, что по результатам как настоящего исследования, так и работы *W.H.M. Albu-Mohammed et al.* выявлена связь тяжести течения МВ с назначением сГКС и ДН с минорным генотипом CC генетического варианта c.1206T>C(A>G) TaqI гена *VDR* (см. табл. 8). *M. Laplana et al.* выявлена связь вариантов *VDR* с вирусными инфекциями. Показано, что носительство аллеля T FokI полиморфизма реже наблюдается среди африканского населения и связано с более низкой частотой РСВ-ассоциированного тяжелого поражения нижних дыхательных путей у лиц в возрасте до 1 года [18].

В отношении оценки кальциемических эффектов *VDR* проанализирован уровень 25(OH)D. Ассоциаций генетических вариантов с различной обеспеченностью витамином D не выявлено. В исследовании

C. Castellani также не обнаружено ассоциации *VDR* с МВ [19]. *C. Castellani et al.* проведена оценка МПКТ у пациентов ($n = 82$: 39 мужчин, 43 женщины) с МВ, которые затем были распределены на 3 подгруппы в соответствии с наименьшим Т-баллом МПКТ в поясничном отделе позвоночника или бедренной кости. В 1-ю группу вошли больные МВ с остеопорозом, во 2-ю – с остеопеническим МВ, в 3-ю – пациенты с МВ с нормальной МПКТ. Пациенты всех 3 групп были генотипированы по полиморфным маркерам 4 исследуемых генов-кандидатов, имеющих вероятную связь с остеопорозом, – *VDR*, рецептор эстрогена- α (*ESR1*), рецептор кальцитонина (*CALCR*) и ген коллагена I типа α_1 (*COL1A1*). Между 3 группами не обнаружено статистических различий ни по возрасту, полу, состоянию поджелудочной железы и переломам позвонков, ни по каким-либо биохимическим маркерам. Показатели массы тела, индекса массы тела (ИМТ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) были значительно ниже в 2 группах с самым низким Т-показателем. Мутации *CFTR* R1162X и F508del чаще встречались у пациентов с более низкой МПКТ ($p = 0,044$; $p = 0,071$). Не выявлено существенной разницы в распределении 5 маркерных генотипов среди пациентов 3 групп, определенных в соответствии с нескорректированной или скорректированной (ИМТ и ОФВ₁) Т-оценкой МПКТ. Не обнаружено также значимой корреляции между полиморфизмами генов *VDR*, *CALCR*, *COL1A1* и сниженными значениями МПКТ. Индивидуальный гаплотип *ESR1 PvuII-XbaI* C-A связан с повышенными уровнями кальция, тогда как гаплотип TA связан с более низкими значениями ($p = 0,00251$). Сделан вывод об отсутствии доказательств того, что изучаемые гены, за возможным исключением вари-

антов гена *ESR1*, могут модифицировать фенотип кости при МВ [19].

В экспериментальном исследовании на крысах экспрессия *VDR* в тканях печени с фиброзом отрицательно коррелирует с α -актином гладких мышц (α -SMA), Col-1 и стадиями фиброза печени, в свою очередь, при приеме кальцитриола, агониста *VDR*, эффективно снижалась степень фиброза печени [20]. В настоящем исследовании выявлена ассоциация минорного генотипа AA полиморфизма BsmII (с.1174+283G>A) гена *VDR* с 4-кратным увеличением риска реализации цирроза печени с портальной гипертензией ($p = 0,051$) (см. табл. 8).

Установлено, что у носителей генотипа TT генетического варианта с.152T>C FokI гена *VDR* в 6 раз чаще, а аллеля Т — в 2,7 раза чаще реализовался МИ; с тем же генотипом ассоциировано инфицирование *P. aeruginosa* и НФГОб. По сути, носители TT с.152T>C FokI с рождения реализуют негативный сценарий течения МВ, идущий по пути манифестации МИ, при котором еще более усугубляются проблемы с питанием, нутритивным статусом ребенка, усиливается электролитный дисбаланс вследствие функционирования колостомы, помимо этого, у таких пациентов при госпитализации в отделение реанимации отмечается 3-кратное повышение риска инфицирования *P. aeruginosa* и 4-кратное — НФГОб.

Таким образом, показан вклад всех изучаемых генетических вариантов — с.1206T>C(A>G) TaqI, с.152T>C FokI, BsmII (с.1174+283G>A) гена *VDR* в формирование клинических проявлений, осложнений и ответа на терапию при муковисцидозе (см. табл. 8).

Закключение

По результатам исследования влияния изучаемых генетических вариантов гена *VDR* на нарушение обмена витамина D при МВ не установлено.

Наиболее неблагоприятным является носительство генотипа TT и аллеля Т генетического варианта с.152T>C FokI гена *VDR* в отношении как клинического течения МВ, так и влияния на реализацию одного из тяжелейших осложнений МВ — МИ при рождении, что в дальнейшем увеличивает риск инфицирования *P. aeruginosa* и НФГОб и приводит к снижению функции внешнего дыхания и ДН.

На функции легких негативно отражается носительство генотипа TT и аллеля Т генетического варианта с.1206T>C(A>G) TaqI гена *VDR*.

Показано, что носительство генотипа AA и аллеля А генетического варианта BsmII (с.1174+283G>A) ассоциировано с реализацией одного из тяжелейших осложнений МВ в старшем возрасте — цирроза печени с портальной гипертензией.

Литература

1. Клинические рекомендации. Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf>
2. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (1): 65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
3. Rueda-Nieto S., Mondejar-Lopez P., Mira-Escollano M.P. et al. Analysis of the genotypic profile and its relationship with the clinical manifestations in people with cystic fibrosis: study from a rare disease registry. *Orphanet J. Rare Dis.* 2022; 17 (1): 222. DOI: 10.1186/s13023-022-02373-y.
4. Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. и др. (ред.). Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год. М.: Медпрактика-М; 2021. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf
5. Saluzzo F., Riberi L., Messori B. et al. CFTR modulator therapies: potential impact on airway infections in cystic fibrosis. *Cells.* 2022; 11 (7): 1243. DOI: 10.3390/cells11071243.
6. Ferrari V., Terlizzi V., Stagi S. Auxological and endocrinological features in children and adolescents with cystic fibrosis. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (14): 4041. DOI: 10.3390/jcm11144041.
7. Bailey J., Krick S., Fontaine K.R. The changing landscape of nutrition in cystic fibrosis: the emergence of overweight and obesity. *Nutrients.* 2022; 14 (6): 1216. DOI: 10.3390/nu14061216.
8. Bass R.M., Zemel B.S., Stallings V.A. et al. Bone accrual and structural changes over one year in youth with cystic fibrosis. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2022; 28: 100297. DOI: 10.1016/j.jcte.2022.100297.
9. Putman M.S., Greenblatt L.B., Bruce M. et al. The effects of ivacaftor on bone density and microarchitecture in children and adults with cystic fibrosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106 (3): e1248–1261. DOI: 10.1210/clinem/dgaa890.
10. Ullal J., Kutney K., Williams K.M., Weber D.R. Treatment of cystic fibrosis related bone disease. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2021; 27: 100291. DOI: 10.1016/j.jcte.2021.100291.
11. Boyle R.L., Psoter K.J., Merlo C.A. et al. Prevalence and risk factors for low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *JBM Plus.* 2022; 6 (11): e10666. DOI: 10.1002/jbm4.10666.
12. Gong J., Gong H., Liu Y. et al. Calciprotiol attenuates liver fibrosis through the inhibition of vitamin D receptor-mediated NF- κ B signaling pathway. *Bioengineered.* 2022; 13 (2): 2658–2672. DOI: 10.1080/21655979.2021.2024385.
13. Zhao X.Q., Chen K., Wan H.Y. et al. Receptor genetic variations may associate with the risk of developing late fracture-related infection in the Chinese Han population. *J. Immunol. Res.* 2022; 2022: 9025354. DOI: 10.1155/2022/9025354.
14. Awasthi N., Awasthi S., Pandey S. Role of *VDR* gene polymorphisms with community acquired pneumonia in North Indian children: a case-control study. *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.* 2021; 12 (1): 1–8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8044708/>
15. Albu-Mohammed W.H.M., Anvari E., Fateh A. Evaluating the role of BglII rs739837 and TaqI rs731236 polymorphisms in vitamin D receptor with SARS-CoV-2 variants mortality rate. *Genes (Basel).* 2022; 13 (12): 2346. DOI: 10.3390/genes13122346.
16. Jafarpour A., Jazayeri S.M., Bokharai-Salim F. et al. *VDR* gene polymorphisms are associated with the increased susceptibility to COVID-19 among Iranian population: a case-control study. *Int. J. Immunogenet.* 2022; 49 (4): 243–253. DOI: 10.1111/iji.12585.
17. Hashemi S.M.A., Thijssen M., Hosseini S.Y. et al. Human gene polymorphisms and their possible impact on the clinical outcome of SARS-CoV-2 infection. *Arch. Virol.* 2021; 166 (8): 2089–2108. DOI: 10.1007/s00705-021-05070-6.
18. Laplana M., Royo J.L., Fibla J. Vitamin D receptor polymorphisms and risk of enveloped virus infection: a meta-analysis. *Gene.* 2018; 678: 384–394. DOI: 10.1016/j.gene.2018.08.017.
19. Castellani C., Malerba G., Sangalli A. et al. The genetic background of osteoporosis in cystic fibrosis: association analysis with polymorphic markers in four candidate genes. *J. Cyst. Fibros.* 2006; 5 (4): 229–235. DOI: 10.1016/j.jcf.2006.03.008.
20. Gong J., Gong H., Liu Y. et al. Calciprotiol attenuates liver fibrosis through the inhibition of vitamin D receptor-mediated NF- κ B signaling pathway. *Bioengineered.* 2022; 13 (2): 2658–2672. DOI: 10.1080/21655979.2021.2024385.

Поступила: 13.01.23
Принята к печати: 19.02.23

References

1. Clinical guidelines. [Cystic fibrosis (cystic fibrosis)]. 2021. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf> (in Russian).
2. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (1): 65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
3. Rueda-Nieto S., Mondejar-Lopez P., Mira-Escolano M.P. et al. Analysis of the genotypic profile and its relationship with the clinical manifestations in people with cystic fibrosis: study from a rare disease registry. *Orphanet J. Rare Dis.* 2022; 17 (1): 222. DOI: 10.1186/s13023-022-02373-y.
4. Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A. et al. (eds.). [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2019]. Moscow: Medpraktika-M; 2021. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf (in Russian).
5. Saluzzo F., Riberi L., Messori B. et al. CFTR modulator therapies: potential impact on airway infections in cystic fibrosis. *Cells.* 2022; 11 (7): 1243. DOI: 10.3390/cells11071243.
6. Ferrari V., Terlizzi V., Stagi S. Auxological and endocrinological features in children and adolescents with cystic fibrosis. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (14): 4041. DOI: 10.3390/jcm11144041.
7. Bailey J., Krick S., Fontaine K.R. The changing landscape of nutrition in cystic fibrosis: the emergence of overweight and obesity. *Nutrients.* 2022; 14 (6): 1216. DOI: 10.3390/nu14061216.
8. Bass R.M., Zemel B.S., Stallings V.A. et al. Bone accrual and structural changes over one year in youth with cystic fibrosis. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2022; 28: 100297. DOI: 10.1016/j.jcte.2022.100297.
9. Putman M.S., Greenblatt L.B., Bruce M. et al. The effects of ivacaftor on bone density and microarchitecture in children and adults with cystic fibrosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106 (3): e1248–1261. DOI: 10.1210/clinem/dgaa890.
10. Ullal J., Kutney K., Williams K.M., Weber D.R. Treatment of cystic fibrosis related bone disease. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2021; 27: 100291. DOI: 10.1016/j.jcte.2021.100291.
11. Boyle R.L., Psoter K.J., Merlo C.A. et al. Prevalence and risk factors for low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *JBM R Plus.* 2022; 6 (11): e10666. DOI: 10.1002/jbm4.10666.
12. Gong J., Gong H., Liu Y. et al. Calcipotriol attenuates liver fibrosis through the inhibition of vitamin D receptor-mediated NF- κ B signaling pathway. *Bioengineered.* 2022; 13 (2): 2658–2672. DOI: 10.1080/21655979.2021.2024385.
13. Zhao X.Q., Chen K., Wan H.Y. et al. Receptor genetic variations may associate with the risk of developing late fracture-related infection in the Chinese Han population. *J. Immunol. Res.* 2022; 2022: 9025354. DOI: 10.1155/2022/9025354.
14. Awasthi N., Awasthi S., Pandey S. Role of *VDR* gene polymorphisms with community acquired pneumonia in North Indian children: a case-control study. *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.* 2021; 12 (1): 1–8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8044708/>
15. Albu-Mohammed W.H.M., Anvari E., Fateh A. Evaluating the role of BglI rs739837 and TaqI rs731236 polymorphisms in vitamin D receptor with SARS-CoV-2 variants mortality rate. *Genes (Basel).* 2022; 13 (12): 2346. DOI: 10.3390/genes13122346.
16. Jafarpour A., Jazayeri S.M., Bokharaei-Salim F. et al. VDR gene polymorphisms are associated with the increased susceptibility to COVID-19 among Iranian population: a case-control study. *Int. J. Immunogenet.* 2022; 49 (4): 243–253. DOI: 10.1111/iji.12585.
17. Hashemi S.M.A., Thijssen M., Hosseini S.Y. et al. Human gene polymorphisms and their possible impact on the clinical outcome of SARS-CoV-2 infection. *Arch. Virol.* 2021; 166 (8): 2089–2108. DOI: 10.1007/s00705-021-05070-6.
18. Laplana M., Royo J.L., Fíbla J. Vitamin D receptor polymorphisms and risk of enveloped virus infection: a meta-analysis. *Gene.* 2018; 678: 384–394. DOI: 10.1016/j.gene.2018.08.017.
19. Castellani C., Malerba G., Sangalli A. et al. The genetic background of osteoporosis in cystic fibrosis: association analysis with polymorphic markers in four candidate genes. *J. Cyst. Fibros.* 2006; 5 (4): 229–235. DOI: 10.1016/j.jcf.2006.03.008.
20. Gong J., Gong H., Liu Y. et al. Calcipotriol attenuates liver fibrosis through the inhibition of vitamin D receptor-mediated NF- κ B signaling pathway. *Bioengineered.* 2022; 13 (2): 2658–2672. DOI: 10.1080/21655979.2021.2024385.

Received: January 13, 2023

Accepted for publication: February 19, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Лошкова Елена Владимировна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; доцент кафедры госпитальной педиатрии, кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01 (доб. 1954); e-mail: loshkova@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>)

Elena V. Loshkova, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Hereditary and Metabolic Diseases, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics, Department of Faculty Pediatrics with a Course in Children’s Diseases of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (3822) 90-11-01 (add. 1954); e-mail: loshkova@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>)

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 Фе-

дерации; заместитель директора по науке Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of cystic fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Deputy Director for Science, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Жекайте Елена Кястутисовна — к. м. н., научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; старший научный сотрудник, врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: Elena_zhekaite@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Elena K. Zhekaite, Candidate of Medicine, Researcher, Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and

Higher Education of the Russian Federation; Senior Researcher, Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Климов Леонид Яковлевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8652) 35-23-39; e-mail: klimov_leo@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>)

Leonid Ya. Klimov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Stavropol’ State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (8652) 35-23-39; e-mail: klimov_leo@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>)

Ильenkova Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; заведующая кафедрой детских болезней 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.: (391) 205-22-33; e-mail: ilenkova1@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8058-7806>)

Natalia A. Ilenkova, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Department of Hereditary and Metabolic Diseases, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; Head of the Department of Children’s Diseases with a Postgraduate Education 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.: (391) 205-22-33; e-mail: ilenkova1@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8058-7806>)

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; научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Yuliya L. Melyanovskaya, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Researcher, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Воронкова Анна Юрьевна — 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; ведущий научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Anna Yu. Voronkova, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Leading Researcher, Department of Hereditary and Metabolic Diseases, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Участие авторов

Е.В. Лошкова — статистическая обработка, структурирование материала и написание статьи, анализ и интерпретация данных

Е.И. Кондратьева — разработка концепции и дизайна исследования, обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации

Л.Я. Климов — набор пациентов, обсуждение рукописи

Н.А. Ильenkova — набор пациентов, обсуждение рукописи

Е.К. Жекайте — набор пациентов, создание биобанка биологического материала и базы данных, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование статьи

Ю.Л. Мельяновская — проведение генотипирования и внесение результатов в базу данных

А.Ю. Воронкова — обсуждение рукописи

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

Loshkova E.V. — statistical processing, structuring of the material and writing the article, data analysis and interpretation

Kondratieva E.I. — development of the concept and design of the study, discussion of the manuscript and verification of the content, final approval of the manuscript for publication

Klimov L.Ya. — a set of patients, discussion of the manuscript

Ilenkova N.A. — a set of patients, discussion of the manuscript

Zhekaite E.K. — recruitment of patients, creation of a biobank of biological material and database, statistical data processing, analysis and interpretation of the results, writing and editing the article

Melyanovskaya Yu.L. — conducting genotyping and entering the results into the database

Voronkova A.Yu. — discussion of the manuscript

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.

Изменение показателей смертности и госпитальной летальности населения Российской Федерации от бронхиальной астмы (2014–2018)

Е.В.Быстрицкая ✉, Т.Н.Биличенко

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

Резюме

Бронхиальная астма (БА) является одним из лидирующих хронических неинфекционных заболеваний у населения всех возрастных групп, отмеченных Всемирной организацией здравоохранения и Глобальной инициативой по лечению и профилактике БА (*Global Initiative for Asthma* – GINA) в связи с большой социально-экономической нагрузкой на общество. **Целью** исследования явился анализ показателей смертности (ПС) населения Российской Федерации и госпитальной летальности (ГЛ) по причине БА в 2014 и 2018 гг. **Материалы и методы.** Для анализа ПС и ГЛ по причине БА (Х J45–J46 по Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, 1989) использована статистическая информация Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральной службы государственной статистики Министерства экономического развития Российской Федерации. **Результаты.** ПС от БА в России составил от 1,2 (2014) до 0,9 (2018) на 100 тыс., что в структуре смертности от всех болезней органов дыхания соответствовало 2 %. Максимальное значение ПС регистрировалось в Приволжском федеральном округе – от 1,7 (2014) до 1,1 (2018) на 100 тыс. Среди трудоспособного населения ПС по причине БА составлял 0,4 (2014) и 0,3 (2018) на 100 тыс. Среди населения старше трудоспособного возраста ПС от БА соответствовал 4,2 (2014) и 2,7 (2018) на 100 тыс. ($p = 0,026$). Среди городского населения ПС по причине БА в 2018 г. был в 2 раза выше по сравнению с таковым среди сельского населения, среди женщин – в 1,6 раза выше по сравнению с мужчинами. ГЛ при БА у взрослого населения в 2014 и 2018 гг. составляла 0,3 %. **Заключение.** Условиями постепенного снижения ПС у пациентов с БА разных возрастных групп являются ранняя диагностика, диспансерное наблюдение, правильное лечение и контроль над БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, смертность, госпитальная летальность.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. При проведении данного исследования участие спонсоров не предусматривалось.

Этическая экспертиза. Исследование проведено с использованием данных медицинской статистики, представленной Министерством здравоохранения Российской Федерации и Федеральной службой государственной статистики Министерства экономического развития Российской Федерации.

© Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н., 2023

Для цитирования: Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Изменение показателей смертности и госпитальной летальности населения Российской Федерации от бронхиальной астмы (2014–2018). *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 454–460. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-454-460

Changes in mortality rates and hospital mortality associated with bronchial asthma in the population of the Russian Federation (2014 – 2018)

Elena V. Bystritskaya ✉, Tatiana N. Bilichenko

Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Bronchial asthma (BA) is one of the leading chronic non-communicable diseases in all age groups and has been noted by WHO and GINA due to the large socio-economic burden on society. **Aim.** The analysis of mortality rates (MR) and hospital mortality (HM) due to BA in the Russian population in 2014 and 2018. **Methods.** The statistical information of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation and Federal State Statistics Service of the Ministry of Economic Development of the Russian Federation on the MR and HM associated with BA was used. **Results.** The mortality rate (MR) associated with BA in Russia was 1.2 per 100 thousand population in 2014 and 0.9 in 2018, which corresponded to 2% of mortality from all respiratory diseases. The maximum MR was registered in the Volga Federal District (in 2014 – 1.7, in 2018 – 1.1 per 100 thousand population). Among the working age population, the average MR due to BA was registered at the level of 0.4 per 100 thousand in 2014 and 0.3 in 2018. Among the population older than working age, MR was 4.2 in 2014. In 2018, MR due to BA decreased by 1.5 times to 2.7 per 100 thousand in the older age group ($p = 0,026$). MR due to BA in the urban population in 2018 was 2 times higher than in the rural population, and was 1.6 times higher in women than in men. Hospital mortality (HM) in the adult population in 2014 and 2018 stayed at the level of 0.3%. **Conclusion.** The early diagnosis and follow-up of patients with asthma and control of asthma among different age groups contribute to gradual decrease in MR.

Key words: bronchial asthma, mortality, hospital mortality.

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

Funding. This publication was not sponsored.

Ethical expertise. This study was conducted using medical statistics of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation and Federal State Statistics Service of the Ministry of Economic Development of the Russian Federation.

® Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N., 2023

For citation: Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. Changes in mortality rates and hospital mortality associated with bronchial asthma in the population of the Russian Federation (2014 – 2018). *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 454–460 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-454-460

Бронхиальная астма (БА) является серьезной проблемой здравоохранения у населения всех возрастных групп [1]. По заключению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), БА является одним из основных хронических неинфекционных заболеваний, которым страдают как дети, так и взрослые, при этом БА является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний у детей. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России), за период 2014–2018 гг. общая заболеваемость населения БА увеличилась: в 2014 г. показатели составляли 1 406 493 (961,6 на 100 тыс.), а в 2018 г. — 1 567 016 (1 067,2 на 100 тыс.) случаев. Показатели смертности (ПС) по причине БА являются индикаторами качества медицинской помощи населению и в значительной степени зависят от развития системы здравоохранения, возрастной структуры и уровня благосостояния населения разных территорий [2]. За последние 10 лет отмечается снижение смертности от БА в связи с уменьшением числа случаев тяжелого течения болезни и достижением контроля над заболеванием благодаря правильному лечению. Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на традиционную терапию, достигая контроля над заболеванием, но у части из них (20–30 %) выявляются трудные для терапии фенотипы болезни [3, 4], при которых отмечаются высокая частота обострений и обращений за неотложной медицинской помощью. Большинство случаев смерти, связанных с БА, происходят в странах с низким и средним уровнем дохода, где показатели выявления и лечения БА находятся на недостаточно высоком уровне. С этим связана высокая частота обострений БА и госпитализаций в связи с тяжелым течением болезни, а также госпитальной летальности (ГЛ), при этом ВОЗ ставят такие задачи, как улучшение диагностики, лечения и мониторинга БА, уменьшение глобального бремени хронических неинфекционных заболеваний, достижение прогресса на пути к всеобщему охвату услугами здравоохранения [5].

Целью исследования явился анализ ПС и ГЛ населения России от БА за период 2014–2018 гг.

Материалы и методы

Анализ ПС от БА населения Российской Федерации (РФ) проведен в целом и в рамках данных по федеральным округам (ФО) за период 2014–2018 гг. В анализ включены данные по классу X J45–J46 согласно Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) (1989), а также официальной статистической информации Минздрава России и Федеральной службы государственной статистики Министерства экономического развития Российской Федерации (Росстат)^{1–4}.

При проведении исследования использовались следующие понятия:

- **смертность** — отношение числа умерших к общей численности населения за 1 год (по данным Управления записи актов гражданского состояния);
- **показатель ГЛ** — соотношение числа умерших в стационаре ($\times 100$) к общему числу выписанных (выписанных и умерших) из стационара больных в течение 1 года. При анализе данных по возрастным группам возраст детского населения составлял 0–14 и 15–17 лет;
- **трудоспособное население** (2018) — мужчины 16–59 лет, женщины 16–54 лет, за исключением инвалидов;
- **население старше трудоспособного возраста** — лица в возрасте от 55 лет (среди женщин) и 60 лет (среди мужчин) (Закон СССР от 14.07.56, ред. от 22.05.86 «О государственных пенсиях»).

Показатели ГЛ и результаты патологоанатомических исследований представлены по данным федерального статистического наблюдения по форме № 14^{5,6}.

Результаты

По данным Росстата, в структуре смертности от всех причин (2018) болезни органов дыхания (БОД) занимали 6-е место среди основных причин смерти ($n = 61\,150$) (41,6 на 100 тыс.) после болезней системы кровообращения (583,1 на 100 тыс.), новообразований (203,0 на 100 тыс.), внешних причин (98,5 на 100 тыс.), болезней нервной системы (75,0 на 100 тыс.), органов

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Медико-демографические показатели Российской Федерации. 2014, 2018 гг.: Статистические материалы. М.: 2015, 2019.

² Федеральная служба государственной статистики. Демографический ежегодник России. М.: 2019. Доступно на: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Dem_ejegod-2019.pdf

³ Федеральная служба государственной статистики. Оперативная информация. Смертность населения в трудоспособном возрасте за январь–декабрь 2019 г. Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>

⁴ Приказ Росстата от 19.11.18 № 679 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за 2019 год». Форма № 14.

⁵ Приказ Росстата «Об утверждении формы от 25.12.14 № 723 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за 2014 год». Форма № 14.

⁶ Приказ Росстата от 19.11.18 № 679 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за 2018 год». Форма № 14.

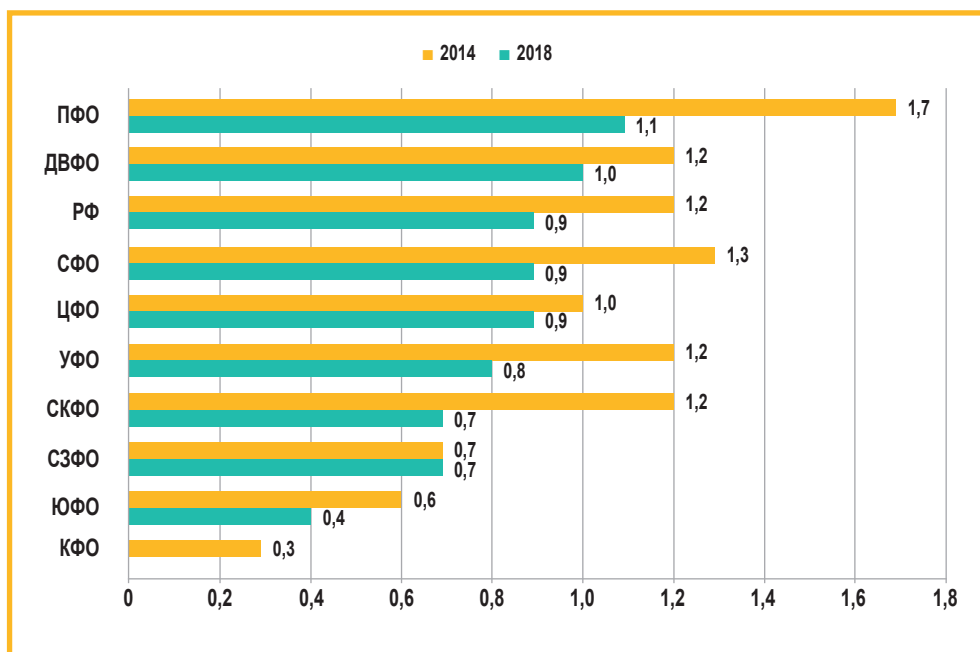


Рис. 1. Показатели смертности населения Российской Федерации от бронхиальной астмы в 2014 и 2018 гг. на 100 тыс. по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации
Примечание: ПФО – Приволжский, ДВФО – Дальневосточный, СФО – Сибирский, ЦФО – Центральный, УФО – Уральский, СКФО – Северо-Кавказский, СЗФО – Северо-Западный, ЮФО – Южный, КФО – Крымский федеральные округа; РФ – Российская Федерация.

Figure 1. Mortality rate associated with asthma of the Russian population in 2014 and 2018 per 100 thousand according to the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

пищеварения (65,0 на 100 тыс.). В структуре смертности населения России от БОД доля умерших от БА (2018) составила 2,0 % от всех БОД и имела тенденцию к снижению – 2,3 % (2014). За этот период отмечена тенденция к снижению ПС населения от БА – 1 791 (1,2 на 100 тыс.) (2014) и 1 251 (0,9 на 100 тыс.; $p = 0,49$) (2018).

За период 2014–2018 гг. наблюдалась тенденция к снижению ПС от БА по всем ФО (рис. 1). Самый высокий ПС по причине БА среди всех ФО оставался в Приволжском федеральном округе (ПФО) – 1,7 (2014) и 1,1 (2018) на 100 тыс. ($p = 0,22$). В 2018 г. ПС по ФО существенно не различались:

- Сибирский (СФО) и Центральный (ЦФО) – 0,9;
- Дальневосточный (ДВФО) – 1,0;
- Уральский (УФО) – 0,8;
- Северо-Кавказский (СКФО) и Северо-Западный (СЗФО) – 0,7;
- Южный (ЮФО) – 0,6 на 100 тыс.

Самый высокий ПС среди субъектов РФ (2014) зарегистрирован в Курганской области (3,8 на 100 тыс.). Летальных случаев от БА не установлено в Ненецком автономном округе (СЗФО), Республике Ингушетия (СКФО) и Чукотском автономном округе (ДВФО). В 2018 г. среди субъектов РФ самые высокие ПС (4,0) зафиксированы в Чукотском автономном округе; Магаданской области (2,1); Забайкальском крае (2,0) (ДВФО); Республике Татарстан (ПФО) (2,4); Тверской, Рязанской (по 2,1) и Калужской областях (ЦФО) (2,0 на 100 тыс.). В 2018 г. не зарегистрировано случаев смерти от БА в Республике Алтай (СФО) и Камчатском крае (ДВФО).

В структуре смертности населения России от БОД доля умерших от БА (2018) составила 2,0 % (рис. 2). В 2018 г. самая высокая смертность от БА в структуре БОД регистрировались в ПФО и СКФО (по 2,5 %), ЦФО (2,2 %), УФО (2,3 %). Показатели ниже среднероссийского уровня установлены в ДВФО (1,9 %), СЗФО (1,85 %), СФО (1,6 %) и ЮФО (1,2 %).

Отмечено увеличение ПС от БА с возрастом: в 2018 г. не зарегистрировано случаев смерти от БА (в абсолютных значениях и на 100 тыс. соответствующих пола и возраста) у детей 0–4 лет, а среди лиц 60 лет и старше отмечаются самые высокие уровни ПС с максимальным значением показателя у лиц 80–84 лет – 6,3 на 100 тыс. (табл. 1).

Среди умерших от БА (2018) городских жителей было в 2 раза больше, чем сельских, – 845 (67,5 %) и 406 (32,5 %) соответственно (табл. 2). За этот период скончались 491 (39,2 %) мужчина и 762 (60,75 %) женщины (в 1,5 раза меньше). В структуре БОД доля умерших от БА женщин составила 3,8 %, городских жителей – 3,8 %, сельских жителей – 3,9 %. Среди всех пациентов с БОД доля умерших по причине БА мужчин составила 1,2 % (1,2 % – городских жителей, 1,2 % – сельских).

В 2018 г. по сравнению с 2014 г. отмечалось снижение ПС по причине БА как в целом, так и в группах по полу и месту проживания. В 1,7 раза снизился ПС от БА среди мужчин (с 1,2 до 0,7 на 100 тыс.), среди женщин – с 1,3 до 1,0 на 100 тыс.

В 2014–2018 г. в 1,7 раза (с 1,0 до 0,6) снизился ПС от БА среди мужского городского населения, среди женского – с 1,1 до 0,9 на 100 тыс. ПС от БА среди сельского населения снизился в 1,7 раза (с 1,9 до 1,1): среди мужчин – в 1,8 раза (с 1,8 до 1,0), среди женщин – в 1,6 раза (с 1,9 до 1,2 на 100 тыс.).

В 2018 г. ПС от БА среди лиц трудоспособного возраста составил 0,3 на 100 тыс. населения трудоспособного возраста ($n = 239$), среди лиц старше трудоспособного возраста – 2,7 на 100 тыс. ($n = 1 005$).

В 2018 г. среди лиц трудоспособного возраста ПС от БА выше среднероссийских значений зарегистрированы в СФО (0,5) и ДВФО (0,4), ниже среднероссийского – в СЗФО (0,2), СКФО (0,2) и ЮФО (0,1); по России соответствовали таковым показатели в УФО, ПФО, ЦФО (0,3 на 100 тыс. населения трудоспособного возраста).

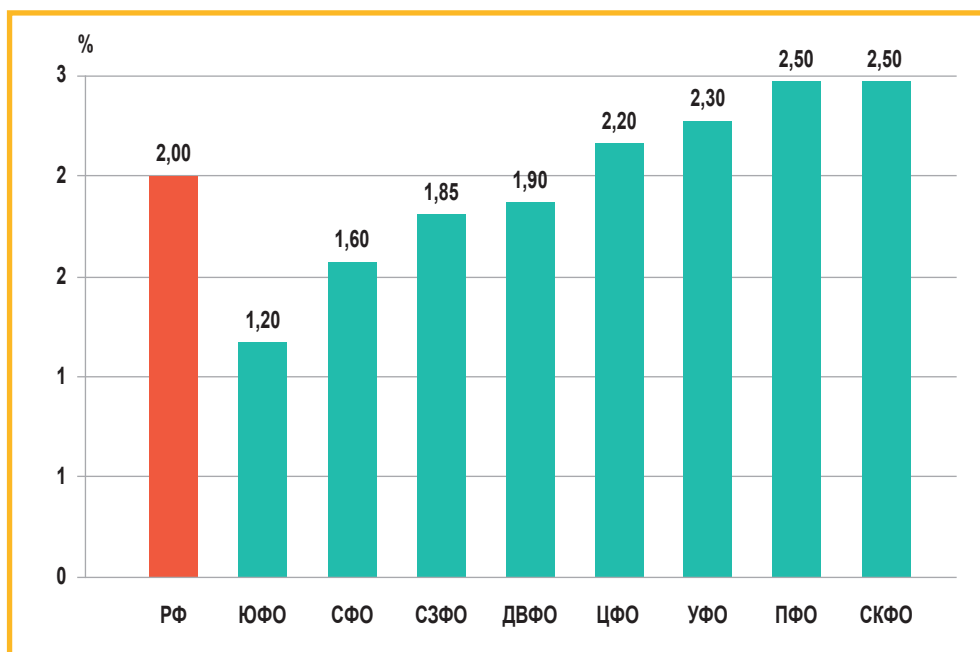


Рис. 2. Доля бронхиальной астмы в структуре смертности от болезней органов дыхания всего населения (2018) по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации; %
Примечание: РФ – Российская Федерация; ЮФО – Южный, СФО – Сибирский, СЗФО – Северо-Западный, ДВФО – Дальневосточный, ЦФО – Центральный, УФО – Уральский, ПФО – Приволжский, СКФО – Северо-Кавказский федеральные округа.

Figure 2. The share of asthma in the structure of mortality from respiratory diseases of the entire population in 2018 according to the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; %

Таблица 1
Коэффициенты смертности населения от бронхиальной астмы в зависимости от возраста в Российской Федерации в 2018 г. (на 100 тыс.) по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации

Table 1
Age-related mortality rates of the population from asthma in Russia in 2018 (per 100 thousand) according to the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Возраст, годы	На 100 тыс. населения соответствующего возраста
Всего, в т. ч. в возрасте:	0,9
≤ 1 года*	–
1	–
2	–
3	–
4	0,1
5–9	–
10–14	0,1
15–19	–
20–24	0,2
25–29	0,1
30–34	0,1
35–39	0,2
40–44	0,3
45–49	0,5
50–54	0,6
55–59	0,9
60–64	1,3
65–69	2,2
70–74	3,1
75–79	4,6
80–84	6,3

Примечание: * – на 100 тыс. родившихся.

Note: *, per 100 thousand births.

Среди населения старше трудоспособного возраста (2018) ПС от БА выше, чем по РФ, зарегистрированы в ДВФО (3,5), ПФО (4,3) и СКФО (3,2); ниже среднероссийского уровня – в СФО (2,4), СЗФО (2,1) и ЮФО (1,3); соответствовали среднероссийскому уровню – в УФО и ЦФО (2,7 на 100 тыс. населения старше трудоспособного возраста).

В связи с тяжелым течением БА некоторые пациенты были госпитализированы для лечения в стационар. По данным Росстата, в 2014 г. по сравнению с 2018 г. среди пациентов с диагнозом БА в возрасте старше 18 лет выбыли из стационара (выписаны и умерли) 151 501 и 141 694 больных соответственно (на 6,5 % меньше) (табл. 3).

Показатель ГЛ среди взрослого населения в 2014 и 2018 гг. составил 420 и 374 пациента соответственно, что в расчете на 100 госпитализированных составило 0,3 %. Среди всех пациентов с БОД среди взрослого населения доля пациентов с БА составила 9,5 % (2014) и 8,9 % (2018). Доля патологоанатомических исследований среди умерших от БА в стационаре составляла 62,4 % (2014) и 67,6 % (2018) соответственно; расхождение патологоанатомического и клинического диагнозов установлено в 4,6 и 6,3 % случаев соответственно.

Среди всех взрослых лиц с БА старше трудоспособного возраста выбыли из стационара 78 452 (51,8 %) (2014) и 81 300 (57,4 %) (2018). Среди всех умерших взрослых лиц этой возрастной группы ГЛ составила 302 (71,9 %) (2014) и 295 (78,9 %) (2018) пациентов; в расчете на 100 госпитализированных этот показатель составил 0,4 %. Доля умерших с диагнозом БА от всех БОД составляла 12,3 % (2014) и снизилась в 2018 г. до 11,6 %.

Численность патологоанатомических исследований при БА в стационаре среди лиц этой возрастной группы увеличилась с 60,3 % (2014) до 65,4 % (2018); доля случаев расхождения патологоанатомического и клинического диагнозов возросла с 5,5 до 6,7 % соответственно.

Таблица 2
Распределение показателей смертности от бронхиальной астмы по полу и месту проживания в Российской Федерации в 2018 г. (на 100 тыс. соответствующего населения) по данным Федеральной службы государственной статистики Министерства экономического развития Российской Федерации

Table 2
Distribution of death rates associated with bronchial asthma by sex and place of residence in the Russian Federation in 2018 (per 100 thousand of the corresponding population) according to the Federal State Statistics Service, Ministry of Economic Development of the Russian Federation

Население	Смертность от всех БОД		Смертность от БА (J45–46)		
	на 100 тыс. соответствующих пола и возраста	n	на 100 тыс. соответствующих пола и возраста	n	доля умерших от БА в структуре БОД, %
Все население (мужчины и женщины)	41,6	61 150	0,9	1 251	2,0
Мужчины	60,6	41 243	0,7	491	1,2
Женщины	25,3	19 907	1,0	760	3,8
Городское население (мужчины и женщины)	37,6	41 141	0,8	845	2,1
Мужчины	54,4	27 225	0,6	317	1,2
Женщины	23,4	13 916	0,9	528	3,8
Сельское население (мужчины и женщины)	53,4	20 009	1,1	406	2,0
Мужчины	77,6	14 018	1,0	174	1,2
Женщины	30,9	5 991	1,2	232	3,9

Примечание: БА – бронхиальная астма; БОД – болезни органов дыхания.

Таблица 3
Состав пациентов с бронхиальной астмой, госпитализированных в стационар, и исходы лечения

Table 3
Groups of bronchial asthma patients in the hospital and the treatment outcomes

Нозология «БА и астматический статус», год	Выписаны, всего	Число умерших	Число проведенных патологоанатомических вскрытий	Доля патологоанатомических вскрытий от всех умерших в стационаре, %	Число случаев расхождения диагноза	Доля случаев расхождения диагнозов при патологоанатомических вскрытиях, %	Выбывшие (выписанные + умершие)	Госпитальная летальность, %
Взрослые 18 лет и старше								
2014	151 081	420	262	62,4	12	4,6	151 501	0,3 (0,28)
2018	141 320	374	253	67,6	16	6,3	141 694	0,3 (0,26)
Взрослые старше трудоспособного возраста (женщины – 55 лет, мужчины – 60 лет)								
2014	78 452	302	182	60,3	10	5,5	78 754	0,4 (0,38)
2018	81 300	295	193	65,4	13	6,7	81 595	0,4 (0,36)
Дети 0–17 лет								
2014	57 871	5	4	80	–	–	57 876	0,009 (0,0086)
2018	55 168	1	1	100	–	–	55 169	0,002 (0,0018)

Примечание: БА – бронхиальная астма.

Среди детей с БА в возрасте 0–17 лет выбыли из стационара в 2014 и 2018 гг. 57 876 и 55 169 больных, т. е. 2,8 и 2,9 % всех случаев госпитализации по поводу БОД соответственно. ГЛ среди детей 0–17 лет составила 5 (0,009 %) (2014) и 1 (0,002 %) (2018) случаев. Патологоанатомические исследования умерших по причине БА проведены в 80,0 % (2014) и 100 % (2018) случаев; расхождений диагнозов БА не зарегистрировано.

Суммируя данные, следует отметить, что общая численность умерших от БА составила 1 791 (2014)

и 1 251 (2018), при этом в стационаре по причине БА умерли 425 (23,7 %) и 375 (30,0 %) пациентов соответственно. Среди умерших в стационаре взрослых лиц 71,9 (2014) и 78,9 % (2018) относились к группе лиц с БА старше трудоспособного возраста.

Обсуждение

Таким образом, отмечена тенденция к снижению ПС всего населения по причине БА за 2014–2018 гг. с 1,2 до 0,9 на 100 тыс. ($p = 0,49$). При этом госпи-

тальная летальность по причине БА составила 23,7 (2014) и 30,0 % (2018) всех умерших от БА, остальные случаи летального исхода зарегистрированы на дому. Максимальные ПС среди лиц 60 лет и старше отмечены среди лиц 80–84 лет – 6,3 на 100 тыс. Среди всех взрослых, выбывших из стационара, доля лиц с БА старше трудоспособного возраста составила 51,8 (2014) и 57,4 % (2018) ($p = 0,012$). Госпитальная летальность от БА среди лиц данной возрастной группы составила 302 (71,9 %) (2014) и 295 (78,9 %) (2018) всех умерших от БА взрослых лиц (0,4 % на 100 госпитализированных). При этом обозначена проблема несвоевременной госпитализации больных БА тяжелого течения, особенно среди пациентов в возрасте старше трудоспособного при коморбидных заболеваниях, которые отягощают течение основного.

Согласно современной концепции контроля над БА подразумевается, что при правильном лечении предупреждаются обострения БА, при которых требуется госпитализация либо наступает смертельный исход, что подчеркивает важность профилактики согласно определению Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global INitiative for Asthma – GINA*) [1]. Неблагоприятные исходы у пациентов с БА связаны с расхождением практики ведения больных БА и научно обоснованными подходами к лечению и профилактике, отраженными в клинических рекомендациях, а также незаинтересованности пациентов в лечении. По данным Национального обзора смертей от БА (Великобритания) показано, что 46 % летальных исходов можно было бы избежать, если бы на амбулаторном этапе соблюдались соответствующие руководящие принципы лечения.

Обострения чаще отмечаются у пациентов с БА при недостаточном контроле, на фоне неправильного приема лекарств и трудной для лечения БА. Для оценки контроля над БА у взрослых пациентов рекомендуется использовать тест по контролю над БА (*Asthma Control test – АСТ*) и вопросник по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire – АСQ-5*). Это позволяет своевременно выявить признаки обострения БА и провести коррекцию лечения. У всех пациентов с БА рекомендуется повторно выполнять бронходилатационный тест для определения степени обратимости обструкции под влиянием бронхорасширяющих препаратов. Несмотря на существующие эффективные методы лечения, у части пациентов может отмечаться недостаточный контроль над симптомами и, соответственно, повышенный риск обострений. В развитых странах в приемных отделениях и отделениях неотложной помощи стационаров на долю пациентов с обострением БА приходится до 12 % всех обращений, из них 20–30 % нуждаются в госпитализации в специализированные отделения, а около 4–7 % – в отделения реанимации и интенсивной терапии [3, 4]. Более высокая частота госпитализаций при БА у пожилых лиц может быть связана не только с наличием сопутствующих заболеваний, низкой мощностью вдоха при применении ингаляторов, что следует учитывать при определении дозы и системы доставки лекарств, но и с факторами риска

БА (характером аллергической сенсibilизации, социально-бытовыми условиями и т. п.).

Однако тенденции к снижению ПС от БА за последние 20 лет отмечаются во всем мире. Это связано с качеством лечения пациентов, их обучением и диспансерным наблюдением [6]. При этом снижению числа неблагоприятных исходов от БА будут способствовать не только изучение ПС при БА у населения России в целом, на отдельных территориях и в группах населения с повышенным риском развития БА, но и меры профилактики.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- за период 2014–2018 гг. отмечена тенденция к снижению ПС от БА у всего населения России, которая увеличивалась с возрастом и была повышена у городского населения по сравнению с сельским, а также среди женщин по сравнению с мужчинами;
- самые высокие ПС от БА всего населения по ФО зарегистрированы в ПФО, среди трудоспособного населения – в СФО, среди населения старше трудоспособного возраста – в ДВФО;
- госпитальная летальность от БА снизилась в период 2014–2018 гг. Среди отдельных групп населения госпитальная летальность от БА выше среди лиц старше трудоспособного возраста.

Таким образом, отмечена необходимость внедрения современных клинических рекомендаций, стандартов оказания медицинской помощи, критериев качества оказания медицинской помощи при БА, включая БА тяжелого течения в отделениях интенсивной терапии. При этом заболевании следует ожидать улучшения прогноза, условиями которого являются своевременная диагностика БА терапевтами, пульмонологами и аллергологами, осуществление диспансерного наблюдения больных БА, повторные исследования вентиляционной функции легких с тестом обратимости бронхиальной обструкции, мониторинг клинических симптомов и проведение первичной и вторичной профилактики обострений БА.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf
2. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396 (10258): 1204–1222. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30925-9.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Бронхиальная астма: Клинические рекомендации. 2021. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf
4. Salmeron S., Liard R., Elkharrat D. et al. Asthma severity adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet*. 2001; 358 (9282): 629–635. DOI: 10.1016/s0140-6736(01)05779-8.
5. Всемирная организация здравоохранения. Астма. 2021. Доступно на: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
6. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Рос-

сийской Федерации: Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022; 21 (4): 3235. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235.

Поступила: 25.07.22
Принята к печати: 20.04.23

References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf
2. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396 (10258): 1204–1222. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30925-9.
3. Ministry of Health of the Russian Federation. [Bronchial asthma: Guidelines]. 2021. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf (in Russian).
4. Salmeron S., Liard R., Elkharrat D. et al. Asthma severity adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet*. 2001; 358 (9282): 629–635. DOI: 10.1016/s0140-6736(01)05779-8.
5. World Health Organization. [Asthma]. 2021. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (in Russian).
6. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. et al. [2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation: National guidelines]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2022; 21 (4): 3235. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235 (in Russian).

Received: July 25, 2022

Accepted for publication: April 20, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Быстрицкая Елена Венедиктовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: bystritskaia@yandex.ru (SPIN: 8706-3280; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8447-5801>)

Elena V. Bystritskaya, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Clinical Epidemiology, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: bystritskaia@yandex.ru (SPIN: 8706-3280; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8447-5801>)

Биличенко Татьяна Николаевна — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией клинической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 965-11-15; e-mail: tbilichenko@yandex.ru (SPIN: 4671-0084; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3138-3625>)

Tatiana N. Bilichenko, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Clinical Epidemiology, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 965-11-15; e-mail: tbilichenko@yandex.ru (SPIN: 4671-0084; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3138-3625>)

Участие авторов

Быстрицкая Е.В. — сбор и обработка материала, написание текста (50 %)

Биличенко Т.Н. — написание и редактирование текста (50 %)
Оба автора 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

Bystritskaya E.V. — collection and processing of the material, writing the text (50%)

Bilichenko T.N. — writing and editing the text (50%)
Both authors made a significant contribution to the search and analytical work and the preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Оценка отдаленных клинико-функциональных изменений у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких

Г.Б.Абдуллаева¹✉, С.Н.Авдеев^{1,2}, Е.В.Фоминых¹, Г.С.Гордина¹, М.Х.Мустафина^{1,2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

Резюме

Проблема длительного течения COVID-19 (*COroNaVIrus Disease* 2019) сохраняет свою актуальность для системы здравоохранения, а перед медицинским сообществом поставлены новые задачи, связанные с персистированием респираторных симптомов, рентгенологических и функциональных изменений у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКИ). **Целью** исследования явилось изучение отдаленных клинико-функциональных изменений у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких, с оценкой функциональных и рентгенологических отклонений системы дыхания, а также сохраняющейся клинической симптоматики через 1 год после острой фазы заболевания. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты ($n = 45$), обследованные через 3, 6 и 12 мес. после перенесенной НКИ с тяжелым поражением легких ($> 50\%$ по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) в острую фазу заболевания). Выполнялись мультиспиральная компьютерная томография ОГК, комплексное исследование функции внешнего дыхания (ФВД) (спирография, бодиплетизмография и диффузионный тест), оценивалась клиническая симптоматика. **Результаты.** За время наблюдения по данным КТ ОГК отмечался постепенный регресс патологических изменений, однако через 12 мес. наблюдения у 51 % пациентов рентгенологические изменения различной степени тяжести сохранялись. Через 1 год рестриктивные нарушения сохранялись у 20 % пациентов, а диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) оказалась сниженной у 69 %. При этом статистически значимое различие уровня DL_{CO} наблюдалось между 3-м, 6-м и 12-м месяцами наблюдения. Через 1 год после госпитализации у 48 % пациентов уменьшилась выраженность одышки. **Заключение.** В течение 1-го года наблюдения продемонстрирован постепенный регресс рентгенологических и функциональных изменений, однако у части пациентов сохраняются КТ-изменения и нарушения ФВД, преимущественно в виде снижения DL_{CO} , при которых требуется дальнейшее наблюдение.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, функция внешнего дыхания, компьютерная томография, постковидный синдром.

Конфликт интересов: Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), протокол № 20-21 от 18.11.21. У каждого пациента получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

© Абдуллаева Г.Б. и соавт., 2023

Для цитирования: Абдуллаева Г.Б., Авдеев С.Н., Фоминых Е.В., Гордина Г.С., Мустафина М.Х. Оценка отдаленных клинико-функциональных изменений у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 461–471. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-461-471

Assessment of long-term clinical and functional changes in patients recovering from severe COVID-19-associated lung damage

Gulnora B. Abdullaeva¹✉, Sergey N. Avdeev^{1,2}, Ekaterina V. Fominykh¹, Galina S. Gordina¹, Malika Kh. Mustafina^{1,2}

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119048, Russia

² Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

The problem of long COVID-19 (*COroNaVIrus Disease* 2019) has been highly relevant for the healthcare system in the last three years. The persistence of respiratory symptoms, radiological and functional changes in COVID-19 patients brings new challenges to the entire medical community. **The aim** of the study is to explore long-term clinical and functional changes in patients with severe COVID-19-associated lung injury, including assessment of functional and radiological abnormalities of the respiratory system, as well as persistent clinical symptoms a year after the acute phase

of the disease. **Methods.** The study included 45 patients who were examined 3, 6 and 12 months after COVID-19 with severe lung damage (more than 50% according to chest CT in the acute phase of the disease). Patients underwent multispiral computed tomography of the chest organs, a comprehensive study of respiratory function (spirometry, body plethysmography and diffusion test); the clinical symptoms were assessed. **Results.** Chest CT scans showed gradual regression of pathological changes during the follow-up. However, radiographic changes of varying severity persisted after 12 months of follow-up in 51% of patients. A year later, restrictive disorders persisted in 20% of patients and the diffusion capacity of the lungs was reduced in 69% of patients. At the same time, a statistically significant difference in the DL_{CO} level was observed between 3, 6 and 12 months. The severity of dyspnea decreased 1 year after hospitalization in 48% of patients. **Conclusion.** The obtained results demonstrate a gradual regression of both radiological and functional pathological changes during the 1st year. However, CT changes and deviations of the respiratory function persist in some patients, mainly in the form of a decrease in DL_{CO} , which necessitates further monitoring of this group of patients.

Key words: coronavirus infection, respiratory function, computed tomography, post-COVID syndrome.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Ethical review. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), protocol No.20-21 dated 18.11.21. Each patient provided a written informed consent to participate in the study.

© Abdullaeva G.B. et al., 2023

For citation: Abdullaeva G.B., Avdeev S.N., Fominykh E.V., Gordina G.S., Mustafina M.Kh. Assessment of long-term clinical and functional changes in patients recovering from severe COVID-19-associated lung damage. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 461–471 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-461-471

Впервые зарегистрированная в конце 2019 г. новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19 (*CORonaVIrus Disease 2019*) стремительно распространилась на все континенты и к марту 2020 г. приобрела масштабы пандемии, что остается актуальной проблемой для системы здравоохранения. За истекшее время клиническое течение заболевания видоизменилось, однако по-прежнему легкие остаются основным органом-мишенью, который поражается при НКИ. Тяжесть течения поражения легких и развитие в дальнейшем персистирующих респираторных симптомов определяются сложным многофакторным механизмом повреждения легочной ткани, при этом больше внимания следует уделять оценке сохраняющейся легочной симптоматики в постковидном периоде.

В декабре 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) было дано определение постковидного синдрома, как комплекса симптомов, продолжающихся > 12 нед. после перенесенной острой фазы COVID-19 и не объясняемых альтернативным диагнозом [1]. У значительной части пациентов наблюдаются > 1 постоянного симптома, при этом преобладают респираторные симптомы. По данным литературы, распространенность постковидного синдрома составляет 40–69 % [2–4].

Накоплен определенный опыт терапевтических подходов в острую фазу заболевания, однако доказательная фармакотерапевтическая стратегия ведения пациентов, перенесших тяжелую форму поражения легких, в постковидный период отсутствует. Для решения этих задач необходимо долгосрочное изучение клинико-функциональных изменений. В настоящий момент опубликовано достаточно большое число среднесрочных исследований, тогда как долгосрочных наблюдений относительно немного. По данным исследования *A.Lehmann et al.* ($n = 135$), спустя 3 мес. от начала заболевания респираторные симптомы сохранялись у 78 (57,8 %) пациентов, а по результатам исследования функции внешнего дыхания (ФВД) наиболее часто встречающимися отклонениями у 42,3 % пациентов являлись снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) < 80 %, у 19,8 % пациентов — снижение форсированной

жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) < 80 %; патологические признаки по данным компьютерной томографии (КТ) легких наблюдались у 38,5 %. В группе бессимптомных пациентов ($n = 39$) функциональные нарушения выявлены у 64,1 % больных [5]. *Y.M.Zhao et al.* ($n = 55$) в качестве наиболее распространенной аномалии также указывается на снижение DL_{CO} , которое через 3 мес. наблюдения выявлено у 16 % пациентов [6]. По данным многоцентрового исследования *A.B. Черняка и соавт.* изучались показатели легочной функции, при этом спустя 6 мес. наблюдения в 51 % случаев выявлено снижение DL_{CO} , а рестриктивные изменения сохранялись у 29 % пациентов [7].

Целью настоящего исследования явилось изучение отдаленных (в течение 12 мес.) клинико-функциональных изменений у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких.

Материалы и методы

В проспективное продольное обсервационное исследование были включены пациенты ($n = 45$: 34 (76 %) мужчины, 11 (24 %) женщин; средний возраст — $61,1 \pm 11,85$ года; курящих — 7 (16 %) экс-курильщиков — 11 (25 %)) после перенесенной НКИ тяжелой формы с объемом поражения легких > 50 %. Длительность наблюдения составила 12 мес. Все пациенты получали лечение в инфекционных отделениях университетских клинических больниц Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) с апреля 2020 г. по сентябрь 2021 г. Диагноз НКИ подтвержден при обнаружении РНК вируса SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-relate CoronaVirus 2*) с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени ($n = 37$) и по характерной клинико-рентгенологической картине ($n = 8$) в соответствии с временными методическими рекомендациями Министерства

здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение НКИ (COVID-19)» (версия 6 от 28.04.20) [8].

Все пациенты были обследованы через 3, 6 и 12 мес. после выписки из инфекционного стационара согласно протоколу № 20-21 от 18.11.21, одобренному локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Критерии включения:

- возраст 18–80 лет;
- объем поражения легких > 50 % по данным КТ в острый период заболевания;
- наличие гипоксемии в острую фазу (насыщение крови кислородом (SpO_2) < 92 %);
- наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие интерстициальных заболеваний легких;
- тяжелые формы хронической обструктивной болезни легких;
- декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность;
- тяжелая почечная и печеночная недостаточность;
- инфицирование вирусом иммунодефицита человека;
- наличие злокачественных новообразований.

У всех пациентов проводилось комплексное функциональное исследование системы дыхания (спирометрия, бодиплетизмография, исследование DL_{CO}) на оборудовании *Master Screen Body / Diff* (Viasys Healthcare / Erich Jager, Германия). Исследования выполнены с учетом международных стандартов (Американского торакального (*American Thoracic Society* – ATS) / Европейского респираторного (*European Respiratory Society* – ERS) обществ) и рекомендаций Российского респираторного общества [9–13]. Исследование DL_{CO} выполнялось методом однократного вдоха с задержкой дыхания с помощью анализатора быстрого реагирования. Полученные при исследовании данные рассчитаны по формулам Глобальной инициативы по функции легких (*Global Lung Function Initiative* – GLI) 2012, 2017, 2020) с учетом пола, возраста и роста пациента ($\%_{\text{долж}}$) [14].

У всех пациентов выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) через 3, 6 и 12 мес. КТ-исследование проведено на 640-срезовом компьютерном томографе *Canon Aquilion One Genesis*. Исследование выполнялось на высоте максимального вдоха в спиральном режиме, толщина среза – 1 мм. Постпроцессинговая обработка и анализ изображений проводились двумя независимыми рентгенологами. На всех этапах КТ-диагностики у пациентов оценивались следующие параметры:

- наличие участков изменений по типу «матового стекла» (их интенсивность и распространенность);
- наличие ретикулярных изменений, участков консолидации;
- наличие дилатации бронхов, полостей.

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0 и StatTech 3.1.1. Количественные показатели оценивались на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка ($n < 50$). Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение (SD) для количественных переменных с нормальным распределением, в случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ – $Q3$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения 3 связанных совокупностей использовался критерий Фридмана (F) с апостериорными сравнениями при помощи критерия Коновера–Имана с поправкой Холма и при помощи линейного дисперсионного однофакторного анализа с повторениями (ANOVA). Сравнение бинарных показателей выполнялось с помощью Q-критерия Кохрена с апостериорным анализом при помощи теста Мак-Немара с поправкой Холма. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты в острую фазу заболевания получали медикаментозную терапию, включавшую низкомолекулярные гепарины в лечебных дозах, 30 (67 %) пациентам проводилась терапия глюкокортикостероидами в средних и высоких дозах (дексаметазон, метилпреднизолон). При тяжелом прогрессирующем течении заболевания у 24 (53 %) пациентов применена иммунобиологическая терапия как в виде монотерапии (тоцилизумаб, олокизумаб, левилимаб), так и в виде комбинированного введения (у 4 (9 %) пациентов) указанных препаратов. У 6 (13 %) пациентов из этой группы применялась цитостатическая терапия (циклофосфамид ($n = 1$), циклоспорин А ($n = 3$)). Все пациенты получали респираторную поддержку в виде оксигенотерапии с потоком 5–12 л в минуту, у 20 (44 %) пациентов проводилась неинвазивная, у 6 (13 %) – инвазивная вентиляция легких (табл. 1).

Основные симптомы у пациентов в течение всего периода наблюдения

По данным исследования, наиболее распространенными патологическими симптомами через 3 мес. после выписки из стационара являлись одышка (95 %), утомляемость (62 %), тревожные нарушения (71 %), мышечная слабость (49 %). Их проявления постепенно уменьшались в течение 12-месячного периода наблюдения, но по-прежнему оставались лидирующими симптомами к концу наблюдения, составляя 47, 29, 38 и 11 % соответственно. Наиболее значимые симптомы и их динамика через 12 мес. представлены на гистограмме (рис. 1А). Через 3 мес. после выписки ≥ 1 симптома отмечено у 43 (95 %) пациентов, а через 12 мес. – у 22 (49 %) (см. рис. 1В). Одышка, утомляемость и тревожные расстройства оставались наиболее распространенными признаками в конце наблюдения.

Таблица 1
Характеристика пациентов (n = 45); n (%)

Table 1
Characteristics of patients (n = 45); n (%)

Параметр	Значение
Возраст, годы	61 ± 12 (30–80)
Пол:	
• мужской	33 (76)
• женский	12 (24)
ИМТ, кг / м ²	29 (19–38)
Экс-курительщики	11 (24)
Курильщики	7 (16)
Не курил(а) никогда	27 (60)
Сопутствующие заболевания:	
• ГБ	28 (62)
• ИБС	8 (18)
• БА	8 (18)
• сахарный диабет	9 (20)
• ХБП	1 (2)
Терапия:	
• ГИБТ	24 (53)
• ГКС	28 (62)
• цитостатические препараты	6 (13)
• гидроксихлорохин + азитромицин	10 (22)
Оксигенотерапия:	45 (100)
• НВЛ	20 (44)
• ИВЛ	6 (13)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; БА – бронхиальная астма; ХБП – хроническая болезнь почек; ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия; ГКС – глюкокортикостероиды; НВЛ – неинвазивная, ИВЛ – инвазивная вентиляция легких.

При контрольном визите к врачу через 12 мес. симптомы значительно уменьшились у 22 (49 %) пациентов и полностью исчезли – у 23 (51 %).

Рентгенологическая динамика изменений по данным компьютерной томографии легких

У всех пациентов в острой фазе заболевания отмечались характерные для COVID-19 рентгенологические признаки – двусторонние зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с преимущественной локализацией в кортикальных отделах, зоны консолидации и ретикулярные изменения. Объем поражения легочной ткани составлял в среднем 76 ± 10 %. Через 3 мес. после выписки из инфекционного стационара рентгенологические изменения в легких наблюдались у всех больных. Превалирующими являлись изменения по типу «матового стекла» и ретикулярные изменения – в разной степени выраженности они наблюдались у 100 % пациентов. Консолидаты выявлены у 18 %, тракционные бронхоэктазы – у 82 %, кавитации – у 7 %. К 6-му месяцу наблюдения симптом «матового стекла» сохранялся у 91 % пациентов, ретикулярные изменения – у 89 %, консолидации –

у 11 %, полости – у 1 (2 %). К 12-му месяцу наблюдения рентгенологические изменения регрессировали, регистрировалось статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение площади зон «матового стекла», существенно повысилась прозрачность легочной ткани, но у 32 (71 %) пациентов симптом «матового стекла» сохранялся (табл. 2). Необходимо отметить, что в той или иной степени через 1 год наблюдения у всех пациентов персистировали изменения по типу «матового стекла» и в меньшей степени – ретикулярные изменения. Отмечалось статистически значимое уменьшение ретикулярных изменений ($p < 0,001$) на всех этапах наблюдения. Кавитации и зоны консолидации через 1 год не определялись ни у одного пациента.

Динамика изменений показателей легочной функции

Динамика изменений функциональных параметров через 3, 6 и 12 мес. представлена в табл. 3. Рестриктивные нарушения (снижение общей емкости легких (ОЕЛ) < 80 %) через 3 мес. встречались в 36 % случаев, спустя 6 мес. – в 27 %, а через год сохранялись у 20 % пациентов. Динамика изменений показателей легочной функции < 80 % представлены в табл. 4. Обструктивные нарушения (соотношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) < 70 %) регистрировались у 6 % пациентов. Важно подчеркнуть, что при анализе *Me* большинства показателей легочной вентиляции были в пределах нормы на всех этапах наблюдения, за исключением остаточного объема легких (ООЛ), *Me* которого исходно (через 3 мес. после острой фазы заболевания) была снижена, к 6-му месяцу – приблизилась к нижней границе нормы, а через 12 мес. – достигла нормы ($p < 0,001$). Единственным показателем, *Me* которого сохранялась сниженной на всех этапах исследования, являлся DL_{CO}. Наблюдалось его постепенное статистическое значимое ($p < 0,001$) повышение в течение всего периода наблюдения (рис. 2), однако через 1 год после острой фазы он сохранялся сниженным у 31 (69 %) пациента (см. табл. 4). Вместе с тем *Me* остальных параметров последовательно повышалась и достигла статистически значимых различий через 12 мес.

Обсуждение

Тяжелая форма COVID-19 – это прежде всего мультисистемное заболевание, которым обусловлена гетерогенность долгосрочных осложнений. Этим объясняется сохраняющееся многообразие симптомов у пациентов после перенесенного COVID-19. Наиболее распространенными симптомами через 3 мес. после выписки из стационара были одышка (95 %), утомляемость (91 %), тревожные нарушения (71 %), мышечная слабость (51 %). Их проявления постепенно уменьшались в течение 12-месячного периода наблюдения, но по-прежнему сохранялись к концу наблюдения у 47, 29, 38 и 11 % пациентов соответственно.

Следует заметить, что у части пациентов, несмотря на восстановление показателей легочного газооб-

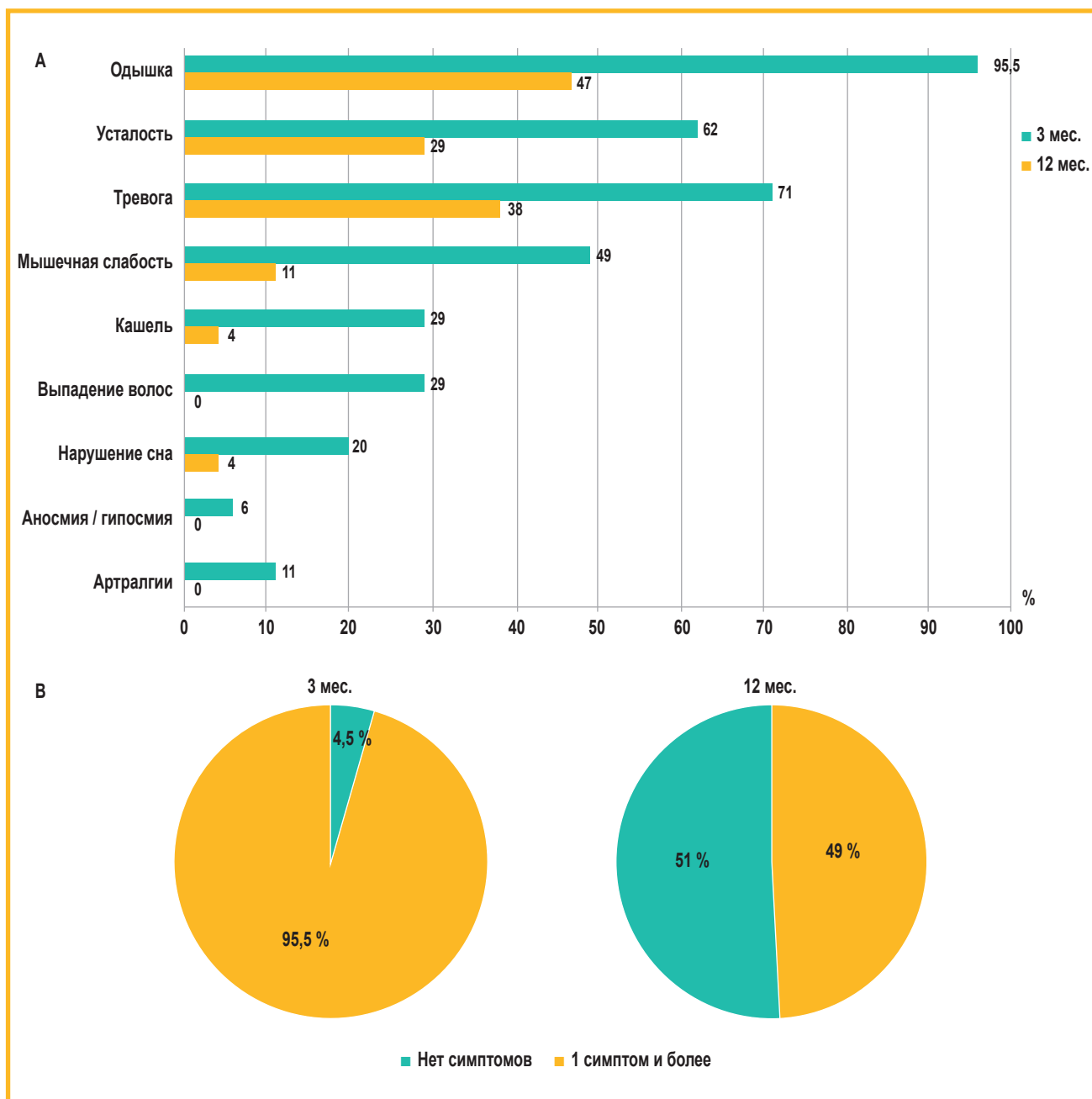


Рис. 1. А — динамика основных симптомов в течение 12 мес. у пациентов, включенных в исследование ($n = 45$); Б — сравнительная характеристика наличия симптомов через 3 и 12 мес.

Figure 1. A, Dynamics of the main symptoms during 12 months ($n = 45$); B, Comparative characteristics of persistent symptoms after 3 and 12 months

мена, сохранялась одышка. Патофизиологические механизмы этого феномена имеют многофакторный генез и обусловлены, в первую очередь, поражением аэрогематического барьера в виде диффузного альвеолярного повреждения в острую фазу и тромбозом сосудов микроциркуляторного русла [15–16]. Высказывается предположение, что одышка связана с поражением не только альвеолярного звена, но и терминальных бронхиол. Вирусные частицы при COVID-19 с помощью электронной микроскопии обнаруживаются в эпителии слизистой оболочки дистальных дыхательных путей, что может приводить к бронхолиту, уменьшению диаметра дыхательных путей и их гиперреактивности [17]. В литературе

обсуждается возможность поражения мелких дыхательных путей и продолжающегося воспаления в них [18]. *A.J.Lopes et al.* по результатам импульсной осцилометрии ($n = 59$) отмечено изменение значения индекса поражения малых дыхательных путей ($R4-R20$) $> 20\%$ почти в $\frac{1}{3}$ случаев через ≥ 2 мес. и в $\geq 50\%$ случаев — через 5 мес. с выраженным снижением этого показателя во времени [19]. По данным исследования *G.Scaramuzzo et al.* ($n = 33$) оценивалось сопротивление дыхательных путей с помощью импульсной осцилометрии, содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) и региональная неоднородность вентиляции при электроимпедансной томографии у пациентов 2 групп (с одышкой и без та-

Таблица 2
Динамика рентгенологических изменений в течение 12 мес. у пациентов (n = 45), включенных в исследование; n (%)
Table 2
Radiological changes during 12 months (n = 45); n (%)

КТ-изменения	Период наблюдения			p
	3 мес.	6 мес.	12 мес.	
Зоны «матового стекла»:				
• незначительные	8 (18)	19 (42)	23 (51)	< 0,001
• умеренно выраженные	13 (29)	17 (38)	9 (20)	
• выраженные	24 (53)	5 (11)	0	
• отсутствуют	0	4 (9)	13 (29)	
Ретикулярные изменения:				
• незначительные	5 (11)	13 (29)	20 (44)	< 0,001
• умеренно выраженные	14 (31)	24 (53)	12 (27)	
• выраженные	26 (58)	3 (7)	1 (2)	
• отсутствуют	0	5 (11)	12 (27)	
Линейный фиброз:				
• множественные тяжи	36 (80)	32 (71)	29 (64)	0,018
• единичные тяжи	7 (16)	11 (24)	14 (31)	
• отсутствуют	2 (4)	2 (4)	2 (4)	
Консолидаты	8 (18)	5 (11)	0	0,289
Тракционные бронхоэктазы:				
• множественные	14 (31)	13 (29)	12 (27)	0,264
• единичные	23 (51)	24(53)	25 (55)	
• отсутствуют	14 (31)	8 (18)	8 (18)	
Полости	3 (7)	1 (2)	0	0,097

Примечание: переменные представлены в абсолютных значениях и процентных долях. Применялся критерий Фридмана (апостериорные тесты проводились критерием Коновера–Имана с поправкой Холма). В сравнении бинарных показателей использовался Q-критерий Кохрена (апостериорные тесты проводились при помощи теста Мак-Немара с поправкой Холма).

Note: The variables are presented as absolute values and percentages. Friedman's test was applied (post hoc tests were performed by the Conover – Iman test with Holm's correction). Cochran's Q-test was used to compare binary indicators (post hoc tests were performed using McNemar's test with Holm's correction).

Таблица 3
Динамика показателей легочной вентиляции в течение 12 мес. у пациентов (n = 45), включенных в исследование
Table 3
Dynamics of pulmonary ventilation during 12 months (n = 45)

Показатель, % _{долк.}	Период наблюдения			p
	3 мес.	6 мес.	12 мес.	
ЖЕЛ	94 (75; 105)	97 (82; 105)*	99 (86; 108)*	< 0,001
ФЖЕЛ	98 (80; 105)*	99 (86; 110)	101 (85; 112)**	< 0,001
ОФВ ₁	95 (80; 105)	101 (84; 111)*	103 (89; 114)*	< 0,001
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	90 (84; 99)	88 (78; 107)	82 (77; 87)*	0,016
ОЕЛ	86 (67; 97)	89 (76; 99)*	90 (84; 97)*	< 0,001
ФОЕ	84 (67; 99)	88 (73; 103)	87 (81; 100)*	0,011
ООЛ	70 (63; 87)	79 (62; 93)*	83 (74; 96)*	< 0,001
ООЛ / ОЕЛ	84 (74; 95)	84 (74; 94)	86 (80; 95)*	0,031
DL _{co}	69 (51; 76)	72 (63; 81)*	77 (68; 86)*, **	< 0,001

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ОЕЛ – общая емкость легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость; ООЛ – остаточный объем легких; DL_{co} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; переменные представлены медианой и интерквартильным размахом (Q1; Q3); применялся критерий Фридмана (апостериорные тесты проводились при помощи критерия Коновера–Имана с поправкой Холма);

* – p < 0,05 – по сравнению с периодом 3 мес.; ** – p < 0,05 – по сравнению с периодом 6 мес.; полужирным шрифтом выделены значения показателя менее нижней границы нормы.

Note: Variables are presented as median and interquartile range (Q1; Q3); Friedman's test was used (post hoc tests were carried out using the Conover – Iman test with Holm's correction);

*, p < 0.05, compared with a period of 3 months; **, p < 0.05, in comparison with the period of 6 months. Values that are below the lower limit of normal are highlighted in bold.

Таблица 4
Функциональные показатели < 80 % у пациентов; n (%)

Table 4
Functional performance < 80% in patients; n (%)

Показатель	3 мес.	6 мес.	12 мес.	ANOVA		Статистическая значимость различия		
				F	p(F)	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃
ФЖЕЛ	11 (24,4)	8 (17,8)	4 (8,9)	4,42	0,015	0,207	0,094	0,011
ОЕЛ	16 (35,6)	12 (26,7)	9 (20,0)	5,86	0,004	0,054	0,147	0,003
ООЛ	28 (62,2)	24 (53,3)	19 (42,2)	5,12	0,008	0,159	0,080	0,006
ФОЕ	16 (35,6)	16 (35,6)	11 (24,4)	3,28	0,042	1,00	0,029	0,074
DL _{co}	33 (73,3)	30 (66,7)	31 (68,9)	0,53	0,589	0,570	0,736	0,501

Примечание: F – критерий Фридмана; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость; ООЛ – остаточный объем легких; DL_{co} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; p₁₋₂ – различия показателей через 3 и 6 мес. наблюдения; p₂₋₃ – различия показателей через 6 и 12 мес. наблюдения; p₁₋₃ – различия показателей 3 и 12 мес. наблюдения; полужирным шрифтом выделены значения показателя менее нижней границы нормы.

Note: p₁₋₂, difference between the 3rd and the 6th month of follow-up; p₂₋₃, difference between the 6th and the 12th month of follow-up; p₁₋₃, difference between the 3rd and the 12th month of follow-up; values that are below the lower limit of normal are highlighted in bold

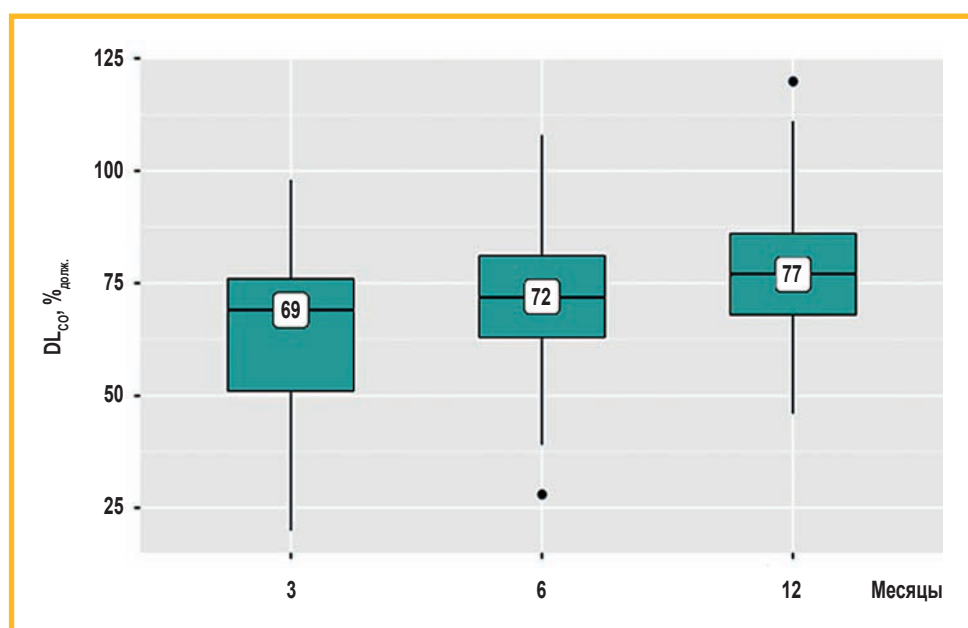


Рис. 2. Динамика изменения медианы значений диффузионной способности легких по монооксиду углерода в течение 12 мес.

Примечание: DL_{co} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода, %.

Figure 2. Median changes in the diffusion capacity of lungs for carbon monoxide over 12 months

ковой) через 1 год после выписки из стационара [20]. По данным импульсной осциллометрии статистически значимого повышения резистентности дыхательных путей, а также повышения FeNO не выявлено, однако отмечено нарушение динамики регионарной вентиляции и ее более неоднородное распределение как в состоянии покоя, так и при форсированном дыхании. По всей вероятности, данное нарушение отчасти обуславливает сохранение одышки.

Выявленные рентгенологические изменения различной степени тяжести сохранялись до 12 мес. наблюдения у большинства пациентов и не разрешились полностью в 51 % случаев. L.Huang et al. проведено 1-годичное исследование с участием пациентов (n = 1 275) с поражением легких различной степени тяжести (среднетяжелое / тяжелое (n = 118) и критическое (n = 70)). Спустя 1 год КТ-исследование проведено у пациентов с тяжелым и среднетяжелым (n = 52) и критическим (n = 38) поражением легких в острый период, по данным которого установлено, что патологические изменения в легких сохранялись у 40 и 87 % соответственно.

Наиболее значимый признак – «матовое стекло» – отмечен у 76 % крайне тяжелых и 27 % среднетяжелых пациентов [21]. По данным X.Wu et al., через 12 мес. после выписки рентгенологические изменения не разрешились полностью у 24 % пациентов [22].

Полученные результаты характеризуются более высокой гетерогенностью рентгенологических изменений через 12 мес. наблюдения и отличаются от таковых, опубликованных в других исследованиях. Вероятно, это обусловлено тем, что у большинства пациентов, включенных в исследование, отмечалось критическое поражение легких в острый период заболевания. Кроме того, данное исследование ограничено небольшим размером выборки. Необходимо также отметить, что согласованные критерии оценки рентгенологических изменений в постковидном периоде отсутствуют. Существующие различные системы оценки площади и структуры поражения легочной ткани весьма относительны и носят преимущественно описательный характер, что затрудняет проведение сравнительного анализа.

Следует подчеркнуть, что у части пациентов сохранялись фиброзоподобные признаки в виде ретикулярных изменений и тракционных бронхоэктазов, но ни в одном случае не наблюдалось прогрессирования интерстициальных изменений и развития «сотового легкого». Для дальнейшего понимания рентгенологических метаморфоз следует продолжить наблюдение за пациентами этой группы.

В то же время можно провести аналогию со вспышкой SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus*) в 2003 г. Проведено уникальное ретроспективное 15-летнее наблюдение *P.Zhang et al.* ($n = 71$) [23], в ходе которого у пациентов ежегодно выполнялась КТ легких и оценивались функциональные показатели легочной вентиляции. Отмечено, что процент поражения легких быстро снижался в течение 1-го года наблюдения, в дальнейшем происходила стабилизация, при этом у 38 % пациентов спустя 15 лет сохранялись фиброзные тяжи и зоны «матового стекла». Вентиляционная функция легких улучшалась в течение 3 лет наблюдения, далее наступила стагнация. Спустя 3 года у 14 % пациентов сохранялось легкое снижение газообменной функции, у 22 % — легкие рестриктивные нарушения. Спустя 15 лет наблюдения ни у одного пациента не фиксировалась рестрикция, легкое снижение DL_{CO} отмечалось у 18 пациентов.

По данным 3-летнего наблюдения *Y.X.Liu et al.* пациентов ($n = 37$), перенесших НКИ, DL_{CO} у всех больных восстановилась к концу наблюдения, однако у 20–30 % сохранялись нарушения функции мелких дыхательных путей, а также легкая или умеренная рестрикция [24].

Близкие к полученным при настоящем исследовании данные установлены по результатам многоцентрового проспективного обсервационного когортного исследования COVID-FIBROTIC с участием госпитализированных пациентов ($n = 488$) с пневмонией, вызванной COVID-19, в течение 12 мес. [25]. При наблюдении через 12 мес. нарушение DL_{CO} обнаружено у 39,8 % пациентов. Рентгенологические фиброзоподобные изменения через 12 мес. зарегистрированы у 22,7 % пациентов.

По результатам крупного национального исследования *Post-HOSPitalisation COVID Study* (Великобритания) ($n = 3\,700$) показано, что через 240 дней после выписки остаточные КТ-изменения легких выявлены у 11 % пациентов, которым потребовалась госпитализация в стационар по поводу COVID-19 [26].

По данным российского многоцентрового исследования *А.В.Черняком и соавт.* [7] изучались функциональные изменения системы дыхания у пациентов ($n = 434$), перенесших COVID-19. Показано, что через 3 мес. после острой фазы отклонения DL_{CO} встречалось у 54 % пациентов, а спустя 6 мес. — у 51 %. По данным настоящего исследования отмечались более высокие цифры — 73 и 67 % пациентов соответственно, что, вероятно, обусловлено включением больных с более тяжелым течением COVID-19 и большим объемом поражения легких по данным мультиспиральной КТ в острую фазу ($76 \pm 10\%$ vs $62 \pm 23\%$ [7]).

При анализе легочной вентиляции *Me* основные показатели были в пределах нормы на всех этапах, за исключением показателя ООЛ на 1-м этапе и DL_{CO} в период всего наблюдения. Таким образом, наиболее чувствительным показателем явился уровень DL_{CO} , который через 1 год сохранялся сниженным у 69 % пациентов. При этом его статистически значимый рост наблюдался на всех этапах наблюдения. В целом при обследовании через 1 год уровень DL_{CO} нормализовался ($> 80\%$ долж.) у 31 % пациентов. Через 1 год рестриктивные нарушения сохранялись у 20 % пациентов, снижение ФЖЕЛ наблюдалось у 9 %, ОЕЛ — у 20 %. При этом распространенность респираторных симптомов уменьшилась через 1 год после госпитализации в 48 % случаев, что согласуется с литературными данными.

Важным результатом данного исследования является то, что ни у одного пациента не выявлено ухудшения ФВД через 3, 6 и 12 мес. наблюдения. Эти данные свидетельствуют о том, что изменения в легочном интерстиции имеют тенденцию к восстановлению с течением времени. Обсуждаемое в литературе мнение о возможном развитии легочного фиброза на фоне COVID-19 вызывает большие сомнения.

В связи с краткой историей наблюдений за пациентами, перенесшими COVID-19, на текущий момент трудно определить, возможно ли полное восстановление легочной функции и рентгенологической картины после перенесенной тяжелой НКИ. Несомненно, для этого необходимо более длительное наблюдение.

Ограничения исследования. Первым ограничением исследования является отсутствие архивных данных КТ легких у пациентов до болезни, т. к. это не позволяет дать достоверную оценку сохраняющимся фиброзоподобным изменениям в легких (тракционные бронхоэктазы, фиброзные тяжи) и доподлинно утверждать, какая их часть обусловлена перенесенным COVID-19, а какая существовала ранее. Второе ограничение — использование фиксированных значений показателей вентиляционной функции легких, что, однако, позволяет проводить сравнительный анализ с данными других исследований, при большинстве которых используются именно эти значения.

Заключение

Таким образом, у значительной части пациентов через 1 год после острой фазы заболевания COVID-19 наблюдаются стойкие рентгенологические изменения и снижение DL_{CO} . По результатам анализа динамики показателя DL_{CO} установлено, что к 12-му месяцу повышение DL_{CO} носит статистически значимый характер. При анализе динамики рентгенологических изменений необходимо отметить, что несмотря на сохранение зон «матового стекла» через 1 год наблюдения, пневматизация легочной ткани неуклонно возрастает, а доля ретикулярных изменений уменьшается. Выявлено, что наиболее распространенными патологическими симптомами через 12 мес. после выписки из стационара являлись одышка, утомляемость, тревожные нарушения и мышечная слабость.

Литература

- World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345824>
- Peghin M., Palese A., Venturini M. et al. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (10): 1507–1513. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.05.033.
- Mandal S., Barnett J., Brill S.E. et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax.* 2021; 76 (4): 396–398. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
- Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ.* 2021; 372: n136. DOI: 10.1136/bmj.n136.
- Lehmann A., Gysan M., Bernitzky D. et al. Comparison of pulmonary function test, diffusion capacity, blood gas analysis and CT scan in patients with and without persistent respiratory symptoms following COVID-19. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22: 196. DOI: 10.1186/s12890-022-01987-z.
- Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
- Черняк А.В., Карчевская Н.А., Савушкина О.И. и др. Функциональные изменения системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких. *Пульмонология.* 2022; 32 (4): 558–567. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-558-567.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.20). Доступно на: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9C%D0%9A%D0%9A%D0%9A%D0%9A_v6.pdf
- Российское респираторное общество. Методические рекомендации. Спирометрия. 2023. Доступно на: https://www.spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?i=1
- 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.
- 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: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2020_104.pdf
- ERS. Welcome to the Global Lung Function Initiative calculators for Spirometry, TLCO and Lung volume. Available at: <http://gli-calculator.ersnet.org/index.html>
- Зайратьянц О.В., ред. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. М.: ДЗМ; 2020. Доступно на: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/patanatomiya_covid19_fullv2_compressed.pdf
- Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р. и др. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19. *Пульмонология.* 2020; 30 (5): 519–532. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532.
- Konopka K.E., Nguyen T., Jentzen J.M. et al. Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 infection is morphologically indistinguishable from other causes of DAD. *Histopathology.* 2020; 77 (4): 570–578. DOI: 10.1111/his.14180.
- Yao X.H., Li T.Y., He Z.C. et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020; 49 (5): 411–417. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193 (in Chinese).
- Lopes A.J., Litrento P.F., Provenzano B.C. et al. Small airway dysfunction on impulse oscillometry and pathological signs on lung ultrasound are frequent in post-COVID-19 patients with persistent respiratory symptoms. *PLoS One.* 2021; 16 (11): e0260679. DOI: 10.1371/journal.pone.0260679.
- Scaramuzza G., Ronzoni L., Campo G. et al. Long-term dyspnea, regional ventilation distribution and peripheral lung function in COVID-19 survivors: a 1 year follow up study. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22: 408. DOI: 10.1186/s12890-022-02214-5.
- Huang L., Yao Q., Gu X. et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021; 398 (10302): 747–758. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4.
- Wu X., Liu X., Zhou Y. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (7): 747–754. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
- Zhang P., Li J., Liu H. et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res.* 2020; 8: 8. DOI: 10.1038/s41413-020-0084-5.
- Liu Y.X., Ye Y.P., Zhang P. et al. [Changes in pulmonary function in SARS patients during the three-year convalescent period]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2007; 19 (9): 536–538. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.09.008 (in Chinese).
- Tarraso J., Safont B., Carbonell-Asins J.A. et al. Lung function and radiological findings 1 year after COVID-19: a prospective follow-up. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 242. DOI: 10.1186/s12931-022-02166-8.
- Stewart I., Jacob J., George P.M. et al. Residual lung abnormalities following COVID-19 hospitalization: interim analysis of the UKILD Post-COVID study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 207 (6): 693–703. DOI: 10.1164/rccm.202203-0564OC.

Поступила: 08.02.23
Принята к печати: 20.04.23

References

- World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345824>
- Peghin M., Palese A., Venturini M. et al. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (10): 1507–1513. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.05.033.
- Mandal S., Barnett J., Brill S.E. et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax.* 2021; 76 (4): 396–398. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
- Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ.* 2021; 372: n136. DOI: 10.1136/bmj.n136.
- Lehmann A., Gysan M., Bernitzky D. et al. Comparison of pulmonary function test, diffusion capacity, blood gas analysis and CT scan in patients with and without persistent respiratory symptoms following COVID-19. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22: 196. DOI: 10.1186/s12890-022-01987-z.
- Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
- Chernyak A.V., Karchevskaya N.A., Savushkina O.I. et al. [Functional changes in the respiratory system after COVID-19-associated lung injury]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (4): 558–567. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-558-567 (in Russian).
- Ministry of Health of the Russian Federation [The Temporary Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. Version 6 (April 28, 2020). Available at: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9C%D0%9A%D0%9A%D0%9A_v6.pdf (in Russian).
- Russian Respiratory Society. [Guidelines. Spirometry]. 2023. Available at: https://www.spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?i=1 (in Russian).
- Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society

- ety and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590st.
11. 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.
 12. 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.
 13. Aisanov Z.R., Kalmanova E.N., Kameneva M. Yu. et al. [Recommendations of the Russian Respiratory Society on scientific research of the treatment system during the COVID-19 pandemic]. Version 1.1 (May 19, 2020). Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_104.pdf (in Russian).
 14. ERS. Welcome to the Global Lung Function Initiative calculators for Spirometry, TLCO and Lung volume. Available at: <http://gli-calculator.ersnet.org/index.html>
 15. Zayrat'yants O.V., ed. [Pathological anatomy of COVID-19: Atlas]. Moscow: DZM; 2020. Available at: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/patanatomiya_covid19_fullv2_compressed.pdf (in Russian).
 16. Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Omarova Z.R. et al. [Features of pathological anatomy of lungs at COVID-19]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (5): 519–532. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532 (in Russian).
 17. Konopka K.E., Nguyen T., Jentzen J.M. et al. Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 infection is morphologically indistinguishable from other causes of DAD. *Histopathology.* 2020; 77 (4): 570–578. DOI: 10.1111/his.14180.
 18. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C. et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020; 49 (5): 411–417. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193 (in Chinese).
 19. Lopes A.J., Litrento P.F., Provenzano B.C. et al. Small airway dysfunction on impulse oscillometry and pathological signs on lung ultrasound are frequent in post-COVID-19 patients with persistent respiratory symptoms. *PLoS One.* 2021; 16 (11): e0260679. DOI: 10.1371/journal.pone.0260679.
 20. Scaramuzza G., Ronzoni L., Campo G. et al. Long-term dyspnea, regional ventilation distribution and peripheral lung function in COVID-19 survivors: a 1 year follow up study. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22: 408. DOI: 10.1186/s12890-022-02214-5.
 21. Huang L., Yao Q., Gu X. et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021; 398 (10302): 747–758. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4.
 22. Wu X., Liu X., Zhou Y. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (7): 747–754. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
 23. Zhang P., Li J., Liu H. et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res.* 2020; 8: 8. DOI: 10.1038/s41413-020-0084-5.
 24. Liu Y.X., Ye Y.P., Zhang P. et al. [Changes in pulmonary function in SARS patients during the three-year convalescent period]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2007; 19 (9): 536–538. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.09.008 (in Chinese).
 25. Tarraso J., Safont B., Carbonell-Asins J.A. et al. Lung function and radiological findings 1 year after COVID-19: a prospective follow-up. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 242. DOI: 10.1186/s12931-022-02166-8.
 26. Stewart I., Jacob J., George P.M. et al. Residual lung abnormalities following COVID-19 hospitalization: interim analysis of the UKILD Post-COVID study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 207 (6): 693–703. DOI: 10.1164/rccm.202203-0564OC.

Received: February 08, 2023

Accepted for publication: April 20, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Абдуллаева Гульнара Бурхановна — врач-пульмонолог отделения пульмонологии 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: abullaeva_g_b@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8756-4241>)

Gulnora B. Abdullaeva, Pulmonologist, Pulmonological Department, 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: abullaeva_g_b@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8756-4241>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, проректор по научной и инновационной работе, 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; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; 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, Vice-Rector for Research and Innovation, 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 State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Director, National Medical Research Center for the profile "Pulmonology", Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Фоминих Екатерина Викторовна — к. м. н., заведующая отделением лучевой диагностики 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) 248-58-86; e-mail: fominykh_e_v@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0288-7656>)

Ekaterina V. Fominykh, Candidate of Medicine, Head of the Department of Radiological Diagnostics, 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) 248-58-86; e-mail: fominykh_e_v@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0288-7656>)

Гордина Галина Семеновна — к. м. н. врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики 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) 248-58-86; e-mail: gordina_g_s@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2304-0649>)

Galina S. Gordina, Candidate of Medicine, Radiologist, Department of Radiological Diagnostics, 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) 248-58-86; e-mail: gordina_g_s@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2304-0649>)

Мустафина Малика Харисовна — к. м. н., врач функциональной диагностики, доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального меди-

ко-биологического агентства России»; тел.: (499) 248-34-77; e-mail: mustafina_m_kh@staff.sechenov.ru (SPIN: 6530-5830; Author ID: 687382; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0250-9949>)

Malika Kh. Mustafina, Candidate of Medicine, Functional Diagnostics Doctor, Associate Professor, Department of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First

Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (499) 248-34-77; e-mail: mustafina_m_kh@staff.sechenov.ru (SPIN: 6530-5830; Author ID: 687382; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0250-9949>)

Участие авторов

Абдуллаева Г.Б. — дизайн исследования, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста

Авдеев С.Н. — разработка концепции исследования, научное руководство, окончательное редактирование текста

Фоминных Е.В., Гордина Г.С. — анализ и интерпретация результатов исследования

Мустафина М.Х. — проведение комплексного исследования функции внешнего дыхания и формирование заключения

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

Authors Contribution

Abdullaeva G.B. — study design, collection of clinical material, analysis and interpretation of results, writing the article.

Avdeev S.N. — development of the research concept, scientific advising, final article editing and review.

Fominykh E.V., Gordina G.S. — analysis and interpretation of research results.

Mustafina M.Kh. — conducting a comprehensive study of the pulmonary function test and preparation of the assessment report

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 accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.



**Лев Михайлович Клячкин (1925–2003),
д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки**

Л.М.Клячкин родился 1 апреля 1925 г. в Омске в семье врачей.

В 1944 г. по окончании Туркменского государственного медицинского института Лев Михайлович был назначен врачом Подвижного узла связи особого назначения, в составе которого дошел до Берлина и встретил День Победы.

По окончании войны Лев Михайлович несколько лет служил в Сибири врачом танкового полка, затем — танкового училища. В 1947 г. специализировался по физиотерапии под руководством выдающегося сибирского физиотерапевта профессора К.Н.Завадовского на базе Томского института физических методов лечения, затем был откомандирован на должность начальника физиотерапевтического отделения туберкулезного госпиталя в Германию, где

занимался разработкой вопросов применения физических факторов при лечении легочного туберкулеза.

В 1951 г. Л.М.Клячкин был зачислен слушателем 2-го факультета Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова (ВМА им. С.М.Кирова). В 1953 г. Л.М.Клячкин назначен начальником терапевтического отделения гарнизонного госпиталя в Самборе Дрогобычской области. За время работы в госпитале им были внедрены в клиническую практику такие передовые методы, как электрокардиография, пункция грудины, гастроскопия, применение минеральной воды курорта Моршин, лечение пневмоторакса.

В 1957 г. Л.М.Клячкин подал документы в адъюнктуру ВМА им. С.М.Кирова. В 1961 г. досрочно защитил кандидатскую диссертацию на тему «О нарушениях сосудистой проницаемости при ожоговой болезни», в 1964 г. — докторскую диссертацию «Клиника и вопросы лечения патологических изменений внутренних органов при ожоговой болезни», после защиты которой Льву Михайловичу была предложена должность начальника кафедры военно-полевой терапии на одном из вновь образованных в 1965 г. военно-медицинских факультетов в Саратове.

По инициативе Л.М.Клячкина в руководимой им клинике была проведена специализация отделений, созданы кардиологическое (инфарктное) отделение на 60 коек и пульмонологический центр на 120 коек. Таким образом, в Саратове и области была сформирована пульмонологическая служба. Пульмонологическое направление становится определяющим в дальнейшей клинической и научно-исследовательской деятельности Льва Михайловича.

В 1974 г. профессор Л.М.Клячкин возглавил Саратовское терапевтическое общество, в рамках заседаний которого обсуждались такие актуальные вопросы, как классификация хронической пневмонии,

Окончание см. на стр. 487

Влияние раннего назначения тоцилизумаба на прогрессирование дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19

З.М.Мержоева^{1,2}, А.И.Ярошецкий¹, С.А.Савко¹, А.П.Краснощекова¹, И.А.Мандель^{1,3} ✉, Н.А.Царева^{1,2}, Н.В.Трушенко^{1,2}, Г.С.Нуралиева^{1,2}, С.Н.Авдеев^{1,2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119048, 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 бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Оптимальный интервал для начала терапии тоцилизумабом у пациентов с COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*) не определен. Целью исследования явилась оценка эффективности назначения тоцилизумаба в зависимости от продолжительности стойкой гипертермии $> 38^{\circ}\text{C}$ у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*), получающих терапию тоцилизумабом согласно Временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации (версия на момент включения в исследование). **Материалы и методы.** В период с мая 2020 по май 2021 г. проведено ретроспективное когортное исследование с участием госпитализированных пациентов ($n = 163$) с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией. Пациенты были ретроспективно распределены на 2 группы в зависимости от времени назначения тоцилизумаба (≤ 7 ($n = 61$) или ≥ 8 ($n = 102$) дней от начала заболевания). **Результаты.** У пациентов, получивших тоцилизумаб в первые 7 дней, ниже необходимость в СРАР-терапии (поддержание постоянного положительного давления в дыхательных путях (*Continuous Positive Airway Pressure* – СРАР)) (отношение рисков (ОР) – 0,129 (0,039–0,430); $p = 0,001$) на 3-и сутки после терапии тоцилизумабом; выше вероятность снижения объема поражения легких по данным компьютерной томографии $> 25\%$ через 1 нед. после применения тоцилизумаба (ОР – 1,065 (1,036–1,093); $p = 0,001$); ниже вероятность насыщения гемоглобина кислородом $< 92\%$ на 3-й (ОР – 0,807 (0,750–0,869); $p = 0,001$) и 7-й (ОР – 0,825 (0,772–0,883); $p = 0,001$) дни после терапии тоцилизумабом. При необходимости в СРАР-терапии на 3-й день после введения тоцилизумаба каждый день задержки назначения препарата увеличивал риск неблагоприятного исхода в 18 раз (ОР – 18,24 (5,328–62,438); $p = 0,001$). Продолжительность госпитализации была значимо ниже в группе раннего назначения препарата, чем в группе позднего назначения (10 (8,5–15) дней vs 13,5 (10–18) дня соответственно; $p = 0,02$). Летальность в группах была одинаковой (5 (8,2%) vs 6 (5,9%) пациентов соответственно; $p = 0,748$). **Заключение.** У пациентов с COVID-19 при развитии системного воспаления и поражения легких назначение тоцилизумаба в первые 7 дней от начала заболевания по сравнению с более поздним назначением может предотвратить необходимость эскалации респираторной поддержки и ускорить выздоровление.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, пневмония, «цитокиновый шторм», тоцилизумаб.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

© Мержоева З.М. и соавт., 2023

Для цитирования: Мержоева З.М., Ярошецкий А.И., Савко С.А., Краснощекова А.П., Мандель И.А., Царева Н.А., Трушенко Н.В., Нуралиева Г.С., Авдеев С.Н. Влияние раннего назначения тоцилизумаба на прогрессирование дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 472–487. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-472-487

Impact of early tocilizumab administration on the progression of respiratory failure in COVID-19 patients

Zamira M. Merzhoeva^{1,2}, Andrey I. Yaroshetskiy¹, Sergey A. Savko¹, Anna P. Krasnoshchekova¹, Irina A. Mandel^{1,3} ✉, Natal'ya A. Tsareva^{1,2}, Natal'ya V. Trushenko^{1,2}, Galia S. Nuralieva^{1,2}, Sergey N. Avdeev^{1,2}

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119048, Russia

² Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

³ Federal State Budgetary Institution “Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia”: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

The optimal interval for initiating tocilizumab therapy in patients with COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) has not been determined. **The aim** of the study was to evaluate the effectiveness of prescribing tocilizumab depending on the duration of persistent hyperthermia $> 38^{\circ}\text{C}$ in patients with SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*) associated pneumonia who received tocilizumab according to the Interim Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation (version at the time of inclusion in the study). **Methods.** A retrospective cohort study was conducted in hospitalized patients ($n = 163$) with SARS-CoV-2-associated pneumonia from May 2020 to May 2021. Patients were retrospectively divided into 2 groups depending on the time of tocilizumab administration: ≤ 7 days ($n = 61$) or ≥ 8 days ($n = 102$) from the disease onset. **Results.** Patients who received tocilizumab in the first 7 days had the lower need for CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) therapy on day 3 after tocilizumab therapy (HR (*Hazard Ratio*) – 0.129 (0.039 – 0.430); $p = 0.001$), a higher probability of a decrease in the volume of lung lesions on computed tomography $> 25\%$ a week after the use of tocilizumab (HR – 1.065 (1.036 – 1.093); $p = 0.001$), the lower probability of hemoglobin oxygen saturation below 92% on day 3 (HR – 0.807 (0.750 – 0.869); $p = 0.001$), and day 7 (HR – 0.825 (0.772 – 0.883); $p = 0.001$) after tocilizumab therapy. If CPAP therapy was required on day 3 after administration of tocilizumab, each day of delay in prescribing the drug increased the risk of an adverse outcome 18-fold (HR – 18.24 (5.328 – 62.438); $p = 0.001$). The duration of hospitalization was significantly lower in the early group than in the late group (10 (8.5 – 15) vs 13.5 (10 – 18) days, respectively; $p = 0.02$). The mortality was similar (5 (8.2%) vs 6 (5.9%) patients, respectively; $p = 0.748$). **Conclusion.** The administration of tocilizumab in the first seven days from the onset of the disease in patients with COVID-19 who developed systemic inflammation and lung damage may prevent the need for escalation of respiratory support and accelerate recovery compared with the later tocilizumab administration.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, pneumonia, cytokine storm, tocilizumab.

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

Funding. The study had no sponsorship.

Ethical review. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University).

© Merzhoeva Z.M. et al., 2023

For citation: Merzhoeva Z.M., Yaroshetskiy A.I., Savko S.A., Krasnoshchekova A.P., Mandel I.A., Tsareva N.A., Trushenko N.V., Nuralieva G.S., Avdeev S.N. Impact of early tocilizumab administration on the progression of respiratory failure in COVID-19 patients. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 472–487 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-472-487

По состоянию на октябрь 2022 г. в России зарегистрированы 21 141 674 случая заболевания COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) и 387 887 случаев смерти от этого заболевания (в мире зарегистрированы 616 427 419 случаев заболевания COVID-19 и 6 528 557 случаев смерти) (по данным сайтов *stopkoronavirus.pf*, <https://covid19.who.int> на 06.10.22). Наиболее частым осложнением COVID-19 является вирусная пневмония, приводящая к развитию острого респираторного дистресс-синдрома и острой дыхательной недостаточности, которая является ведущей причиной смерти пациентов с тяжелыми формами COVID-19 [1].

Выделены группы риска по возникновению осложнений COVID-19. Тяжелое течение и осложнения при COVID-19 чаще наблюдаются у пожилых лиц с сопутствующими заболеваниями, включая хроническую обструктивную болезнь легких, сахарный диабет, артериальную гипертензию, другие сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [2]. При этом характерны дисрегуляция синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов, гиперактивный иммунный ответ, сопровождающийся чрезмерной стимуляцией лимфоцитов с последующим их истощением (лимфопения) и повышенной активацией макрофагов с высоким выбросом интерлейкина (IL)-6, вызывающим развитие «цитокинового шторма» и системного воспаления [3, 4].

Предполагаемая роль синдрома выброса цитокинов в патогенезе тяжелого поражения легких и других органов при COVID-19 послужила основанием для изучения эффективности различных антицитокиновых средств, в т. ч. ингибиторов IL-6 [5]. Тоцилизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору IL-6 из подкласса иммуноглобулинов (Ig

G1. Препарат избирательно связывается с рецептором IL-6 и ингибирует как растворимые, так и мембранные рецепторы IL-6 [6]. Профиль цитокинов, напоминающий течение гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза при ревматоидном артрите, зафиксирован в ходе развития инфекционного процесса при COVID-19. У пациентов отмечено повышение уровня IL-2, -6, -7, хемоаттрактанта моноцитов, макрофагов, воспалительного белка- α_1 и фактора некроза опухоли [7–9]. Первоначальные когортные исследования показали, что тоцилизумаб может улучшить клинические исходы у пациентов с COVID-19 [10], рандомизированные исследования не подтвердили положительный эффект тоцилизумаба [11]. Наиболее важными причинами, объясняющими противоречивые результаты исследований тоцилизумаба, являются различия в тяжести заболевания и времени начала терапии.

По данным мета-анализа 10 исследований ($n = 1\,358$), введение тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 ассоциировалось со снижением летальности по сравнению с контрольной группой больных, которым не вводили ингибитор IL-6 [12]. *M.G.Hernandez-Mora et al.* сообщили о более высокой эффективности тоцилизумаба у пациентов с менее выраженной дыхательной недостаточностью и меньшей потребностью в кислороде (инспираторная фракция кислорода $< 50\%$) [13]. *P.Sinha et al.* представили аналогичные результаты, используя пороговое значение инспираторной фракции кислорода 45 % [14].

Пациентам с COVID-19 тяжелого течения, особенно тем, которым требуется высокопоточная назальная оксигенация, неинвазивная (НВЛ) или инвазивная (ИВЛ) вентиляция легких, скорее всего, лечение тоцилизумабом будет эффективно. Однако по мнению экспертов, пациенты с нетяжелым течением COVID-19, но

с дисфункцией органов и пациенты с сопутствующими бактериальными или грибковыми инфекциями с меньшей вероятностью получают пользу от тоцилизумаба и аналогов, их использование может быть опасно [15].

По результатам самого крупного мультицентрового рандомизированного исследования RECOVERY ($n = 4\,116$), пациенты, получавшие тоцилизумаб, с большей вероятностью выписывались из стационара в течение 28 дней (57 % vs 50 %; отношение шансов (ОШ) – 1,22 (1,12–1,33); $p < 0,0001$). Среди тех, кто не нуждался в ИВЛ, пациенты, получавшие тоцилизумаб, с меньшей вероятностью достигали комбинированной конечной точки (ИВЛ или смерть) [16].

Результаты терапии у пациентов с COVID-19 могут зависеть от сроков введения противовоспалительных препаратов [17]. Маркером для определения оптимального времени начала лечения предлагается время до клинического ухудшения [15], точные критерии которого до сих пор и не определены.

Целью исследования явилась оценка эффективности назначения тоцилизумаба в зависимости от продолжительности стойкой гипертермии $> 38^\circ\text{C}$ у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*), получающих терапию тоцилизумабом согласно положениям Временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) (версия на момент включения в исследование).

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование с участием госпитализированных пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией ($n = 163$ (91 мужчина); возраст – 57 (48–66) лет; индекс массы тела – 28,1 (25,4–32) кг / м²), последовательно поступавших в отделение пульмонологии, перепрофилированное для специального лечения COVID-19, с мая 2020 г. по май 2021 г. Пациенты поступили в стационар на 3–16-е сутки от начала заболевания на фоне резкого ухудшения состояния.

Оценку тяжести новой коронавирусной инфекции и лечение проводили в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия на момент включения в исследование) [18].

Критериями включения являлись рентгенологические данные, совместимые с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией, в сочетании с ≥ 2 признаками:

- снижение сатурации кислородом периферической крови (SpO_2) ≤ 92 %;
- уровень С-реактивного белка (СРБ) > 60 мг / л или повышение его в 3 раза на 8–14-й дни заболевания;
- лихорадка $> 38^\circ\text{C}$ в течение 5 дней;
- число лейкоцитов $< 3,0 \times 10^9$ / л;
- абсолютное число лимфоцитов $< 1 \times 10^9$ / л;
- уровень ферритина крови > 500 нг / мл;
- уровень IL-6 > 40 пк / мл.

Критерии исключения:

- необходимость немедленной эндотрахеальной интубации;
- нестабильная гемодинамика (необходимость введения катехоламинов и / или опасные для жизни нарушения ритма).

В зависимости от времени назначения тоцилизумаба от начала заболевания пациенты были распределены на 2 группы:

- 1-я – ≤ 7 дней;
- 2-я – ≥ 8 дней.

Все пациенты получили тоцилизумаб внутривенно, большинство ($n = 151$) – в дозе 4 мг / кг, остальные – 8 мг / кг, на фоне применения стандартной терапии (низкомолекулярный гепарин в профилактической дозе, дексаметазон 8–16 мг в сутки).

Эффективность терапии тоцилизумабом оценивалась по летальности, длительности госпитализации, потребности в оксигенотерапии и респираторной поддержке на 7-е сутки от введения препарата.

У включенных в исследование пациентов регистрировали демографические данные, наличие сопутствующей патологии. Клинические данные и результаты лабораторных (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма) и инструментальных исследований оценивали на 3-й и 7-й дни, также анализировали исходы (летальность, продолжительность пребывания в стационаре, потребность в терапии в режиме НВЛ с поддержанием постоянного положительного давления в дыхательных путях (*Continuous Positive Airway Pressure* – CPAP).

Динамику состояния оценивали по уровню респираторной поддержки (низкопоточная кислородотерапия, CPAP или ИВЛ), шкале раннего реагирования (*National Early Warning Score* – NEWS2); лабораторным маркерам воспаления (СРБ, IL-6, ферритин, лимфопения, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), D-димер), насыщению гемоглобина кислородом по пульсоксиметру, проценту поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ).

Низкопоточную оксигенотерапию начинали при снижении SpO_2 при дыхании атмосферным воздухом < 92 % до целевого значения SpO_2 92–95 %. При проведении низкопоточной оксигенотерапии использовали назальные канюли с потоком кислорода до 8 л / мин, либо нереверсивную маску с мешком-резервуаром при потоке кислорода 8–15 л / мин. Показания к НВЛ соответствовали Временным методическим рекомендациям Минздрава России (версии на момент включения в исследование). НВЛ проводили при помощи аппаратов *Prisma 20C* (Lowenstein, Германия), *Prisma Vent 40* (Lowenstein, Германия), *RESmart GII Y30T* (BMC, Китай) в режиме CPAP через лицевую вентилируемую маску при уровне CPAP 8–10 мбар.

Клинический анализ крови выполняли при помощи автоматического гематологического анализатора RUBY (*Abbott Laboratories*, США). Определение концентрации креатинина плазмы, общего билирубина, альбумина, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, СРБ выполняли при помощи биохимического анализатора *Architect 8000* (*Abbott Laboratories*, США).

Диагностику системы гемостаза, включая показатели D-димера, проводили при помощи автоматического коагулометрического анализатора ACLTOP 300 (CTS, США), регистрировали следующие параметры:

- данные электрокардиографии;
- частоту сердечных сокращений;
- частоту дыхательных движений;
- артериальное давление;
- SpO₂.

Всем пациентам проводили дуплексное исследование вен нижних конечностей и стандартное трансторакальное эхокардиографическое исследование ультразвуковым аппаратом *Vivid 7 pro* (General Electric, США). КТ проводили на оборудовании *Aquilion 64* (Toshiba, Япония).

Статистический анализ выполняли с помощью программы SPSS (версия 23, IBM, США) и с применением программной среды *Jupyter Notebook* на языке *Python* версии 3.9. Базисом для реализации алгоритма стали библиотеки с открытым исходным кодом — *Pandas*, *NumPy*, *Lifelines*, *Matplotlib*. Данные представлены в виде абсолютных значений (частота, %), среднего ($\pm$ стандартное отклонение) либо медианы (25–75-й процентиля) в зависимости от типа и распределения данных. Анализ различий между группами после проверки нормальности распределения (тест Колмогорова–Смирнова) проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни, критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Анализ внутригрупповых различий данных в динамике проводили с использованием критерия Уилкоксона. Для оценки прогностической значимости бинарного исхода использовался ROC-анализ.

В ходе анализа данных использован непараметрический метод Каплана–Майера и оценка кумулятивного риска $H(t)$ (*cumulative hazard rate*) по методу Нельсона–Аалена для факторов, ассоциированных с развитием неблагоприятного исхода (смерть, необходимость инвазивной респираторной поддержки) при наличии цензурированных данных в выборке. Также были рассчитаны 95%-ные доверительные интервалы. Статистически значимым считали различие при $p < 0,05$.

Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Результаты

В исследование были включены 163 пациента (91 мужчина) в возрасте 57 (48–66) лет (индекс массы тела — 28,1 (25,4–32) кг / м²), поступившие в стационар на 3–16-е сутки от начала заболевания на фоне резкого ухудшения состояния. У 65,5 % пациентов отмечено поражение легких 25–50 % по данным компьютерной томографии. У 93 % подтверждены данные о наличии SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. Многие больные имели сопутствующие заболевания — ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, сахарный диабет и т. д. Основные демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Клинические показатели состояния пациентов в зависимости от времени назначения тоцилизумаба представлены в табл. 2. Летальность в группах раннего и позднего назначения тоцилизумаба была одинаковой, а продолжительность госпитализации была значительно ниже в группе раннего назначения препарата (10,0 койко-дней vs 13,5 койко-дней) (см. табл. 2).

Лабораторные показатели у пациентов в зависимости от времени назначения тоцилизумаба представлены в табл. 3. На 3-й день терапии у пациентов обеих групп нормализовалась температура тела, уровень СРБ значительно снизился, а уровень тромбоцитов увеличился; уровень лейкоцитов возрос, однако не превышал референсных значений; к 7-му дню нормализовался уровень лимфоцитов (рис. 1). При поступлении в стационар уровень ЛДГ в группе позднего назначения препарата был значительно выше, на 3-й день различий между группами уже не было отмечено, но длительно сохранялся уровень, в 2 раза превышающий норму.

Таблица 1
Основные демографические характеристики пациентов с COVID-19 ($n = 163$)

Table 1
The demographic characteristics of patients with COVID-19 ($n = 163$)

Характеристика	Показатель	Назначение тоцилизумаба по группам, дни		p между группами
		≤ 7 ($n = 61$)	≥ 8 ($n = 102$)	
Возраст, годы	57 (48–66)	57 (47–68)	58 (48–66)	0,844
Индекс массы тела, кг / м ²	28,1 (25,4–32)	29,8 (26,1–32,4)	27,8 (25–31,6)	0,190
Мужчины, n (%)	91 (55,8)	34 (55,7)	57 (55,9)	0,986
Степень поражения легких по данным КТ, %	35 (24–47)	32 (22–43)	35,5 (25–48,5)	0,075
• I	37 (22,7)	17 (27,9)	20 (19,6)	
• II	93 (57)	33 (54)	60 (58,8)	
• III	29 (17,8)	9 (14,8)	20 (19,6)	
• IV	4 (2,5)	2 (3,3)	2 (2)	

Начало. Окончание табл. 1 см. на стр. 476

Окончание табл. 1. Начало см. на стр. 475

Сопутствующие заболевания, n (%):				
• ИБС	68 (41,7)	28 (46)	40 (39)	0,402
• АГ	94 (57,7)	36 (59)	58 (56,9)	0,788
• ХБП	17 (10,4)	3 (4,9)	14 (13,7)	0,111
• сахарный диабет	31 (19)	14 (23)	17 (16,7)	0,323
• заболевания легких	14 (8,6)	4 (6,6)	10 (9,8)	0,573
• тромбоз коронарной / сонной артерий в анамнезе	11 (6,7)	6 (9,8)	5 (4,9)	0,333
• онкологические заболевания	9 (5,5)	1 (1,6)	8 (7,8)	0,177
• заболевания ЖКТ	15 (9,2)	7 (11,5)	8 (7,8)	0,577

Примечание: КТ – компьютерная томография; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; ХБП – хроническая болезнь почек; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й перцентили); p между группами рассчитано методом Манна–Уитни или χ^2 и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных.

Note: data are presented as absolute values (percentages), median (25 – 75th percentile). The p -value between groups was calculated by the Mann – Whitney method or χ^2 and Fisher's exact test, depending on the type of data.

Таблица 2
Клинические показатели пациентов в зависимости от времени назначения тоцилизумаба (n = 163)

Table 2
Clinical characteristics of patients depending on the time of tocilizumab administration (n = 163)

Показатель	Значение	Назначение тоцилизумаба по группам, дни				
		≤ 7 (n = 61)	p	≥ 8 (n = 102)	p	p между группами
Число дней от начала заболевания до госпитализации	8 (6,25–11)	6 (5–7)		10 (9–11)		0,001
Число дней от начала госпитализации до введения тоцилизумаба	1 (1–2)	1 (1–2)		1 (1–2)		1,000
Длительность госпитализации, дни	12 (9–17)	10 (8,5–15)		13,5 (10–18)		0,020
Оценка по NEWS2, баллы:						
• при поступлении	6 (4–7)	6 (4,5–7)		6 (4–7)		0,429
• перед введением тоцилизумаба	7 (6–8)	6 (5,5–8)	0,005*	7 (6–8)	0,005*	0,154
• 3-й день	6 (3–7)	6 (3–7)	0,001*	6 (3–7)	0,001*	0,380
• 7-й день	2 (0–6)	2 (0–6)	0,001*	2,5 (0–6)	0,001*	0,530
ЧСС в минуту:						
• при поступлении	82 (78–90)	84 (80–90)		81 (78–90)		0,460
• 3-й день	78 (72–84)	79 (74–85)	0,008*	78 (72–82)	0,001*	0,364
• 7-й день	75 (68–80)	74 (65–80)	0,008*	75 (70–79)	0,001*	0,968
ЧДД в минуту:						
• при поступлении	23 (22–24)	23 (22–24)		23 (22–24)		0,813
• 3-й день	22 (20–23)	22 (20–23)	0,001*	22 (20–24)	0,001*	0,436
• 7-й день	21 (18–22)	20 (18–22)	0,001*	21 (19–22)	0,001*	0,380
Температура тела, °C:						
• при поступлении	37,7 (37–38,5)	37,6 (37–38,5)		37,7 (36,8–38,4)		0,454
• 3-й, 7-й дни	36,6 (36,6–36,6)	36,6 (36,6–36,6)		36,6 (36,6–36,6)		0,721
СРАР, л (%):						
• при поступлении	5 (3)	1 (1,6)		4 (3,9)		0,651
• 3-й день	16 (9,8)	7 (11,5)		9 (8,8)		0,596
• 7-й день	19 (11,7)	6 (9,8)		13 (12,7)		0,623

Начало. Окончание табл. 2 см. на стр. 477

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 476

SpO ₂ на воздухе, %:						
• при поступлении	92 (90–93)	92 (90–94)		91 (90–93)		0,083
• 3-й день	92 (88–94)	93 (88–94)	0,447*	92 (88–94)	0,580	0,605
• 7-й день	95 (92–96)	95 (92–96)	0,004*	94 (92–96)	0,001*	0,657
Поток кислорода, л / мин:						
• 3-й день (n = 152)	4 (2–7)	4 (2–7)		4 (3–7)		0,668
• 7-й день (n = 150)	0 (0–5)	0 (0–5)		0 (0–4)		0,770
Поражение легких по данным КТ на 7-й день, %	30 (22–45)	32 (22–41)	0,503*	30 (22–45)	0,002*	0,701
Δ КТ (1–7-й дни), %	–5 (–13–4)	–4 (–11–9,5)		–7,5 (–13–2,3)		0,083
Летальность, л (%)	11 (6,7)	5 (8,2)		6 (5,9)		0,748

Примечание: NEWS2 (National Early Warning Score 2) – шкала раннего реагирования; КТ – компьютерная томография; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; СРАР (Continuous Positive Airway Pressure) – режим неинвазивной вентиляции легких с поддержанием постоянного положительного давления в дыхательных путях; SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру; данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й процентиля); p между группами рассчитано методом Манна–Уитни или χ^2 и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных; * – p рассчитано методом Уилкоксона в динамике от предыдущего значения.

Note: Data are presented as absolute values (percentages), median (25 – 75th percentiles). The p-value between groups was calculated by Mann – Whitney or χ^2 and Fisher's exact test, depending on the type of data; *, p calculated by the Wilcoxon method as compared to the previous value.

Таблица 3
Лабораторные показатели пациентов в зависимости от времени назначения тоцилизумаба (n = 163)

Table 3
Laboratory characteristics of patients depending on the time of tocilizumab administration (n = 163)

Показатель	Значение	Назначение тоцилизумаба по группам, дни				p между группами
		≤ 7 (n = 61)	p	≥ 8 (n = 102)	p	
Лейкоциты, 10 ⁹ / л:						
• при поступлении	5,7 (4,2–8,7)	5 (3,9–7,1)		6,3 (4,3–8,9)		0,021
• 3-й день	8,6 (5,7–11)	7,62 (5–9,6)	0,004*	9 (6–12)	0,001*	0,026
• 7-й день	10 (7,8–12,8)	10 (7,2–11,6)	0,001*	10,2 (8,1–13,5)	0,001*	0,130
Лимфоциты, 10 ⁹ / л						
• при поступлении	0,9 (0,6–1,2)	1 (0,6–1,2)		0,88 (0,6–1,2)		0,659
• 3-й день	1 (0,7–1,5)	1 (0,62–1,58)	0,388*	1 (0,7–1,4)	0,202*	0,683
• 7-й день	1,5 (1–2,24)	1,5 (0,9–2,1)	0,001*	1,5 (1,1–2,3)	0,001*	0,436
Тромбоциты, 10 ⁹ / л:						
• при поступлении	162 (137–206)	158 (123–197)		170 (142–217)		0,034
• 3-й день	224 (175–275)	212 (171–246)	0,001*	241 (183–289)	0,001*	0,041
• 7-й день	264 (185–326)	256 (172–292)	0,008*	270 (191–350)	0,022*	0,281
СРБ, мг / л:						
• при поступлении	61 (30–102)	61 (36–106)		61 (30–99)		0,537
• 3-й день	8 (4–20)	8 (5–25)	0,001*	7,7 (3,8–18)	0,001*	0,541
• 7-й день	2 (0,79–4)	2 (0,88–4,1)	0,001*	2 (0,72–3,4)	0,001*	0,855
D-димер, мкг / мл:						
• при поступлении	0,66 (0,26–1,15)	1 (0,9–1,12)		0,54 (0,17–1,05)		0,112
• 3-й день	1,07 (0,58–5,14)	0,65 (0,38–2,37)	0,317*	2,66 (0,79–2,89)	0,180*	0,200
• 7-й день	1,26 (0,5–1,5)	1,3 (0,5–1,5)	0,718*	1,26 (0,5–1,43)	0,317*	0,847
ЛДГ, ед. / л:						
• при поступлении	537 (435–646)	438 (390–561)		568 (476–665)		0,048
• 3-й день	584 (457–723)	567 (457–702)	0,170*	613 (457–742)	0,166*	0,478
• 7-й день	526 (429–707)	529 (442–607)	0,981*	520 (425–765)	0,041*	0,671

Начало. Окончание табл. 3 см. на стр. 478

Окончание табл. 3. Начало см. на стр. 477

IL-6, пг / мл:						
• при поступлении	38,8 (13,4–156)	183 (50–797)		36,5 (9,4–40)		0,073
• 3-й день	164 (15–254)	215 (19–285)	0,317*	118 (11–267)	0,655*	0,750
• 7-й день	237 (48–1566)	53 (22–5474)	0,317*	353 (99–2115)	1,000*	0,413
Ферритин, мкг / мл:						
• при поступлении	396 (309–776)	409 (346–589)		392 (295–919)		0,934
• 3-й день	482 (312–750)	475 (271–585)	0,374*	482 (316–850)	0,308*	0,607
• 7-й день	458 (308–767)	408 (253–598)	0,248*	569 (339–915)	0,243*	0,106

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; IL-6 – интерлейкин-6; данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля); значение p между группами рассчитано методом Манна-Уитни; * – p рассчитано методом Уилкоксона в динамике от предыдущего значения.

Note: Data are presented as median (25 – 75th percentile); the p -value between groups was calculated by the Mann – Whitney method; *, p calculated by the Wilcoxon method as compared to the previous value.

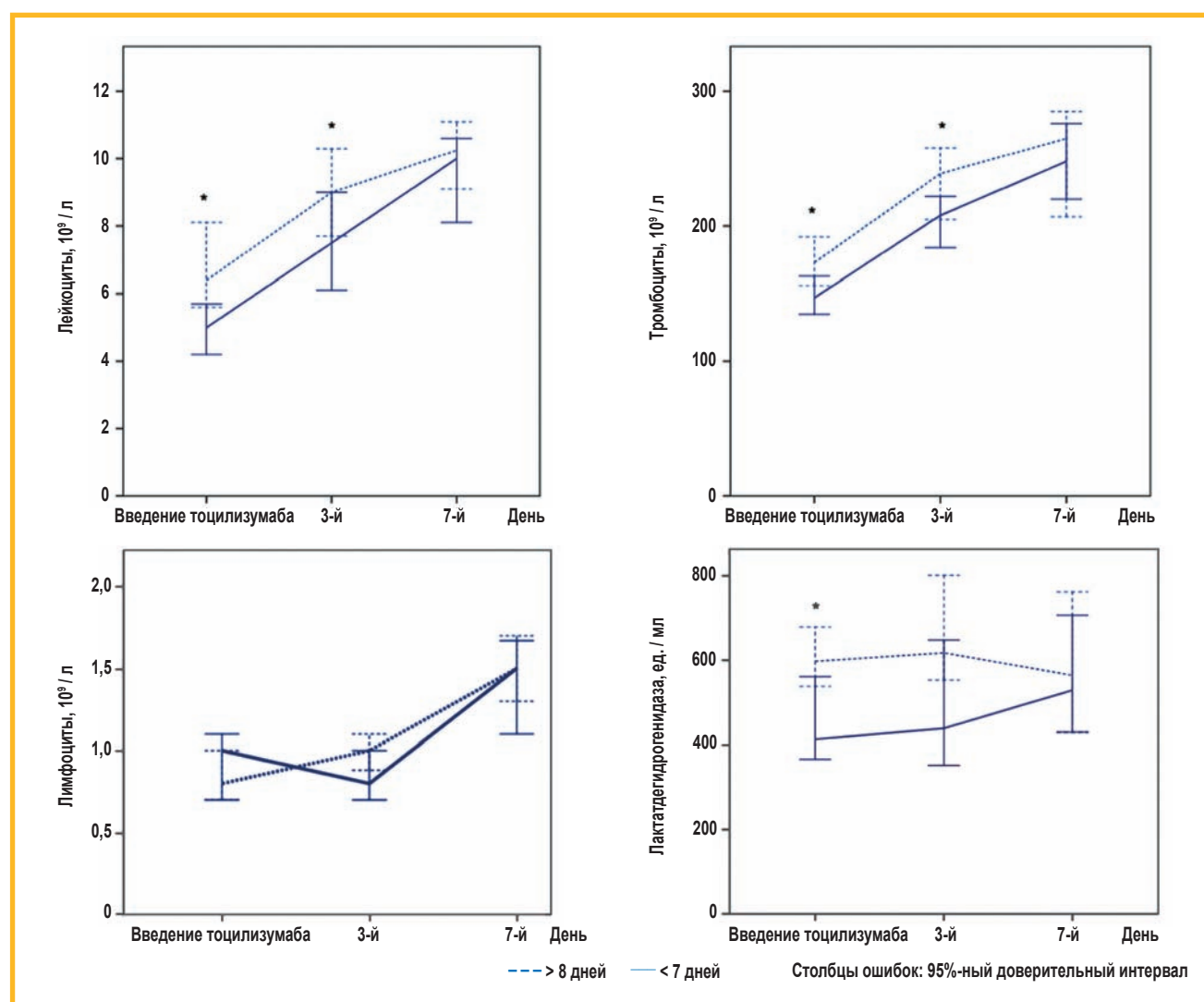


Рис. 1. Лабораторные показатели в зависимости от времени назначения тоцилизумаба в первые 7 дней лечения

Примечание: данные представлены в виде медианы и 95%-ного доверительного интервала; * – $p < 0.05$.

Figure 1. Laboratory parameters depending on the time of administration of tocilizumab in the first 7 days of treatment

Note: data are presented as median and 95% confidence interval; *, $p < 0.05$.

Основные характеристики пациентов в зависимости от исхода заболевания представлены в табл. 4.

Отмечено значимое улучшение состояния пациентов, получавших тоцилизумаб в первые 7 дней после начала заболевания (рис. 2):

- ниже вероятность необходимости СРАР-терапии через 3 дня после применения тоцилизумаба (отношение рисков (ОР) – 0,129 (0,039–0,430); $p = 0,001$) (см. рис. 2А);
- выше вероятность снижения объема поражения легких по КТ > 25 % через 1 нед. после применения

Таблица 4
Основные демографические и клинические характеристики пациентов с COVID-19
в зависимости от исхода заболевания (n = 163)

Table 4
The demographic and clinical characteristics of COVID-19 patients depending on the disease outcome (n = 163)

Показатель	Умерли (n = 11)	Выжили (n = 152)	p между группами
Возраст, годы	71 (63–74)	57 (46–65)	0,001
Индекс массы тела, кг / м ²	31,9 (27–40)	28 (25–31,6)	0,190
Лица мужского пола, n (%)	7 (63,6)	84 (55,3)	0,589
Поражение легких по данным КТ, %	62 (35–73)	34 (23–45)	0,001
Степень поражения легких по данным КТ:			
• I	0	37 (24,3)	0,001
• II	5 (45,5)	88 (57,9)	
• III	4 (36,4)	25 (16,4)	
• IV	2 (18,2)	2 (1,3)	
Сопутствующие заболевания, n (%):			
• ИБС	11 (100)	57 (37,5)	0,001
• АГ	11 (100)	83 (54,6)	0,003
• ХБП	3 (27,3)	14 (9,2)	0,058
• сахарный диабет	2 (18,2)	29 (19)	0,942
• заболевания легких	3 (27,3)	11 (7,2)	0,055
Оценка по NEWS2, баллы			
• при поступлении	7 (6–8)	6 (4–7)	0,011
• перед введением тоцилизумаба	8 (7–9)	7 (6–8)	0,011
• 3-й день	8 (7–8)	6 (3–7)	0,001
• 7-й день	8 (7,8–9,3)	2 (0–5)	0,001
ЧСС в минуту, 7-й день	88 (67–95)	74 (68–79)	0,021
ЧДД в минуту:			
• 3-й день	24 (23–26)	22 (20–23)	0,001
• 7-й день	26 (24–26)	20 (18–22)	0,001
CPAP, n (%)			
• 3-й день	7 (63,6)	9 (5,9)	0,001
• 7-й день	8 (72,7)	11 (7,2)	0,001
SpO ₂ на воздухе, %:			
• при поступлении	87 (85–91)	92 (90–93)	0,003
• 3-й день	80 (73–85)	93 (89–94)	0,001
• 7-й день	72,5 (65–77)	95 (92–96)	0,001
Поток кислорода на 3-й день, л / мин (n = 152)	12 (10–85)	4 (2–6)	0,001
Поражение легких по данным КТ на 7-й день, %	83 (74–87) p = 0,008*	30 (22–40) p = 0,001*	0,001
Δ КТ (1–7-й дни), %	31 (9–39)	–5,5 (–13–1)	0,001

Примечание: КТ – компьютерная томография; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; ХБП – хроническая болезнь почек; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; NEWS2 (National Early Warning Score 2) – шкала раннего реагирования; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) – режим неинвазивной вентиляции легких с поддержанием постоянного положительного давления в дыхательных путях; SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру; данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й перцентили); p между группами рассчитано методом Манна-Уитни или χ^2 и точно-го критерия Фишера, в зависимости от типа данных; * – p рассчитано методом Уилкоксона в динамике от предыдущего значения.

Note: data are presented as absolute values (percentages), median (25 – 75th percentiles). The p-value between groups was calculated by the Mann – Whitney method or χ^2 and Fisher's exact test, depending on the type of data; *, p calculated by the Wilcoxon method in dynamics as compared to the previous value.

тоцилизумаба (ОР – 1,065 (1,036–1,093); p = 0,001) (рис. 2B);

- ниже вероятность насыщения гемоглобина кислородом < 92 % на 3-й (ОР – 0,807 (0,750–0,869); p = 0,001) и 7-й (ОР – 0,825 (0,772–0,883); p = 0,001) дни (см. рис. 2C, D).

Общая летальность среди обследованных составила 6,7 % (11 пациентов). Кумулятивный риск неблагоприятного исхода (смерть, необходимость инвазивной респираторной поддержки) тем выше, чем позднее назначен тоцилизумаб. При необходимости в CPAP-терапии на 3-й день после введения тоцилизумаба каждый

Таблица 5
Лабораторные показатели пациентов в зависимости от исхода заболевания (n = 163)Table 5
Laboratory parameters of patients depending on the disease outcome (n = 163)

Показатель	Умерли, n = 11	p	Выжили, n = 152	p	p между группами
Лейкоциты, 10 ⁹ / л:					
• при поступлении	5,6 (4,2–11,6)		5,8 (4,2–8,6)		0,716
• 3-й день	8 (5,7–11,5)	0,119*	8,6 (5,9–11)	0,001*	0,889
• 7-й день	11,5 (6,6–30,2)	0,028*	10 (7,8–12,7)	0,001*	0,313
Лимфоциты, 10 ⁹ / л:					
• при поступлении	0,7 (0,4–1)		0,9 (0,6–1,3)		0,049
• 3-й день	0,6 (0,3–1,1)	0,374*	1 (0,7–1,5)	0,078*	0,022
• 7-й день	0,54 (0,25–1,35)	0,674*	1,5 (1,1–2,3)	0,001*	0,003
Тромбоциты, 10 ⁹ / л:					
• при поступлении	131 (118–205)		163 (139–207)		0,153
• 3-й день	180 (146–241)	0,248*	230 (179–285)	0,001*	0,048
• 7-й день	166 (87–215)	0,109*	268 (192–331)	0,001*	0,002
СРБ, мг / л:					
• при поступлении	58 (37–123)		61 (30–98)		0,731
• 3-й день	14,5 (7–55)	0,003*	7,9 (3,8–20)	0,001*	0,114
• 7-й день	5,5 (1,5–23)	0,069*	2 (0,78–3,4)	0,001*	0,023
D-димер, мг / мл:					
• при поступлении	0,54 (0,18–1)		0,66 (0,34–1,3)		0,641
• 3-й день	0,38 (0,30–2,37)	0,317*	1,34 (0,72–7,6)	0,180*	0,333
• 7-й день	1,5 (0,5–2,5)	0,317*	0,88 (0,5–1,4)	0,317*	0,745
ЛДГ, ед. / мл:					
• при поступлении	438 (390–561)		519 (429–644)		0,138
• 3-й день	1 122 (975–1 336)	0,655*	572 (457–689)	0,034*	0,001
• 7-й день	1 600 (1348–1 746)	0,180*	518 (426–625)	0,030*	0,001
IL-6, пг / мл:					
• при поступлении	993 (797–1185)		37,4 (12,4–76,2)		0,182
• 3-й день	167 (118–280)	0,317*	117 (9–323)	0,655*	0,852
• 7-й день	466 (53–5474)	0,655*	144 (33–2 858)	0,655*	0,381
Ферритин, мг / л:					
• при поступлении	553 (360–583)		389 (297–857)		0,745
• 3-й день	996 (362–1 050)	0,317*	482 (304–744)	0,296*	0,444
• 7-й день	573 (373–1 083)	0,317*	458 (291–767)	0,239*	0,459

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; IL – интерлейкин; данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля); p между группами рассчитано методом Манна–Уитни; * – p рассчитано методом Уилкоксона в динамике от предыдущего значения.

Note: data are presented as median (25 – 75th percentiles). The p-value between groups was calculated by the Mann – Whitney method; *, p calculated by the Wilcoxon method in dynamics as compared to the previous value.

день задержки назначения препарата увеличивал риск неблагоприятного исхода в 18 раз (ОР – 18,24 (5,328–62,438); p = 0,001), рис. 3.

Насыщение гемоглобина кислородом (на воздухе) выше 91 % на 7-й день после применения тоцилизумаба увеличивало выживаемость на 12 % с каждым 1 % сатурации (ОР – 0,88 (0,804–0,965); p = 0,006).

В группе позднего назначения тоцилизумаба длительность нахождения в стационаре была выше, чем при раннем назначении препарата (рис. 4). С каждым днем задержки терапии выживаемость снижалась (ОР – 1,09 (1,009–1,173); p = 0,029).

ROC-анализ не позволил использовать лабораторные маркеры воспаления (СРБ, ЛДГ, ферритин), а также лимфоциты, D-димер и возраст для выбо-

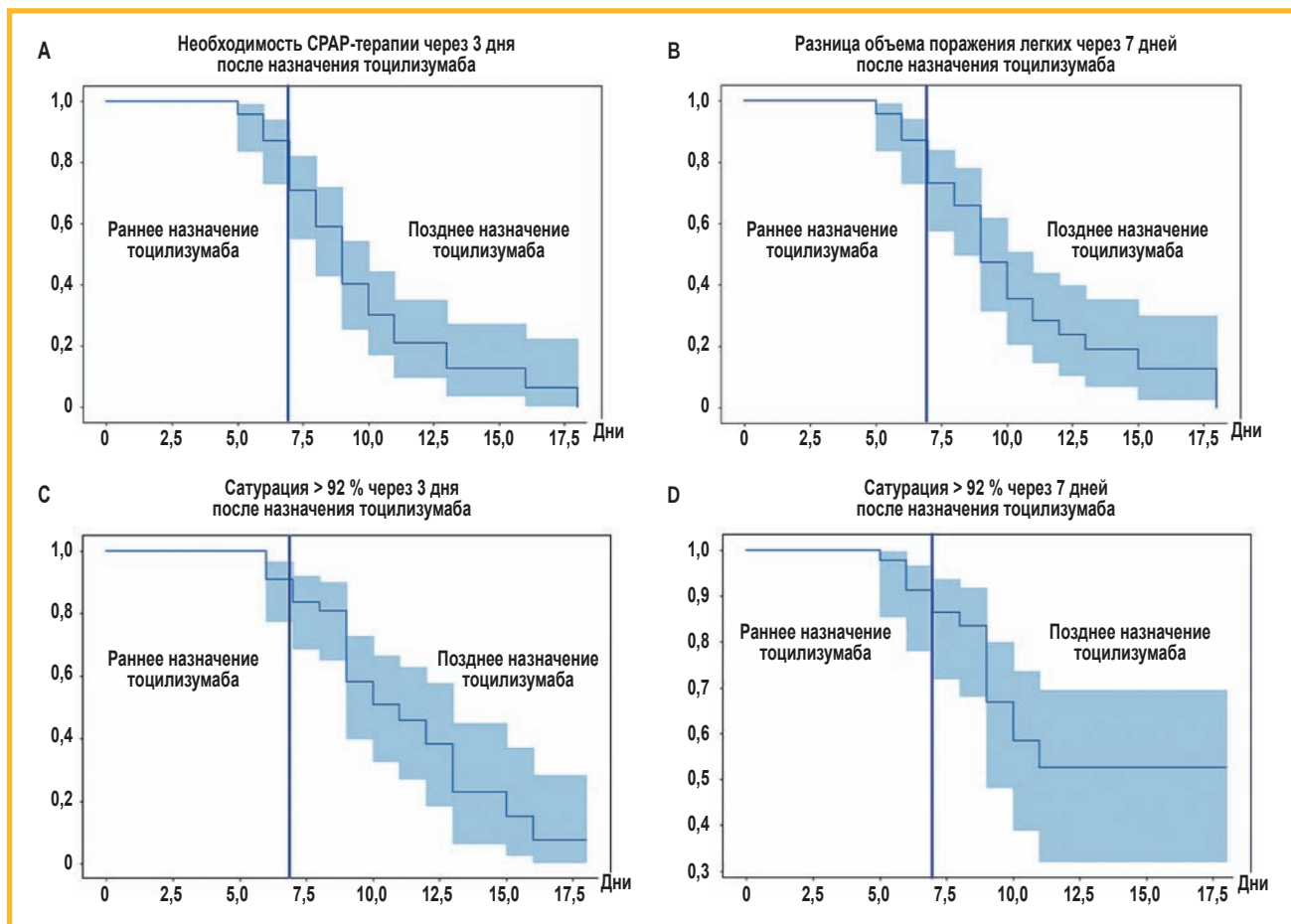


Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера в зависимости от сроков назначения тоцилизумаба: А — вероятность отсутствия необходимости в СРАР-терапии через 3 дня после применения тоцилизумаба; В — вероятность изменения компьютерно-томографической картины на $\geq 25\%$ через 1 нед. после применения тоцилизумаба; насыщение гемоглобина кислородом > 92 % на воздухе: С — на 3-й, Д — на 7-й день после применения тоцилизумаба

Примечание: СРАР (*continuous positive airway pressure*) — режим искусственной вентиляции легких при создании постоянного положительного давления; по оси Х — дни от начала заболевания, по оси Y — вероятность события; синей линией указана вероятность события, голубым — 95%-ный доверительный интервал.

Figure 2. Kaplan – Meier curves depending on the time of tocilizumab administration: A, the probability of no need for CPAP therapy 3 days after the use of tocilizumab; B, the probability of a change in the computed tomography findings by $\geq 25\%$ in a week after the use of tocilizumab; oxygen hemoglobin saturation more than 92% on ambient air: C — on the 3rd, D — on the 7th day after the application of tocilizumab

Note: on the X-axis — days from the onset of the disease, on the Y-axis — the probability of the event, the blue line indicates the probability of the event, the blue area indicates the 95% confidence interval.

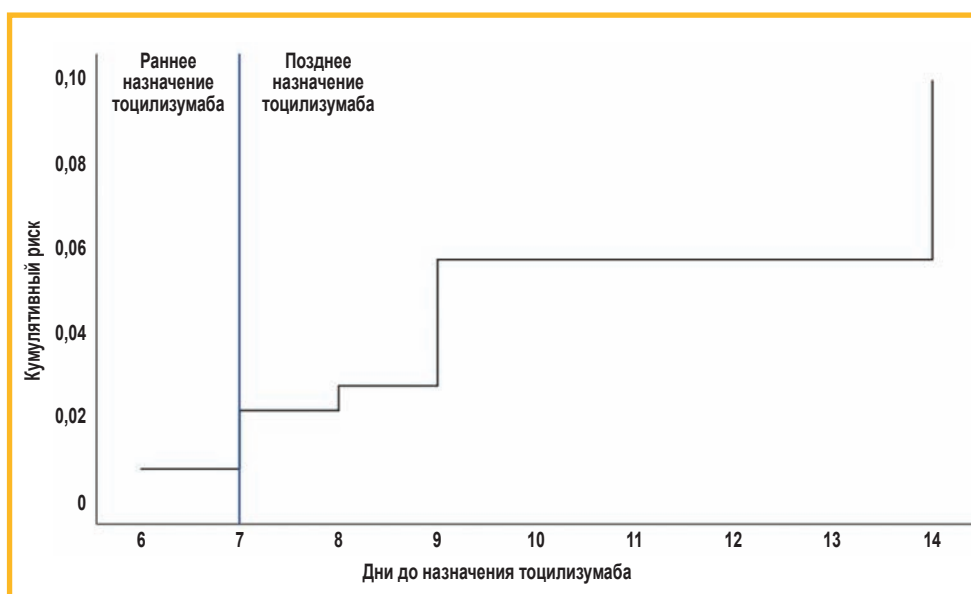


Рис. 3. Кумулятивный риск неблагоприятного исхода (смерть, необходимость инвазивной респираторной поддержки) тем ниже, чем позднее назначен тоцилизумаб при необходимости в СРАР-терапии на 3-й день после введения препарата

Примечание: СРАР (*Continuous Positive Airway Pressure*) — режим искусственной вентиляции легких при создании постоянного положительного давления

Figure 3. The later the administration of tocilizumab, the lower the cumulative hazard of unfavorable outcome (death, need for invasive respiratory support) if CPAP therapy is needed on day 3 after drug administration

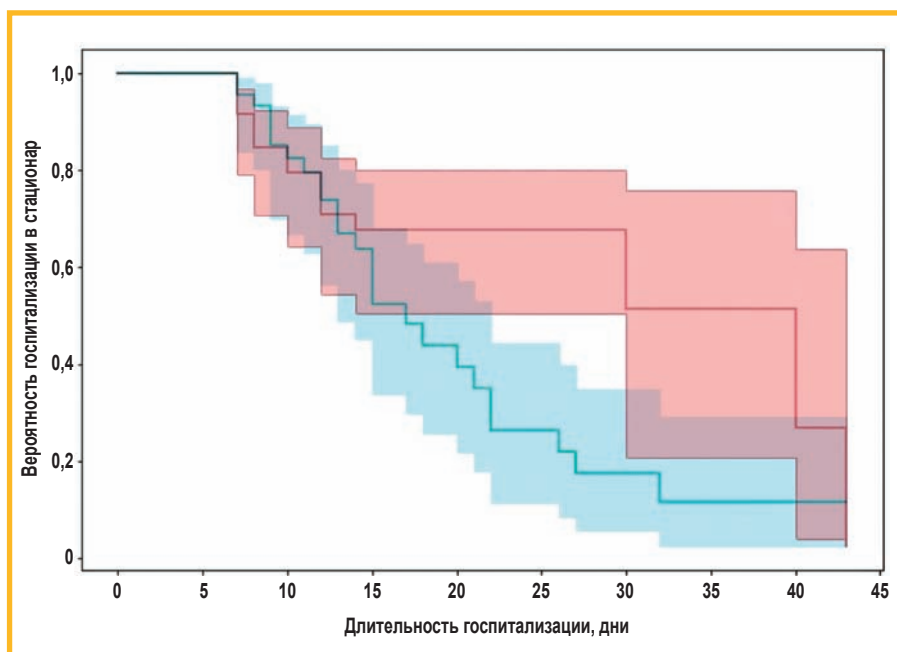


Рис. 4. Тест Нельсона—Аалена для определения длительности лечения при назначении тоцилизумаба ранее или позднее 7 дней от начала заболевания. Длительность нахождения в стационаре меньше при раннем назначении тоцилизумаба.

Примечание: красная линия — группа «позднего» назначения тоцилизумаба, зеленая линия — группа «раннего» назначения тоцилизумаба, голубым и розовым обозначены 95%-ные доверительные интервалы для каждой группы.

Figure 4. Nelson — Aalen test to determine the duration of treatment when prescribing tocilizumab less than or > 7 days from the onset of the disease. The duration of hospitalization was shorter with early administration of tocilizumab.

Note: the red line is the “late” tocilizumab group, the green line is the “early” tocilizumab group, blue and pink indicate 95% confidence intervals for each group.

ра точки отсечения начала терапии тоцилизумабом ($p > 0,05$ для всех).

Обсуждение

Проведено исследование с участием пациентов ($n = 163$), последовательно поступивших в отделение с SARS CoV-2-ассоциированной пневмонией. Все пациенты получили тоцилизумаб в дополнение к терапии, соответствующей Временным методическими рекомендациям Минздрава России. Основным результатом исследования явилось клинически значимое улучшение состояния пациентов, получивших тоцилизумаб в первые 7 дней от начала заболевания. В группе раннего назначения тоцилизумаба продолжительность госпитализации была значимо ниже, чем при позднем назначении препарата, а с каждым днем задержки терапии выживаемость снижалась. Так, каждый день задержки назначения препарата при необходимости СРАР-терапии на 3 день увеличивает риск неблагоприятного исхода в 18 раз.

Выявление пациентов, у которых тоцилизумаб будет эффективен, является ключевым вопросом противовоспалительного лечения COVID-19 [19], особенно учитывая побочные эффекты и осложнения при применении препарата. По данным одного из первых ретроспективных исследований *M.J.Fisher et al.* показано, что при применении тоцилизумаба у пациентов в критическом состоянии, нуждающихся в ИВЛ, не привело к снижению летальности [20]. По результатам других исследований отмечено, что эффективность тоцилизумаба может быть выше, если применять препарат в ранние сроки болезни. В исследовании STOP-COVID ($n = 3\,924$) снижение летальности при применении тоцилизумаба показано только среди пациентов, получивших лечение в течение первых 2 дней от поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии [21]. По данным обсервационных исследований показано, что

у пациентов с тяжелой формой COVID-19 при высокой потребности в кислороде терапия тоцилизумабом не улучшила клинические исходы [13, 14]. В дальнейшем по данным большинства рандомизированных клинических исследований и 1 крупного когортного исследования подтверждена эффективность антагонистов рецепторов IL-6 (в т. ч. тоцилизумаба) в снижении летальности и улучшении исходов [16, 21, 22].

Причиной развития быстро прогрессирующего поражения легких при COVID-19 считается гипериммунный воспалительный ответ, сопровождающийся выбросом различных цитокинов [23]. Унифицированные критерии его диагностики до сих пор отсутствуют. На практике синдром выброса цитокинов предполагается у пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией при поражении > 50 % легочной ткани, сопровождающейся снижением $SpO_2 \leq 92\%$, стойкой лихорадкой и повышением содержания лабораторных маркеров воспаления, таких как СРБ ($\geq 100\text{--}400\text{ мг/л}$), ферритина, фибриногена, IL-6, а также D-димера. По результатам мультицентрового рандомизированного клинического исследования CORIMUNO влияния на 28-дневную летальность не выявлено, однако обнаружено значимое снижение частоты комбинированной конечной точки (летальность, применение респираторной поддержки) в первые 14 дней после введения тоцилизумаба [24]. По данным последующего мета-анализа ($n = 10\,930$) установлено снижение 28-дневной летальности при применении тоцилизумаба по сравнению с таковой при обычном лечении [25].

При анализе лабораторных показателей и клинических проявлений у пациентов с COVID-19 ($n > 500$) *R.Caricchio et al.* предложены следующие критерии, отражающие:

- воспаление;
- гибель клеток и повреждение ткани;
- преренальные электролитные нарушения [26].

Данные пациентов на момент включения в исследование совпадают с предложенными *R. Caricchio et al.* критериями (клинические признаки, КТ-картина, повышение уровней ферритина, СРБ, D-димера, ЛДГ и лимфопения).

Согласно полученным данным, уменьшению сроков госпитализации способствовало раннее назначение тоцилизумаба (в первые 7 дней от манифестации заболевания). Уже на 3-й день от начала лечения уровни маркеров воспаления значимо снижались. Однако у умерших пациентов уровни некоторых маркеров воспаления и степень лимфопении были выше исходно, а также на 3-и и 7-е сутки от применения тоцилизумаба. Тем не менее по результатам ROC-анализа ни один маркер не может быть критерием выбора для назначения терапии. По результатам крупного рандомизированного исследования RECOVERY показано, что тоцилизумаб является эффективным средством лечения госпитализированных пациентов с COVID-19 с гипоксемией и признаками воспаления (СРБ ≥ 75 мг / л). При лечении тоцилизумабом отмечено улучшение выживаемости и шансов на выписку из стационара в течение 28 дней, а также уменьшение вероятности прогрессирования заболевания. Эти преимущества были аналогичными у всех обследованных пациентов, в т. ч. получавших инвазивную и неинвазивную респираторную поддержку или только низкопоточную оксигенотерапию. Аналогичные данные получены *A. Durán-Méndez et al.* Так, при назначении тоцилизумаба отмечено значительное снижение потребности в респираторной поддержке и уровня маркеров воспаления (СРБ и нейтрофилов) у всех пациентов, хотя летальность снизилась только у лиц с тяжелым течением заболевания, но не средней тяжести, когда препарат вводили на ранней воспалительной стадии до 15 дней от начала заболевания [27].

По результатам мета-анализа 64 исследований (из которых 10 — рандомизированные) ($n = 20\,616$) при сравнении применения тоцилизумаба со стандартной терапией показано снижение летальности при применении тоцилизумаба в сочетании с глюкокортикостероидами у пациентов с COVID-19, повреждением легких и системным гипервоспалительным синдромом, при этом более выраженный эффект отмечен в первые 10 дней от начала заболевания [28].

Противоположные данные получены *D. R. Moreno et al.* по данным обсервационного ретроспективного исследования оптимального времени введения тоцилизумаба у госпитализированных пациентов ($n = 112$) с COVID-19. Лечение проводилось до или после 10 дней от появления симптомов у 47 и 65 пациентов соответственно. При этом 90-дневная летальность была выше в группе раннего назначения препарата (18,6 % vs 5,0 %; $p = 0,048$), хотя значимых различий 30-дневной летальности не показано, длительность госпитализации была ниже в группе раннего назначения препарата [29]. Также среди зарегистрированных параметров воспаления (ЛДГ, СРБ, D-димер и общее число лимфоцитов) уровень СРБ в сыворотке крови на момент введения тоцилизумаба

был значительно выше в 1-й группе по сравнению со 2-й (208,7 (118,0–270,0) мг / дл vs 153,0 (61,2–238,1) мг / дл; $p = 0,035$) [29].

Учитывая ключевую роль СРБ — суррогатного маркера биологической активности ИЛ-6 — в фармакодинамике блокаторов ИЛ-6, значительная разница показателей летальности между группами предположительно связана с различными исходными уровнями СРБ в сыворотке крови. Более высокая летальность среди пациентов с повышенным уровнем СРБ может подчеркивать важность назначения тоцилизумаба до прогрессирования заболевания [30].

По данным исследования *S. Moiseev et al.*, основанном на ретроспективном сравнении эффектов раннего и позднего назначения тоцилизумаба у госпитализированных пациентов с COVID-19 ($n = 328$), также не выявлено различий влияния времени терапии на прогноз заболевания [31]. Кроме того, более раннее введение тоцилизумаба ассоциировано с более высокой потребностью в ИВЛ (ОШ — 2,507; $p = 0,016$). Однако необходимо отметить, что при проведении данного исследования использовался другой подход определения времени введения препарата, при котором «ранним» считалось назначение тоцилизумаба у пациентов на фоне кислородотерапии и НВЛ, а «поздним» — при проведении инвазивной ИВЛ.

По данным пилотного исследования *Д. Фоминой и соавт.* продемонстрирована эффективность и безопасность применения тоцилизумаба у пациентов разных возрастных групп с COVID-ассоциированным повреждением легочной ткани и признаками «цитокинового шторма». При этом у лиц до 50 лет после терапии тоцилизумабом удалось добиться большей клинической эффективности по сравнению с более старшими пациентами. По степени тяжести состояния и лабораторным критериям самая низкая клиническая эффективность терапии тоцилизумабом отмечена у пациентов старше 70 лет [32]. Авторами настоящего исследования получены аналогичные данные — пациенты старше 60 лет были более коморбидными, склонными к быстрому прогрессированию заболевания, у них отмечена значимо более высокая летальность и длительность госпитализации. Оценка по шкале *National Early Warning Score (NEWS2)* до и после применения тоцилизумаба значимо снизилась по сравнению с исходными показателями. Аналогичные данные получены по результатам других исследований [32–35].

Несмотря на потенциальные преимущества тоцилизумаба у критических больных COVID-19, важно взвесить риск возможных нежелательных явлений, связанных с лекарством. Пациенты, получавшие тоцилизумаб, могут иметь более высокую заболеваемость вторичной бактериальной инфекцией [21].

Ограничение исследования. Исследование обсервационное, ретроспективного характера, размер выборки относительно небольшой, короткий период наблюдения, отсутствие контрольной группы (плацебо) во время лечения по этическим соображениям.

Заключение

Таким образом, у пациентов с COVID-19 при развитии системного воспаления и поражения легких при назначении тоцилизумаба в первые 7 дней от начала заболевания по сравнению с более поздним назначением терапии возможно предотвратить необходимость эскалации респираторной поддержки и ускорить выздоровление.

Необходимы дополнительные исследования для определения критериев отбора пациентов группы риска быстрого прогрессирования заболевания и отдаленных исходов терапии.

Литература

- Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мержоева З.М. и др. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 15–163. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163.
- Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- Зарянова Е.А., Осипова Г.Л., Осипова В.В. Респираторные вирусные инфекции, SARS-CoV-2 и хроническая обструктивная болезнь легких. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 616–625. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-616-625.
- Клыпа Т.В., Бычинин М.В., Мандель И.А. и др. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения. *Клиническая практика*. 2020; 11 (2): 6–20. DOI: 10.17816/clinpract34182.
- De Stefano L., Bobbio-Pallavicini F., Manzo A. et al. A “window of therapeutic opportunity” for anti-cytokine therapy in patients with coronavirus disease 2019. *Front. Immunol.* 2020; 11: 572635. DOI: 10.3389/fimmu.2020.572635.
- Murthy H., Iqbal M., Chavez J.C., Kharfan-Dabaja M.A. Cytokine release syndrome: current perspectives. *Immunotargets Ther.* 2019; 8: 43–52. DOI: 10.2147/ITT.S202015.
- Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (5): 846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.9.
- Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Lopez-Guillermo A. et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014; 383 (9927): 1503–1516. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
- Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E.J. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. *Front. Immunol.* 2019; 10: 55. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00055.
- Luo P., Liu Y., Qiu L. et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 814–818. DOI: 10.1002/jmv.25801.
- Stone J.H., Frigault M.J., Serling-Boyd N.J. et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (24): 2333–2344. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836.
- Malgie J., Schoones J.W., Pijls B.G. Decreased mortality in COVID-19 patients treated with Tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 72 (11): e742–749. DOI: 10.1093/cid/ciaa1445.
- Hernández-Mora M.G., Cabello Úbeda A., Prieto-Pérez L. et al. Compassionate use of tocilizumab in severe SARS-CoV2 pneumonia. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 102: 303–309. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.045.
- Sinha P., Mostaghim A., Bielick C.G. et al. Early administration of interleukin-6 inhibitors for patients with severe COVID-19 disease is associated with decreased intubation, reduced mortality, and increased discharge. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 99: 28–33. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.07.023.
- Angriman F., Ferreyro B.L., Burry L. et al. Interleukin-6 receptor blockade in patients with COVID-19: placing clinical trials into context. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (6): 655–664. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00139-9.
- RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021; 397 (10285): 1637–1645. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
- Winthrop K.L., Mariette X. To immunosuppress: whom, when and how? That is the question with COVID-19. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (9): 1129–1131. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218694.
- Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID 19). Версия 14 (27.12.2021). Доступно на: https://xn--80aesfpebagmblc0a.xn--p1ai/ai/doc/1213/attach/vmr_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf
- Klopfenstein T., Conrozier T., Kadiane-Oussou N.J. et al. Is there still a place for tocilizumab in Coronavirus disease 2019? *Open Forum Infect. Dis.* 2021; 8 (2): ofab013. DOI: 10.1093/ofid/ofab013.
- Fisher M.J., Raymundo L.A.M., Monteforte M. et al. Tocilizumab in the treatment of critical COVID-19 pneumonia: A retrospective cohort study of mechanically ventilated patients. *Int. J. Inf. Dis.* 2021; 103: 536–539. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.12.021.
- Gupta S., Wang W., Hayek S.S. et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern. Med.* 2021; 181: 41–51. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6252.
- REMAP-CAP Investigators; Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F. et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (16): 1491–1502. DOI: 10.1056/nejmoa2100433.
- 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.
- Mariette X., Hermine O., Tharaux P.L. et al. Effectiveness of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19: a follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.* 2021; 181 (9): 1241–1243. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.2209.
- WHO rapid evidence appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) working group; Shankar-Hari M., Vale C.L., Godolphin P.J. et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2021; 326 (6): 499–518. DOI: 10.1001/jama.2021.11330.
- Caricchio R., Gallucci M., Dass C. et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (1): 88–95. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218323.
- Durán-Méndez A., Aguilar-Arroyo A.D., Vivanco-Gómez E. et al. Tocilizumab reduces COVID-19 mortality and pathology in a dose and timing-dependent fashion: a multi-centric study. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 19728. DOI: 10.1038/s41598-021-99291-z.
- Rubio-Rivas M., Forero C.G., Mora-Luján J.M. et al. Beneficial and harmful outcomes of tocilizumab in severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2021; 41 (11): 884–906. DOI: 10.1002/phar.2627.
- Moreno Diaz R., Amor García M.A., Teigell Muñoz F.J. et al. Does timing matter on tocilizumab administration? Clinical, analytical and radiological outcomes in COVID-19. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2022; 29 (6): 340–345. DOI: 10.1136/ejhp-2020-002669.
- Khiali S., Entezari-Maleki T. Tocilizumab in COVID-19 management: addressing time of starting treatment. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2023; 30 (2): e9. DOI: 10.1136/ejhp-2021-003149.
- Moiseev S., Avdeev S., Tao E. et al. Neither earlier nor late tocilizumab improved outcomes in the intensive care unit patients with COVID-19 in a retrospective cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (1): e3. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219265.
- Фомина Д.С., Потешкина Н.Г., Белоглазова И.П. и др. Сравнительный анализ применения тоцилизумаба при тяжелых COVID-19-ассоциированных пневмониях у пациентов разных возрастных групп. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 164–172. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-164-172.
- Núñez-Ramos J.A., Forero Illera E., Quintero Barrios J.L. et al. Prognostic factors in hospitalized COVID-19 patients at the start of the pandemic in Colombia: a retrospective cohort study. *Cureus*. 2021; 13 (5): e14865. DOI: 10.7759/cureus.14865.
- Круглова Т.С., Фомина Д.С., Потешкина Н.Г. и др. Критерии оптимального применения блокаторов рецепторов интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (11): 1316–1324. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201248.

35. Mohiuddin Chowdhury A.T.M., Kamal A., Abbas K.U. et al. Efficacy and outcome of remdesivir and tocilizumab combination against dexamethasone for the treatment of severe COVID-19: a randomized controlled trial. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 690726. DOI: 10.3389/fphar.2022.690726.

Поступила: 14.12.22
Принята к печати: 20.04.23

References

- Avdeev S.N., Tsareva N.A., Merzhoeva Z.M. et al. [Practical guidance for oxygen treatment and respiratory support of patients with COVID-19 infection before admission to intensive care unit]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (2): 15–163. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163 (in Russian).
- Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- Zaryanova E.A., Osipova G.L., Osipova V.V. [Respiratory viral infections, SARS-CoV-2 and chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (4): 616–625. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-616-625 (in Russian).
- Klypa T.V., Bychinin M.V., Mandel' I.A. et al. [Clinical characteristics of patients admitted to an ICU with COVID-19. Predictors of the severe disease]. *Klinicheskaya praktika.* 2020; 11 (2): 6–20. DOI: 10.17816/clinpract34182 (in Russian).
- De Stefano L., Bobbio-Pallavicini F., Manzo A. et al. A “window of therapeutic opportunity” for anti-cytokine therapy in patients with coronavirus disease 2019. *Front. Immunol.* 2020; 11: 572635. DOI: 10.3389/fimmu.2020.572635.
- Murthy H., Iqbal M., Chavez J.C., Kharfan-Dabaja M.A. Cytokine release syndrome: current perspectives. *Immunotargets Ther.* 2019; 8: 43–52. DOI: 10.2147/ITT.S202015.
- Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (5): 846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
- Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Lopez-Guillermo A. et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014; 383 (9927): 1503–1516. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
- Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E.J. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. *Front. Immunol.* 2019; 10: 55. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00055.
- Luo P., Liu Y., Qiu L. et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 814–818. DOI: 10.1002/jmv.25801.
- Stone J.H., Frigault M.J., Serling-Boyd N.J. et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (24): 2333–2344. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836.
- Malgie J., Schoones J.W., Pijls B.G. Decreased mortality in COVID-19 patients treated with Tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 72 (11): e742–749. DOI: 10.1093/cid/ciaa1445.
- Hernández-Mora M.G., Cabello Úbeda A., Prieto-Pérez L. et al. Compassionate use of tocilizumab in severe SARS-CoV2 pneumonia. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 102: 303–309. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.045.
- Sinha P., Mostaghim A., Bielick C.G. et al. Early administration of interleukin-6 inhibitors for patients with severe COVID-19 disease is associated with decreased intubation, reduced mortality, and increased discharge. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 99: 28–33. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.07.023.
- Angriman F., Ferreyro B.L., Burry L. et al. Interleukin-6 receptor blockade in patients with COVID-19: placing clinical trials into context. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (6): 655–664. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00139-9.
- RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021; 397 (10285): 1637–1645. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
- Winthrop K.L., Mariette X. To immunosuppress: whom, when and how? That is the question with COVID-19. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (9): 1129–1131. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218694.
- Ministry of Health of the Russian Federation. [Temporary guidelines: Prevention, diagnosis and new treatment of coronavirus infection (COVID 19)]. Version 14 (December 27, 2021). Available at: https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/ai/doc/1213/attach/vmr_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf (in Russian).
- Klopfenstein T., Conrozier T., Kadiane-Oussou N.J. et al. Is there still a place for tocilizumab in Coronavirus disease 2019? *Open Forum Infect. Dis.* 2021; 8 (2): ofab013. DOI: 10.1093/ofid/ofab013.
- Fisher M.J., Raymundo L.A.M., Monteforte M. et al. Tocilizumab in the treatment of critical COVID-19 pneumonia: A retrospective cohort study of mechanically ventilated patients. *Int. J. Inf. Dis.* 2021; 103: 536–539. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.12.021.
- Gupta S., Wang W., Hayek S.S. et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern. Med.* 2021; 181: 41–51. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6252.
- REMAP-CAP Investigators; Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F. et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (16): 1491–1502. DOI: 10.1056/nejmoa2100433.
- 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.
- Mariette X., Hermine O., Tharaux P.L. et al. Effectiveness of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19: a follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.* 2021; 181 (9): 1241–1243. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.2209.
- WHO rapid evidence appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) working group; Shankar-Hari M., Vale C.L., Godolphin P.J. et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. *JAMA.* 2021; 326 (6): 499–518. DOI: 10.1001/jama.2021.11330.
- Caricchio R., Gallucci M., Dass C. et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (1): 88–95. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218323.
- Durán-Méndez A., Aguilar-Arroyo A.D., Vivanco-Gómez E. et al. Tocilizumab reduces COVID-19 mortality and pathology in a dose and timing-dependent fashion: a multi-centric study. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 19728. DOI: 10.1038/s41598-021-99291-z.
- Rubio-Rivas M., Forero C.G., Mora-Luján J.M. et al. Beneficial and harmful outcomes of tocilizumab in severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2021; 41 (11): 884–906. DOI: 10.1002/phar.2627.
- Moreno Diaz R., Amor García M.A., Teigell Muñoz F.J. et al. Does timing matter on tocilizumab administration? Clinical, analytical and radiological outcomes in COVID-19. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2022; 29 (6): 340–345. DOI: 10.1136/ejpharm-2020-002669.
- Khiali S., Entezari-Maleki T. Tocilizumab in COVID-19 management: addressing time of starting treatment. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2023; 30 (2): e9. DOI: 10.1136/ejpharm-2021-003149.
- Moiseev S., Avdeev S., Tao E. et al. Neither earlier nor late tocilizumab improved outcomes in the intensive care unit patients with COVID-19 in a retrospective cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (1): e3. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219265.
- Fomina D.S., Poteshkina N.G., Beloglazova I.P. et al. [Comparative analysis of tocilizumab in severe COVID-19-associated pneumonia in patients of different age groups]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (2): 164–172. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-164-172 (in Russian).
- Núñez-Ramos J.A., Forero Illera E., Quintero Barrios J.L. et al. Prognostic factors in hospitalized COVID-19 patients at the start of the pandemic in Colombia: a retrospective cohort study. *Cureus.* 2021; 13 (5): e14865. DOI: 10.7759/cureus.14865.
- Kruglova T.S., Fomina D.S., Poteshkina N.G. et al. [Criteria for the optimal use of interleukin-6 receptor blockers in patients with COVID-19]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2021; 93 (11): 1316–1324. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201248 (in Russian).
- Mohiuddin Chowdhury A.T.M., Kamal A., Abbas K.U. et al. Efficacy and outcome of remdesivir and tocilizumab combination against dexamethasone for the treatment of severe COVID-19: a randomized controlled trial. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 690726. DOI: 10.3389/fphar.2022.690726.

Received: December 14, 2022
Accepted for publication: April 20, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Мержоева Замира Магомедовна — к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 246-76-83; e-mail: zamira.merzhoeva@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

Zamira M. Merzhoeva, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (499) 246-76-83; e-mail: zamira.merzhoeva@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

Ярошецкий Андрей Игоревич — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 395-63-93; e-mail: dr.intensivist@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1484-092X>)

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

Савко Сергей Алексеевич — студент VI курса 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) 395-63-93; e-mail: bodybagontheriver@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-5377>)

Sergey A. Savko, 6th year student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 395-63-93; e-mail: bodybagontheriver@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-5377>)

Краснощекова Анна Павловна — врач анестезиолог-реаниматолог Университетской клинической больницы № 4 Клинического центра Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 395-63-93; e-mail: krasnoshechka@icloud.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6986-1368>)

Anna P. Krasnoshechkova, Anesthesiologist-Resuscitator, University Clinical Hospital No.4, Clinical Center, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 395-63-93; e-mail: krasnoshechka@icloud.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6986-1368>)

Мандель Ирина Аркадьевна — к. м. н., доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); врач анестезиолог-реаниматолог Центра анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (903) 952-83-37; e-mail: irina.a.mandel@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-6591>)

Irina A. Mandel, Candidate of Medicine; Associate Professor, Department of Anesthesiology and Resuscitation, 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); Anesthesiologist-Resuscitator, Center for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Federal State Budgetary Institution "Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia"; tel.: (903) 952-83-37; e-mail: irina.a.mandel@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-6591>)

Парева Наталья Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного уч-

реждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); заведующая лабораторией Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: n_tsareva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)

Natal'ya A. Tsareva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Head of Laboratory, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: n_tsareva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)

Трушенко Наталья Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

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

Нуралиева Галия Сериковна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: galia32@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4726-4906>)

Galiya S. Nuralieva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: galia32@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4726-4906>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, проректор по научной и инновационной работе, 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; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; 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, Vice-Rector for Research and Innovation, 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 State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Director, National Medical Research Center for the profile "Pulmonology", Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Участие авторов

Мержоева З.М., Авдеев С.Н. — концепция и дизайн исследования
 Трушенко Н.В., Царева Н.А., Мандель И.А., Нуралиева Г.С., Красношекова А.П. — сбор и обработка материала
 Савко С.А. — статистическая обработка
 Мержоева З.М. — написание текста
 Авдеев С.Н., Ярошецкий А.И. — редактирование текста
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Merzhoeva Z.M., Avdeev S.N. — study concept and design
 Trushenko N.V., Tsareva N.A., Mandel I.A., Nurallieva G.S., Krasnoshchekova A.P. — collection and processing of the material
 Savko S.A. — statistical processing
 Merzhoeva Z.M. — writing text
 Avdeev S.N., Yaroshetskiy A.I. — 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 accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

особенности висцеральной патологии при ожоговой болезни, септические поражения и др.

В Саратове Лев Михайлович становится лидером терапевтической и пульмонологической школы, продолжает работу над проблемой травматической патологии, изучает патологию внутренних органов при травме. Благодаря тесным связям коллективов кафедры ВМА им. С.М.Кирова и Всесоюзного научно-исследовательского института пульмонологии Минздрава СССР в Саратове создан областной пульмонологический центр.

Под научным руководством Л.М.Клячкина проводилась большая научная, терапевтическая и педагогическая работа по лечению больных хроническими неспецифическими болезнями легких и острыми заболеваниями дыхательных путей. Изучалась эпидемиология неспецифических заболеваний легких в сельских районах Поволжья, разрабатывались принципы диспансеризации пульмонологических больных в условиях поликлиник и медсанчастей промышленных предприятий, оценивалась ее экономическая эффективность, был обоснован метод эндобронхиальной санации с помощью эндобронхиального лаважа, трансназальных промываний бронхов и аэрозольных ингаляций при лечении бронхиальной астмы, предложена методика циркулярных озокеритовых аппликаций на грудную клетку как метода противовоспалительной терапии. В числе основных разработок Л.М.Клячкина необходимо отметить изучение патогенеза, клинической картины и лечения легочных осложнений ожоговой травмы — термические поражения дыхательных путей, пневмонии у обожженных.

В 1983 г. Л.М.Клячкин переехал в Москву и возглавил созданную в Институте усовершенствования врачей Министерства обороны СССР кафедру физиотерапии и курортологии. Л.М.Клячкиным сформирована современная концепция реабилитологии как новой интегративной медицинской дисциплины, а также принципы ее применения в пульмонологии. При изучении возможностей курортной терапии заболеваний легких особое внимание уделялось проблемам климатотерапии, физиотерапии, иммунореабилитации пульмонологических больных, особенностям реабилитации при сочетанной кардиореспираторной патологии, применению респираторной терапии в са-

наторной практике, особенностям легочной патологии и ее лечения у раненых и обожженных.

В 1989 г., прослужив почти 45 лет, Л.М.Клячкин уволился из армии, но продолжал работать на созданной им кафедре до последних дней жизни, исследовал вопросы оптимизации курортной терапии больных хроническим бронхитом, бронхиальной астмой, зависимости достижения терапевтического эффекта от степени адаптации и состояния иммунной реактивности; немалое значение придавал вопросам реабилитации в пульмонологии.

Заслуженный деятель науки, доктор медицинских наук, профессор Лев Михайлович Клячкин является автором около 600 научных работ, в т. ч. 17 монографий, среди которых — «Острые и хронические пневмонии» (1976), «Бронхиальная астма» (1977), «Клинические лекции по пульмонологии» (1978), «Военно-полевая терапия» (1983), «Пневмония», «Физические методы в пульмонологии» (1997), «Патология внутренних органов при травме», методические рекомендации «Классификация патологических изменений внутренних органов при травме и роль терапевта в их распознавании и лечении» и др.

Под его руководством защищены более 30 кандидатских и докторских диссертаций. Л.М.Клячкин выступал с докладами на многих всесоюзных и республиканских съездах, национальных конгрессах пульмологов, конференциях, заседаниях научных обществ.

За неоценимый вклад в развитие военно-медицинского образования в стране участник Великой Отечественной войны профессор Л.М.Клячкин награжден орденами Отечественной войны II степени, «Знак почета» и «Звезда Вернадского» I степени, 20 медалями, в т. ч. «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «За взятие Берлина», «За освобождение Варшавы», «За боевые заслуги», медалью Монгольской Народной республики «За победу над Японией», серебряной медалью И.П.Павлова «За вклад в развитие медицины и здравоохранения», знаками «Отличник здравоохранения», «За отличные успехи в работе», удостоен почетного звания «Заслуженный деятель науки РФ», избран действительным членом-академиком Российской академии естественных наук.

Окончание. Начало см. на стр. 471

Смешанные бактериально-вирусные инфекции легких у пациентов с муковисцидозом

Е.М.Бурмистров¹, К.Г.Краснослбодцев¹, Л.Р.Аветисян¹, Е.А.Сиянова¹, О.С.Медведева¹, Е.Г.Целикина¹, Н.Б.Поляков¹, А.И.Соловьев¹, А.Ю.Воронкова^{2,3}, Е.И.Кондратьева^{2,3}, С.А.Красовский⁴, В.Г.Жуховицкий^{1,5}, Е.И.Бурцева¹, Н.А.Никитенко¹, М.Ю.Чернуха¹ ✉

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалея» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123098, Россия, Москва, ул. Гамалея, 18

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

⁵ 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

Резюме

Основной причиной смерти больных муковисцидозом (МВ) являются инфекционные процессы в легких, в частности, хронические инфекции легких (ХИЛ), вызываемые различными возбудителями, среди которых выявлены доминирующие, чаще всего в виде смешанного инфицирования, — бактериями, грибами, вирусами. Данные о смешанных бактериальных и бактериально-вирусных инфекциях (БВИ), полученных из отечественных и зарубежных источников, фрагментарны и немногочисленны. В настоящее время доминирующие ассоциации возбудителей бактериальной и вирусной природы у пациентов с МВ изучены недостаточно, отсутствуют данные об их эпидемиологической значимости. **Целью** работы являлась оценка распространенности БВИ и обоснование необходимости разработки системы вирусологического мониторинга у пациентов с МВ. **Материалы и методы.** Материалом для исследования послужили биоматериалы, полученные из дыхательных путей детей ($n = 409$) и взрослых ($n = 160$) больных МВ, обследованных в 2006–2022 гг. Исследование проводилось с помощью бактериологических, молекулярно-генетических методов (полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени (РВ) с обратной транскрипцией; времяпролетная масс-спектрометрия с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией / ионизацией (*Matrix-Assisted Laser Desorption / Ionization* (MALDI) *Time-Of-Flight* (TOF))). **Результаты.** Показано, что микрофлора дыхательных путей у пациентов с МВ в $2/3$ случаев является смешанной. Микрофлора легких у детей с МВ представляет собой динамичное сообщество микроорганизмов, характеризующееся большим разнообразием и изменчивостью. У взрослых больных ассоциации микроорганизмов встречаются чаще, чем у детей, но менее разнообразен состав ассоциаций. От выборки взрослых больных выделены около 40 видов бактерий (от детей — > 85 видов), среди которых преобладали неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы: *Burkholderia cepacia* complex, *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Achromobacter ruhlandii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, а также *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* и *Aspergillus spp.* По результатам ПЦР РВ показано наличие РНК риновируса в 10 % образцов, полученных от детей, и 12,9 % — от взрослых пациентов с МВ. **Заключение.** По результатам исследования обоснована необходимость постоянного мониторинга микрофлоры легких у больных МВ, включая исследование на вирусы.

Ключевые слова: смешанные инфекции, муковисцидоз.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована при поддержке компании ФОРМЕД.

© Бурмистров Е.М. и соавт., 2023

Для цитирования: Бурмистров Е.М., Краснослбодцев К.Г., Аветисян Л.Р., Сиянова Е.А., Медведева О.С., Целикина Е.Г., Поляков Н.Б., Соловьев А.И., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Жуховицкий В.Г., Бурцева Е.И., Никитенко Н.А., Чернуха М.Ю. Смешанные бактериально-вирусные инфекции легких у пациентов с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 488–496. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-488-496

Mixed bacterial-viral lung infections in patients with cystic fibrosis

Egor M. Burmistrov¹, Kirill G. Krasnoslobodtsev¹, Lusine R. Avetisyan¹, Ekaterina A. Siyanova¹, Olga S. Medvedeva¹, Eugenia G. Tselikina¹, Nikita B. Polyakov¹, Andrey I. Solovyev¹, Vladimir G. Zhukhovitsky¹, Anna Yu. Voronkova^{2,3}, Elena I. Kondratyeva^{2,3}, Stanislav A. Krasovskiy⁴, Elena I. Burtseva¹, Natalia A. Nikitenko¹, Marina Yu. Chernukha¹ ✉

¹ Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”: ul. Gamaleya 18, Moscow, 123098, Russia

- ² Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia
- ³ Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”: ul. Bolshaya Serpukhovskaya 62, Moscow, 115093, Russia
- ⁴ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia
- ⁵ Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

Abstract

The main cause of death in patients with cystic fibrosis (CF) is infectious process in the lungs, in particular, chronic lung infections caused by various pathogens, most often a combination of bacteria, fungi, or viruses. Data on mixed bacterial and viral-bacterial infections from domestic and foreign sources are fragmentary and sparse. The dominant associations of bacterial and viral pathogens in patients with cystic fibrosis have not been studied properly, and data on their epidemiological significance are lacking. **The aim** of this study was to assess the prevalence of bacterial and viral infections in patients with cystic fibrosis and to substantiate the need for the development of virological monitoring. **Methods.** Biomaterials from the respiratory tract of CF patients (409 children and 160 adults with CF) examined from 2006 to 2022 were used. The study was carried out using bacteriological methods, molecular genetic methods (RT-PCR) and MALDI-TOF mass-spectrometry. **Results.** Microflora of the respiratory tract was shown to be mixed in $\frac{2}{3}$ patients with CF. The microflora of the lungs of children with CF is a dynamic community of microorganisms with high diversity and variability. In adult patients, associations of microorganisms are more common than in children, but the composition of associations is less diverse. We isolated about 40 species of bacteria from adult patients and more than 85 species from children in our sample. NFMO prevailed, including *Burkholderia cepacia* complex, *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Achromobacter ruhlandii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Aspergillus* spp. Real-time PCR showed the presence of rhinovirus RNA in 10% of samples obtained from children and 12.9% from adults with cystic fibrosis. **Conclusion.** Our results indicate the need for continuous monitoring of the lung microflora in patients with CF, including testing for viruses.

Key words: mixed infections, cystic fibrosis.

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

Funding. The article was posted with the support of FORMED.

© Burmistrov E.M. et al., 2023

For citation: Burmistrov E.M., K Krasnoslobodtsev G., Avetisyan L.R., Siyanova E.A., Medvedeva O.S., Tselikina E.G., Polyakov N.B., Solovyev A.I., Zhukhovitsky V.G., Voronkova A.Yu., Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Burtseva E.I., Nikitenko N.A., Chernukha M.Yu. Mixed bacterial-viral lung infections in patients with cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 488–496 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-488-496

Основной причиной смерти больных муковисцидозом (МВ) являются инфекционные процессы в легких, в частности хронические инфекции легких (ХИЛ), вызываемые различными возбудителями, среди которых выявлены доминирующие, чаще всего в виде смешанного инфицирования. Благодаря культуральным, молекулярно-генетическим методам и масс-спектрометрии стало очевидно, что подавляющее большинство инфекций легких у больных МВ (молже 18 лет – > 50 %; старше 18 лет – > 80 %) вызвано ≥ 2 инфекционными агентами, часто резистентными к антибактериальной терапии, что значительно осложняет процесс лечения. В процессе одновременной колонизации инфекционными агентами дыхательных путей между микроорганизмами из различных царств, родов, видов или даже различных генотипов одного вида возникают определенного рода взаимодействия, направленные на подавление конкурента или взаимовыгодное сожительство. Например, описан антагонизм *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [1]. При совместном их культивировании *in vitro* индуцируется образование малых колоний *S. aureus* (*Small colony variant*), а также образование биопленок [2].

Меньший антагонизм проявляется при совместном культивировании *P. aeruginosa* и *Escherichia coli*. По результатам исследований взаимодействий между бактериями и грибами рода *Candida* показан их антагонизм на примере пары *P. aeruginosa* – *C. albicans* [3]. Данные о смешанных бактериальных и бактериально-вирус-

ных инфекциях (БВИ), полученные из отечественных и зарубежных источников, фрагментарны и немногочисленны. В настоящее время доминирующие ассоциации возбудителей бактериальной и вирусной природы у пациентов с МВ, проживающих на территории Российской Федерации, не изучены, а данные об их эпидемиологической значимости отсутствуют.

Целью работы явилась оценка распространенности смешанных бактериальных и БВИ-ассоциаций микроорганизмов при ХИЛ у пациентов с МВ и обоснование необходимости разработки системы вирусологического мониторинга.

Материалы и методы

На 1-м этапе (2007) изучались истории болезни детей ($n = 40$), получавших лечение в Российской детской клинической больнице – филиале Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (РДКБ – филиал ФГАО ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России), и детей до 18 лет ($n = 44$), наблюдаемых амбулаторно в Российском центре муковисцидоза.

На 2-м этапе (2012) исследования структуры микрофлоры обследованы госпитализированные и наблюдаемые амбулаторно дети до 18 лет ($n = 300$)

с ХИЛ из различных регионов Российской Федерации, получавшие лечение в РДКБ – филиале ФГАО ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (Москва), Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Самарская областная детская клиническая больница имени Н.Н.Ивановой» (Самара), отделении пульмонологии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская больница святой Ольги» (Санкт-Петербург), детских пульмонологических отделениях Красноярска, Новосибирска, и наблюдаемые амбулаторно в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Москва). Также обследованы взрослые пациенты с МВ ($n = 100$) 18–32 лет с ХИЛ, получавшие лечение в указанном учреждении. Для выявления и идентификации микроорганизмов применялся алгоритм микробиологической диагностики ХИЛ, включающий культуральные методы идентификации, молекулярно-генетические методы и времяпролетную масс-спектрометрию с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией / ионизацией (*Matrix-Assisted Laser Desorption / Ionization* (MALDI) *Time-Of-Flight* (TOF)).

На 3-м этапе (2018–2022) исследованы образцы биологического материала, полученного от детей ($n = 109$) 3–18 лет в периоды обострения и ремиссии, наблюдаемых в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» и взрослых больных МВ ($n = 60$) старше 18 лет. Биоматериалы исследовались культуральным методом идентификации, включающим посев материала на универсальные питательные (5%-ный кровяной агар) и селективные (желточно-солевой агар, среда Эндо и среда Сабуро, цетримидный агар и *Burkholderia cepacia complex* (BCC) – селективный агар) среды. Посевы инкубировались при 35–37 °C в течение 24–48 ч. Для выявления неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов (НФМО) время инкубации увеличивалось до 5–7 дней при комнатной температуре.

Идентификация микроорганизмов проводилась при помощи технологии MALDI *Biotyper*, пробоподготовка осуществлялась согласно описанию, представленному в работе Аветисян Л.Р. и соавт. [4]. Для идентификации НФМО, выделенных из дыхательных путей больных МВ, применялись система MALDI *Biotyper* и алгоритм микробиологической диагностики. Для выявления нуклеиновых кислот (НК) вирусов-возбудителей острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) применялась полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени (РВ) с обратной транскрипцией. Образцы биоматериала (мокрота, мазки и смывы со слизистой оболочки ротоглотки и носоглотки) проходили предварительную пробоподготовку согласно методическим рекомендациям «Взятие, транспортиров-

ка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики» [5]. Выделение НК проводилось при помощи комплекта реагентов для выделения РНК / ДНК из клинического материала «РИБО-преп». Для выявления НК вирусов использовался набор реагентов для выявления и дифференциации специфических фрагментов НК возбудителей ОРВИ АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL – РНК респираторно-синцитиального вируса (*human Respiratory Syncytial virus – hRSv*), метапневмовируса (*human Metapneumovirus – hMpv*), вирусов парагриппа 1–4-го типов (*human Parainfluenza virus-1–4 – hPiv*), коронавирусов видов OC43, E229, NL63, HKUI (*human Coronavirus – hCov*), риновирусов (*human Rhinovirus – hRv*), ДНК аденовирусов групп В, С и Е (*human Adenovirus – hAdv*) и бокавируса (*human Bocavirus – hBov*) в клиническом материале методом ПЦР с гибридационной флюоресцентной детекцией продуктов амплификации.

Результаты

По результатам изучения смешанной бактериальной инфекции у пациентов с МВ определена распространенность различных ассоциаций микроорганизмов. Микробные ассоциации выявлены у 67,5 % госпитализированных и 63,6 % амбулаторных больных, т. е. соотношение микробных ассоциаций у госпитализированных и амбулаторных больных было практически сходным. Однако ассоциации из 2 культур, которые в 35,3 % случаев представляли сочетание *P. aeruginosa* и *S. aureus*, наблюдались у 60,7 % амбулаторных и 40,7 % госпитализированных больных, но представляли собой сочетание из разнообразных культур:

- *P. aeruginosa* и *S. aureus* – 18,2 %;
- *P. aeruginosa* и BCC – 9,1 %;
- *P. aeruginosa* и *Ochrobactrum anthropi* – 9,1 %;
- *P. aeruginosa* и *Pseudomonas fluorescens* – 9,1 %;
- BCC и грибы рода *Candida* – 9,1 %;
- *Staphylococcus epidermidis* и грибы рода *Candida* – 9,1 %;
- *O. anthropi* и грибы рода *Candida* – 9,1 %.

Ассоциации из 3–5 культур высевались одновременно у 59,3 % госпитализированных и 39,3 % амбулаторных больных ($p > 0,05$).

В составе микробных ассоциаций, состоящих из 3 микроорганизмов, выделенных от госпитализированных больных, *P. aeruginosa* выявлена в 54,5 % случаев, *S. epidermidis* – в 45,4 %, *S. aureus* – в 36,4 %, грибы рода *Candida* – в 36,4 %, BCC – в 27,2 %, *Stenotrophomonas maltophilia* и *O. anthropi* – 9,1 % случаев.

На 2-м этапе исследования при применении алгоритма диагностики [6] у детей и взрослых выявлены разнообразные ассоциации микроорганизмов разных видов.

В состав ассоциаций микроорганизмов, колонизирующих легкие больных МВ детей указанной выборки, входили от 2 до 6 видов бактерий. Например, ассоциации из 6 бактерий были представлены *S. aureus* – *P. aeruginosa* – *C. albicans* – *Aeromonas*

caviae — *Pseudomonas oryzae* — *Acinetobacter junii* и *S. aureus* — *P. aeruginosa* — *Achromobacter xylosoxidans* — *BCC* — *Acinetobacter lwoffii* — *Candida spp.* При этом преобладают ассоциации *S. aureus* и НФМО, широко распространенные в окружающей природной среде (*Pseudomonas spp.*, *Achromobacter spp.*, *Sphingomonas spp.*, *Chryseomonas spp.* и др.). Встречались также ассоциации *S. aureus* с энтеробактериями *S. aureus* — *E. coli* — *Klebsiella spp.*, *S. aureus* — *Citrobacter braakii*. Более сложные ассоциации обусловлены одновременным присутствием в мокроте у детей золотистого стафилококка, НФМО, энтеробактерий и грибов, например: *S. aureus* — *S. maltophilia* — *Klebsiella spp.* — *E. coli* — *Chryseobacterium joostei*, *B. cenocepacia* — *P. aeruginosa* — *S. aureus* — *Proteus spp.* — *C. albicans*. Также выявилась ассоциация из редко встречающихся микроорганизмов, например: *Arthrobacter aurescens* — *Delftia acidovorans* — *Comamonas aquatica*. Часто выделялись ассоциации, в которые входили ≥ 2 видов бактерий рода *Pseudomonas*: *P. aeruginosa* — *P. oryzae* — *P. putida* — *P. koreensis*, *P. monteilii* — *P. fulva* — *P. aeruginosa* и *P. poae* — *P. koreensis*. В целом у детей с МВ в составе разных ассоциаций выявлено > 85 видов бактерий.

По результатам мониторинга ХИЛ показано, что кроме классических патогенов (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.* и *BCC*), которые могут быть причиной ХИЛ, в течение 3 лет выявлялась также *S. maltophilia*, 2 лет — *Klebsiella oxytoca*, 1 года 3 мес. — *E. coli*, 1 года — *Proteus spp.*, 6 мес. — *Aspergillus spp.*, которые также могут быть причиной ХИЛ у детей с МВ.

При изучении смешанной бактериальной инфекции легких у взрослых пациентов с МВ выявлено, что ассоциации также представлены преимущественно ≥ 3 видами бактерий. У взрослых среди микробов, входящих в ассоциации, преобладают НФМО. При этом несмотря на то, что у взрослых больных по сравнению с детьми чаще встречаются ассоциации микроорганизмов, однако микрофлора легких у взрослых больных МВ менее разнообразна и, соответственно, менее разнообразен состав ассоциаций. От взрослых больных выборки выделено около 40 видов бакте-

рий (от детей — > 85 видов), среди которых преобладали НФМО — *BCC*, *P. aeruginosa*, *A. xylosoxidans*, *A. ruhlandii*, *S. maltophilia*, а также *S. aureus*, *C. albicans* и *Aspergillus spp.* По результатам микробиологического мониторинга показано, что у взрослых больных МВ микрофлора легких не обладает такой же изменчивостью, как у детей и характеризуется относительным постоянством. Например, по результатам 3-летнего мониторинга установлено, что ассоциация из 4 возбудителей *B. cenocepacia* — *S. aureus* — *S. epidermidis* — *Candida spp.* являлась причиной ХИЛ. При этом в некоторых случаях наблюдался высев транзитного микроорганизма, который при повторном исследовании мокроты уже не определялся. Например, по результатам мониторинга в течение 2 лет показано, что в начале высевалась *S. maltophilia*, а через 1–2 года — только «основные» (доминирующие) бактерии *A. xylosoxidans* — *S. aureus* — *Candida spp.*, которые были причиной ХИЛ у данного пациента. Показано также, что на протяжении 3 лет у пациента наблюдалась ХИЛ, вызванная ассоциацией *P. aeruginosa* — *S. aureus* — *Candida spp.*, но при промежуточных посевах мокроты выделялись *Klebsiella pneumoniae* — *Raoultella terrigena* и *E. coli*, которые в дальнейшем не определялись. Возможно, однократный высев обусловлен или антагонистическими взаимоотношениями между уже установившейся микрофлорой или антибактериальной терапией, при которой элиминируются вновь внедрившиеся чувствительные бактерии, а адаптированные и резистентные к антибактериальным препаратам бактерии остаются.

На 3-м этапе исследования подтверждено, что у пациентов с МВ моложе 18 лет отмечается большее разнообразие ассоциаций микроорганизмов — бактерий и грибов, полученных при культуральном исследовании и последующей идентификации с применением системы MALDI Biotyper. Доминирующей ассоциацией являлось сочетание *P. aeruginosa* и *S. aureus*, последний микроорганизм также входил в состав большей части выявленных ассоциаций (рис. 1).

У взрослых пациентов с МВ доминирующей ассоциацией также является *P. aeruginosa* и *S. aureus*, однако

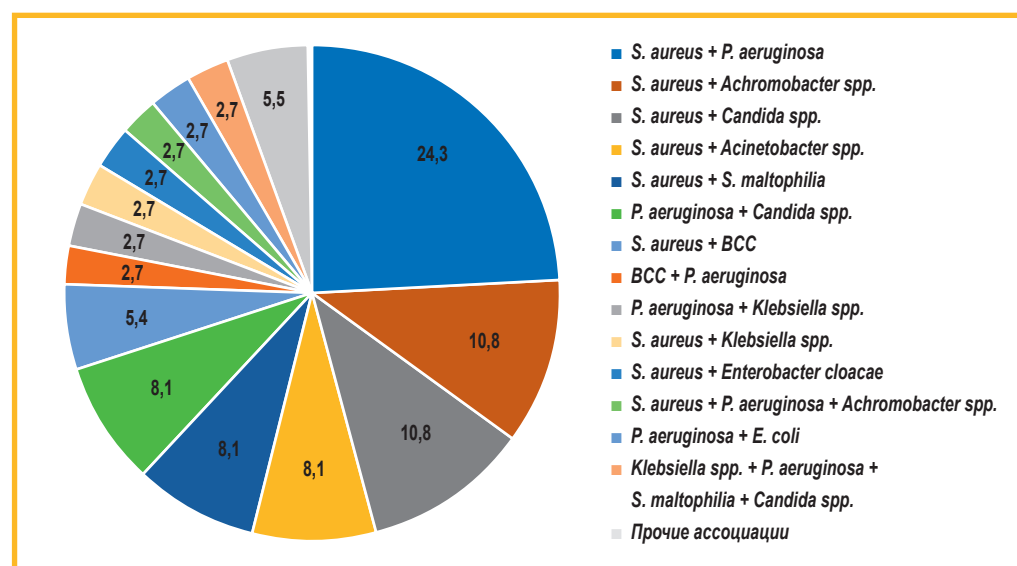


Рис. 1. Частота ассоциаций различных бактерий, выделенных из биоматериала, полученного у детей с муковисцидозом ($n = 109$); %
Figure 1. The frequency of associations of various bacteria isolated from the biomaterial of children with cystic fibrosis ($n = 109$); %

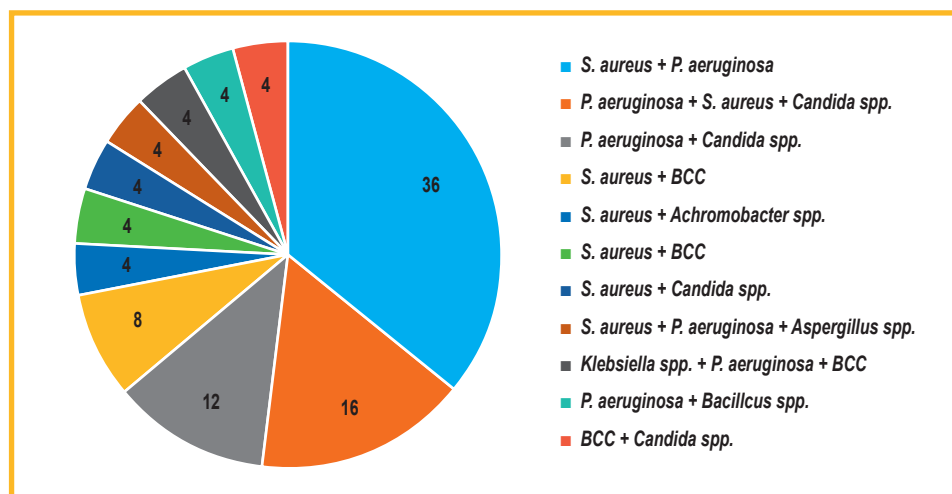


Рис. 2. Частота ассоциаций различных бактерий, выделенных из биоматериала, полученного от взрослых больных муковисцидозом ($n = 60$); %
Figure 2. The frequency of associations of various bacteria isolated from the biomaterial of adults with cystic fibrosis ($n = 60$); %

следует отметить увеличение массовой доли ассоциаций микроорганизмов, имеющих в своем составе БСС, грибы рода *Candida* и *Aspergillus*. Относительно меньшая частота выявления БСС у детей с МВ объясняется совершенствованием системы эпидемиологического надзора за данной инфекцией, в то время как взрослые пациенты были инфицированы ранее (рис. 2).

Истинная заболеваемость вирусными инфекциями среди больных МВ, вероятно, недооценена по нескольким причинам — редкое использование ПЦР для выявления вирусных инфекций, недостатки используемых тест-систем, а также тот факт, что симптомы во время вирусной инфекции наблюдаются не у всех пациентов.

По данным исследователей из США показано, что наиболее часто идентифицируемыми вирусными патогенами у пациентов с МВ являются респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), риновирус человека (*human rhinovirus* — HRV), вирусы гриппа типов А и В и парагриппа — все они принадлежат к семействам РНК-вирусов. Сообщается также, что около 40 % детей с МВ госпитализируются в какой-то момент по поводу тяжелых респираторных инфекций, при этом респираторные вирусы с преобладанием РСВ были идентифицированы у 50 % госпитализированных пациентов.

По результатам ПЦР РВ показано наличие РНК риновируса в 10 % образцов, полученных от детей, и 12,9 % образцов, полученных от взрослых с МВ.

Таблица 1
Результаты микробиологического исследования у пациентов моложе 18 лет ($n = 109$)

Table 1
Results of microbiological examination in patients under 18 years of age ($n = 109$)

Возбудители (ассоциации бактерий)	Доля общего числа образцов, %	Выявленные РНК вирусы
<i>S. aureus</i>	6	HRV
<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	3,5	HRV
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> + <i>Acinetobacter baumannii</i>	0,5	HRV

Примечание: HRV (*human rhinovirus*) — риновирус человека.

Весь материал, подлежащий микробиологическому и вирусологическому исследованию, получен от пациентов во время обострения ХИЛ. Результаты микробиологического исследования биоматериалов от детей и взрослых представлены в табл. 1, 2.

По данным табл. 1, 2 продемонстрировано, что как при моноинфекции, вызванной *S. aureus* или *P. aeruginosa*, так и в случае смешанной инфекции выделялся риновирус (HRV). При этом можно предположить, что обострение ХИЛ у детей может быть связано с вирусной инфекцией только в 10 %, а у взрослых — в 12,9 % случаев.

Обсуждение

Смешанная инфекция представляет собой значительно большую проблему для врачей, чем моноинфекция, т. к. трудно поддается лечению и способствует постепенному ухудшению функции легких.

Входящие в ассоциации бактерии могут стать причиной выработки факторов патогенности бактериями. Например, выявлено, что вырабатываемые *S. aureus* субстанции являются причиной усиления выработки синегнойной палочкой 4 факторов патогенности: LasB, рамнолипида, токсинов 3-й сигнальной системы и феназинов, которые вызывают повреждение легочной ткани и усиленное воспаление [7]. Другим примером является взаимное усиление выработки факторов патогенности *P. aeruginosa* и БСС, имеющих

Таблица 2
Результаты микробиологического исследования у пациентов старше 18 лет ($n = 60$)

Table 2
Results of microbiological examination in patients older than 18 years ($n = 60$)

Возбудители (ассоциации бактерий)	Доля общего числа образцов, %	Выявленные РНК вирусы
<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	7	HRV
<i>P. aeruginosa</i>	2,9	HRV
<i>P. aeruginosa</i> + <i>Candida</i> spp.	3	HRV

Примечание: HRV (*human rhinovirus*) — риновирус человека.

похожую систему кворум-сенсинга [8]. Кроме того, микроорганизмы, в т. ч. транзитные, входящие в состав ассоциаций, могут быть источником мобильных генетических элементов, передающихся с помощью горизонтального переноса генов, что способствует формированию резистентных клонов.

Хроническая смешанная инфекция легких является динамическим процессом. В большинстве случаев ХИЛ с доминированием какого-либо одного или двух видов характеризуется перемежающимися высевом других видов бактерий. Например, по результатам мониторинга в течение 1 года с 5-кратным посевом биоматериала показано, что с постоянно выделяющимся *S. aureus* при каждом посеве выделялись разные виды НФМО (*Comamonas testosteronii*, *Wautersiella falsenii*, *P. aeruginosa*, *A. junii*, *Pseudomonas putida*) и *Enterobacter cloacae*. Другим примером изменчивости микрофлоры легких у детей, больных МВ, является результат мониторинга в течение 1 года. При 5-кратном посеве биоматериала показано, что при каждом посеве выделялись разные ассоциации бактерий:

- 1-й — *P. aeruginosa* — *E. coli*;
- 2-й — *A. pittii* — *C. gillenii*;
- 3-й — *C. indologenes* — *E. coli*;
- 4-й — *S. aureus* — *Elizabethkingia miricola*;
- 5-й — *K. pneumonia* — *E. cloacae*.

При посеве мокроты с интервалом в 1,5 мес. также показана изменчивость микрофлоры за короткий промежуток времени, при этом ассоциация из *S. aureus* — *Acinetobacter tjernbergiae* сменилась ассоциацией, состоящей из 5-и видов бактерий: *S. aureus* — *S. maltophilia* — *Klebsiella spp.* — *E. coli* — *Chriseobacterium joostei*.

Таким образом, микрофлора легких у детей, больных МВ, представляет собой динамичное сообщество микроорганизмов, характеризующихся большим разнообразием и изменчивостью микрофлоры. Такая изменчивость может быть причиной постоянного иммунного ответа на внедрившийся новый возбудитель, что, в свою очередь, может привести к обострению хронического воспалительного процесса. Смешанные ХИЛ имеют важное клиническое и эпидемиологическое значение. Известно, что нередко случаи проявления синергизма между возбудителями ХИЛ, что сопряжено с более тяжелым течением заболевания и сравнительно худшим прогнозом. Данный вид взаимодействия описан на примере смешанной инфекции легких, вызванной ассоциацией мукоидного варианта *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *A. xylosoxidans* и *Mycobacterium abscessus* [6]. В 2001 г. описано увеличение продукции факторов вирулентности ВСС в присутствии *P. aeruginosa* [9]. Данные исследования свидетельствуют о том, что при проведении микробиологического мониторинга у пациентов с МВ необходимо принимать во внимание состав микробиома респираторного тракта в целом, без выделения исключительно доминирующих возбудителей ХИЛ, поскольку на клиническую картину и прогноз в отношении как ухудшения, так и улучшения может влиять вид взаимодействия микроорганизмов, при этом наличие некоторых из них в составе микробной ассоциации можно рассматривать как прогностический признак.

Преобладающие ассоциации микроорганизмов меняются со временем, при этом требуется постоянное наблюдение и изучение для определения адекватной тактики профилактики и лечения, для чего в системе эпидемиологического надзора за ХИЛ предусмотрена система микробиологического мониторинга. Роль вирусов в этиологии ХИЛ изучена гораздо меньше, чем обоснована необходимость вирусологического мониторинга при проведении эпидемиологического надзора за ХИЛ.

Смешанные БВИ в литературе освещаются меньше, чем смешанные бактериальные инфекции, однако описана возможность ряда вирусов, таких как РСВ, стимулировать рост биопленок бактерий-возбудителей ХИЛ. Так, *M.R. Kiedrowski et al.* это показано на примере *S. aureus*: при инфицировании эпителия дыхательных путей РСВ отмечено достоверное ускорение роста биопленки, подтвержденное при помощи конфокальной микроскопии [10]. Вирусы, изначально поражающие верхние дыхательные пути и вызывающие ринит и ларингит, в отсутствие адекватного лечения у больного МВ могут спровоцировать бронхолит и пневмонию.

Несмотря на низкую частоту выявления РНК вирусов-возбудителей ОРВИ, обоснована необходимость проведения совмещенного микробиологического и вирусологического мониторинга на большем числе пациентов, что позволит не только получить объективные данные о распространенности БВИ у пациентов с МВ, их эпидемиологической и клинической значимости, но и расширить алгоритм диагностики ХИЛ.

Благодаря полученной в ходе исследования информации возможно усовершенствовать алгоритм диагностики ХИЛ у больных МВ, расширив этиологическую диагностику обострений за счет применения молекулярно-биологических методов, а именно — мультиплексной тест-системы для ПЦР РВ на определение РНК-содержащих вирусов-возбудителей ОРВИ.

Заключение

Таким образом, дыхательные пути у больного МВ являются сложной экологической системой, представляющей собой гетерогенное сообщество, часто в ассоциации с различными бактериями и грибами, но может включать и вирусы. В связи с тем, что в 10 % случаев обострение ХИЛ у детей и в 12,9 % случаев — у взрослых связано с вирусной инфекцией, необходимо в алгоритм этиологической диагностики обострений включить обследования на вирусы-возбудители ОРВИ, что особенно актуально при текущей распространенности SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related Corona Virus 2*).

В детском возрасте микрофлора легких у больных МВ является более разнообразной и динамичной, однако с возрастом это разнообразие исчезает, устанавливается и начинает доминировать микрофлора, специфическая для данного заболевания и конкретного больного, что указывает на необходимость постоянного мониторинга микрофлоры легких у больных

МВ. При назначении антибактериальной терапии во время обострений у больных МВ необходимо учитывать результаты микробиологического исследования микрофлоры дыхательных путей. Сложные синергические и антагонистические взаимоотношения ассоциантов, возможно, являются одним из факторов, определяющим обострение инфекционного процесса.

Литература

1. Mashburn L.M., Jett A.M., Akins D.R., Whiteley M. Staphylococcus aureus serves as an iron source for Pseudomonas aeruginosa during in vivo coculture. *J. Bacteriol.* 2005; 187 (2): 554–566. DOI: 10.1128/JB.187.2.554-566.2005.
2. Mitchell G., Séguin D.L., Asselin A.E. et al. Staphylococcus aureus sigma B-dependent emergence of small-colony variants and biofilm production following exposure to Pseudomonas aeruginosa 4-hydroxy-2-heptylquinoline-N-oxide. *BMC Microbiol.* 2010; 10: 33. DOI: 10.1186/1471-2180-10-33.
3. Doing G., Koeppen K., Occipinti P. et al. Conditional antagonism in co-cultures of Pseudomonas aeruginosa and Candida albicans: An intersection of ethanol and phosphate signaling distilled from dual-seq transcriptomics. *PLoS Genet.* 2020; 16 (8): e1008783. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008783.
4. Аветисян Л.Р., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А. и др. Применение современных методов в микробиологической диагностике хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. *Сибирское медицинское обозрение.* 2019; (2): 70–79. Доступно на: https://smr.krasgmu.ru/journal/1901_8_avetisyan.pdf
5. Домонова Э.А., Творогова М.Г., Подколзин А.Т. и др. Взятие, транспортировка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики: методические рекомендации. М.; 2021. Доступно на: https://prepcr.crie.ru/docs/Metodicheskie_Rekomendacii.pdf
6. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А. и др. Алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014; 16 (4): 312–316. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/algorit-mikrobiologicheskoy-diagnostiki-hronicheskoy-infektsii-lyogkih-u-bolnyh-mukovistsidozom?ysclid=lionrjfsdc41788035>
7. Hotterbeekx A., Kumar-Singh S., Goossens H., Malhotra-Kumar S. In vivo and In vitro Interactions between Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus spp. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017; 7: 106. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00106.
8. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капранов Н.И. и др. Персистенция Burkholderia cepacia у больных муковисцидозом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2012; (4): 93–98. Доступно на: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13755>
9. Salsgiver E.L., Fink A.K., Knapp E.A. et al. Changing epidemiology of the respiratory Bacteriology of patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2016; 149 (2): 390–400. DOI: 10.1378/chest.15-0676.
10. Kiedrowski M.R., Gaston J.R., Kocak B.R. et al. Staphylococcus aureus biofilm growth on cystic fibrosis airway epithelial cells is

enhanced during respiratory syncytial virus coinfection. *mSphere.* 2018; 3 (4): e00341-18. DOI: 10.1128/mSphere.00341-18.

Поступила: 20.12.22
Принята к печати: 20.04.23

References

1. Mashburn L.M., Jett A.M., Akins D.R., Whiteley M. Staphylococcus aureus serves as an iron source for Pseudomonas aeruginosa during in vivo coculture. *J. Bacteriol.* 2005; 187 (2): 554–566. DOI: 10.1128/JB.187.2.554-566.2005.
2. Mitchell G., Séguin D.L., Asselin A.E. et al. Staphylococcus aureus sigma B-dependent emergence of small-colony variants and biofilm production following exposure to Pseudomonas aeruginosa 4-hydroxy-2-heptylquinoline-N-oxide. *BMC Microbiol.* 2010; 10: 33. DOI: 10.1186/1471-2180-10-33.
3. Doing G., Koeppen K., Occipinti P. et al. Conditional antagonism in co-cultures of Pseudomonas aeruginosa and Candida albicans: An intersection of ethanol and phosphate signaling distilled from dual-seq transcriptomics. *PLoS Genet.* 2020; 16 (8): e1008783. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008783.
4. Avetisyan L.R., Chernukha M.Yu., Shaginyan I.A. et al. [Application of modern methods in microbiological diagnosis of chronic infection of lungs in patients with cystic fibrosis]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2019; (2): 70–79. Available at: https://smr.krasgmu.ru/journal/1901_8_avetisyan.pdf (in Russian).
5. Domonova E.A., Tvorogova M.G., Podkolzin A.T. et al. [Collection, transportation, storage of biological material for PCR diagnostics: guidelines]. Moscow; 2021. Available at: https://prepcr.crie.ru/docs/Metodicheskie_Rekomendacii.pdf (in Russian).
6. Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R., Shaginyan I.A. et al. [Microbiological diagnosis algorithm for chronic lung infection in patients with cystic fibrosis]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2014; 16 (4): 312–316. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/algorit-mikrobiologicheskoy-diagnostiki-hronicheskoy-infektsii-lyogkih-u-bolnyh-mukovistsidozom?ysclid=lionrjfsdc41788035> [Accessed: March 28, 2023] (in Russian).
7. Hotterbeekx A., Kumar-Singh S., Goossens H., Malhotra-Kumar S. In vivo and In vitro Interactions between Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus spp. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017; 7: 106. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00106.
8. Chernukha M.Yu., Shaginyan I.A., Kapranov N.I. et al. [Burkholderia cepacia persistence in mucoviscidosis patients]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2012; (4): 93–98. Available at: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13755> (in Russian).
9. Salsgiver E.L., Fink A.K., Knapp E.A. et al. Changing epidemiology of the respiratory Bacteriology of patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2016; 149 (2): 390–400. DOI: 10.1378/chest.15-0676.
10. Kiedrowski M.R., Gaston J.R., Kocak B.R. et al. Staphylococcus aureus biofilm growth on cystic fibrosis airway epithelial cells is enhanced during respiratory syncytial virus coinfection. *mSphere.* 2018; 3 (4): e00341-18. DOI: 10.1128/mSphere.00341-18.

Received: December 20, 2023
Accepted for publication: April 20, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Бурмистров Егор Михайлович — научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: chetusha2006@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6592-8331>)

Egor M. Burmistrov, Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology of Nosocomial Infections, Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: chetusha2006@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6592-8331>)

Краснобободцев Кирилл Геннадьевич — научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Федерального государст-

венного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: kkg_87@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1745-9128>)

Kirill G. Krasnoslobodtsev, Researcher, Laboratory of Etiology and Epidemiology of Influenza, Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: kkg_87@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1745-9128>)

Аветисян Лусине Ремуальдовна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного

академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: lusavr@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9053-2515>)

Lusine R. Avetisyan, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Epidemiology of Nosocomial Infections, Federal Government Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation"; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: lusavr@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9053-2515>)

Сиянова Екатерина Алексеевна — младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: hal-katy@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3826-3733>)

Ekaterina A. Siyanova, Junior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Nosocomial Infections, Federal Government Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation"; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: hal-katy@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3826-3733>)

Медведева Ольга Сергеевна — младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: olgamedw.olga@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1988-7775>)

Olga S. Medvedeva, Junior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Nosocomial Infections, Federal Government Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation"; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: olgamedw.olga@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1988-7775>)

Целикина Евгения Геннадьевна — младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: geshka90@mail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7070-9272>)

Eugenia G. Tselikina, Junior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Nosocomial Infections, Federal Government Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation"; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: geshka90@mail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7070-9272>)

Поляков Никита Борисович — научный сотрудник лаборатории индикации и ультраструктурного анализа микроорганизмов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 190-74-22; e-mail: polyakovnb@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1647-5815>)

Nikita B. Polyakov, Researcher, Laboratory of Indication and Ultrastructural Analysis of Microorganisms, Federal Government Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation"; tel.: (499) 190-74-22; e-mail: polyakovnb@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1647-5815>)

Соловьев Андрей Иванович — д. б. н., научный сотрудник лаборатории индикации и ультраструктурного анализа микроорганизмов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 190-74-22; e-mail: dronnias@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7389-6157>)

Andrey I. Soloviyev, Doctor of Biology, Researcher, Laboratory of Indication and Ultrastructural Analysis of Microorganisms, Federal Government Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation"; tel.: (499) 190-74-22; e-mail: dronnias@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7389-6157>)

Воронкова Анна Юрьевна — 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; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения

Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Anna Yu. Voronkova, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution "Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region"; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

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; заместитель директора по науке Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of cystic fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Deputy Director for Science, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution "Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region"; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Leading Researcher, tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Жуховицкий Владимир Григорьевич — к. м. н., заведующий лабораторией индикации и ультраструктурного анализа микроорганизмов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры биохимии и иммунопатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-43-76; e-mail: zhukhovitsky@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4653-2446>)

Vladimir G. Zhukhovitsky, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Indication and Ultrastructural Analysis of Microorganisms, Federal Government Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation"; Associate Professor, Department of Biochemistry and Immunopathology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education", Ministry of Health of Russia tel.: (499) 193-43-76; e-mail: zhukhovitsky@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4653-2446>)

Бурцева Елена Ивановна — д. м. н. руководитель, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: elena-burtseva@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2518-6801>)

Elena I. Burtseva, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Etiology and Epidemiology of Influenza, Federal Government Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation"; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: elena-burtseva@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2518-6801>)

Никитенко Наталья Анатольевна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной микробиологии, заведующая медицинским отделом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: nanthalia@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5829-744X>)

Natalia A. Nikitenko, Candidate of Biology, **Senior Researcher at Cell Microbiology Laboratory, Head of the Medical Department**, Federal Government Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation"; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: nantalia@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5829-744X>)

Чернуха Марина Юрьевна — д. м. н., заведующая лабораторией эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи»

Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-61-17; e-mail: chernukha@gamaleya.org (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>)

Marina Yu. Chernukha, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Epidemiology of Nosocomial Infections, Federal Government Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation"; tel.: (499) 193-61-17; e-mail: chernukha@gamaleya.org (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>)

Участие авторов

Бурмистров Е.М. — дизайн бактериологического и вирусологического исследования, сбор и анализ данных, написание статьи.

Краснослободцев К.Г., Бурцева Е.И., Никитенко Н.А. — проведение вирусологического исследования, интерпретация и анализ полученных результатов,

Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р. — разработка дизайна и концепции исследования, анализ данных, написание статьи.

Сиянова Е.А., Медведева О.С., Целикина Е.Г. — выполнение микробиологических исследований, сбор данных и интерпретация результатов.

Жуховицкий В.Г., Поляков Н.Б., Соловьев А.И. — идентификация микроорганизмов, анализ данных.

Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Красовский С.А. — разработка концепции исследования, анализ данных, написание 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

Burmistrov E.M. — design of bacteriological and virological assays, data collection and analysis, writing the article.

Krasnoslobodtsev K.G., Burtseva E.I., Nikitenko N.A. — conducting the virological assay, interpretation and analysis of the results,

Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R. — development of the design and concept of the study, data analysis, writing the article.

Siyanova E.A., Medvedeva O.S., Tselikina E.G. — conducting the microbiological assays, data collection and interpretation of results.

Zhukhovitsky V.G., Polyakov N.B., Solovyov A.I. — identification of microorganisms, data analysis.

Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Krasovskiy S.A. — development of the study concept, data analysis, writing the article.

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



Simeox | Инновационная технология очистки дыхательных путей



На правах рекламы

**для пациентов с муковисцидозом, ХОБЛ, бронхоэктазами
и первичной цилиарной дискинезией.**

Технология основана на создании пневматического сигнала определенной частоты, которая помогает вывести застоявшуюся в легких густую мокроту, делая ее менее вязкой.

Снижается частота легочных инфекций, улучшаются симптомы и качество жизни.



Официальный дистрибьютор

- ▶ тел. (495) 989-23-38
- ▶ formed@formed.ru
- ▶ www.formed.ru



Терапия грамотрицательной инфекции в комплексном лечении муковисцидоза

А.Ю.Воронкова^{1,2} ✉, Е.К.Жекайте^{1,2}, В.Д.Шерман¹, Е.Л.Амелина³, А.В.Орлов^{4,5}, О.В.Усачева⁶, В.П.Тараканова⁶, Л.В.Смирнова⁶, Е.В.Паснова², Н.Д.Одинаева², Е.И.Кондратьева^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

⁴ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница святой Ольги»: 194156, Россия, Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, 2

⁵ 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

⁶ Государственное бюджетное клиническое учреждение здравоохранения Ярославской области «Центральная городская больница» Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области: 150040, Россия, Ярославль, пр. Октября, 52

Резюме

Хроническая инфекция легких (ХИЛ) является следствием нарушения процесса мукоцилиарного очищения при муковисцидозе (МВ). Для большинства пациентов с МВ неблагоприятный прогноз связан с ХИЛ. Доказано влияние хронического инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* на прогрессивное снижение функции легких и нутритивный статус. Своевременная и эффективная антибактериальная терапия (АБТ), направленная на эрадикацию или контроль над грамотрицательной флорой, оказывает влияние на продолжительность и качество жизни. **Целью** исследования явилось изучение безопасности и эффективности ингаляционного введения колистиметата натрия (торговое наименование Колимистин®). **Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты с установленным диагнозом МВ ($n = 42$: 27 детей, средний возраст — $12,4 \pm 4,5$ (5–17) года; 15 взрослых, средний возраст — $22,7 \pm 6,3$ (19–43) года). Увеличение титра *P. aeruginosa* в монокультуре или различных ассоциациях выявлено у 38 пациентов, *Achromobacter spp.* — у 4. На старте терапии и через 3 мес. у всех пациентов проводилась оценка микробного статуса, функции внешнего дыхания (ФВД), нутритивного статуса и оценка самочувствия (в баллах), фиксировались нежелательные побочные реакции (НПР), обострения и применение АБТ при получении ингаляций колистиметата натрия. **Результаты.** У пациентов общей группы и детей выявлено достоверное улучшение нутритивного статуса по массе тела ($p < 0,007$) и росту ($p < 0,001$); у детей также отмечено достоверное увеличение массы тела ($p < 0,034$) и роста ($p < 0,0001$). Через 3 мес. терапии у пациентов старше 18 лет зарегистрировано достоверное увеличение массы тела ($p < 0,045$), также отмечено увеличение индекса массы тела ($p < 0,013$). Достоверных улучшений форсированной жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду по данным ФВД не выявлено. Эффективность терапии у пациентов общей группы ($p < 0,001$) и детей ($p < 0,002$) определялась по данным оценки самочувствия. У взрослых пациентов достоверной разницы не выявлено ($p < 0,067$). На старте терапии 2 пациента прекратили участие в исследовании из-за НПР. **Заключение.** Продemonстрирована эффективность и безопасность колистиметата натрия при бронхолегочных инфекциях, вызванных *P. aeruginosa* в монокультуре и в ассоциации с *Achromobacter spp.* Таким образом, препарат может быть рекомендован для терапии детей и взрослых с МВ.

Ключевые слова: муковисцидоз, *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter spp.*, колистиметат натрия, ингаляционная терапия, функция внешнего дыхания, индекс массы тела.

Конфликт интересов: Исследование проведено при поддержке компании «Ринфарм».

Финансирование. Статья опубликована при поддержке компании «Ринфарм».

Этическая экспертиза. Исследование одобрено Этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» (протокол № 4 от 16.05.22).

© Воронкова А.Ю. и соавт., 2023

Для цитирования: Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К., Шерман В.Д., Амелина Е.Л., Орлов А.В., Усачева О.В., Тараканова В.П., Смирнова Л.В., Паснова Е.В., Одинаева Н.Д., Кондратьева Е.И. Терапия грамотрицательной инфекции в комплексном лечении муковисцидоза. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 498–508. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-498-508

Therapy of gram-negative infection in the complex treatment of cystic fibrosis

Anna Yu. Voronkova^{1,2} ✉, Elena K. Zhekaite^{1,2}, Victoria D. Sherman¹, Elena L. Amelina³, Alexander V. Orlov^{4,5}, Olga V. Usacheva⁶, Valentina V. Tarakanova⁶, Larisa V. Smirnova⁶, Ekaterina V. Pasnova², Nuriniso D. Odinaeva², Elena I. Kondratyeva^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

- ² Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”: ul. Bolshaya Serpukhovskaya 62, Moscow, 115093, Russia
- ³ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia; Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia
- ⁴ St. Petersburg State Budgetary Institution of Health Care “Children’s City Hospital of St. Olga”: ul. Zemledel’cheskaya 2, Saint-Petersburg, 194156, Russia
- ⁵ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Kirochnaya 41, Saint-Petersburg, 191015, Russia
- ⁶ State Budgetary Clinical Health Institution of the Yaroslavl Region “Central City Hospital”, Department of Health and Pharmacy, Yaroslavl Region: pr. Oktyabrya 52, 150040, Yaroslavl, Russia

Abstract

Chronic lung infections are a consequence of the disturbance of mucociliary clearance process in cystic fibrosis. For most patients with cystic fibrosis, chronic lung infection is associated with a poor prognosis. The impact of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection on progressive deterioration of lung function and nutritional status has been established. Timely and effective antibiotic therapy aimed at eradication or control of gram-negative flora affects the duration and quality of life. **The purpose of the study.** To investigate the safety and efficacy of inhaled administration of sodium colistimethate (Colimistin®). **Methods.** The study enrolled 42 patients (27 patients aged 5 to 17 years and 15 patients over 18 years) with an established diagnosis of cystic fibrosis, 38 with monoculture of *P. aeruginosa* or various associations, 4 with *Achromobacter spp.* culture. Microbial status, external respiratory function, nutritional status, assessment of well-being, adverse reactions, exacerbations, and use of antibiotic therapy during colimistin inhalations were recorded in all patients at baseline and at 3 months. **Results.** A significant improvement in nutritional status in terms of weight ($p < 0.007$) and height ($p < 0.001$) was shown in the general patient group and the children’s group. In the group of children, there was a significant increase in weight ($p < 0.034$) and height ($p < 0.0001$). In the group of patients older than 18 years, there was a significant increase in weight ($p < 0.045$) and BMI three months after therapy ($p < 0.013$). There were no significant improvements in FVC and FEV₁. The treatment efficacy was shown by the assessment of well-being in the general patient group ($p < 0.001$) and in the children’s group ($p < 0.002$). No significant difference was found in the adult patient group ($p < 0.067$). Two patients dropped out of the study due to ADR at the start of therapy. **Conclusion.** Sodium colistimethate showed efficacy and safety in bronchopulmonary infections caused by *P. aeruginosa* in monoculture and in association with *Achromobacter spp.* and may be recommended for use in children and adults with cystic fibrosis.

Key words: cystic fibrosis, *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.*, sodium colistimethate, inhalation therapy, respiratory function, body mass index.

Conflict of interest: The study was conducted with the support of RINPHARM LLC.

Funding. The article was published with the support of RINPHARM LLC.

Ethical review. The study was approved by the Ethics Committee of Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”, Protocol No.4 dated May 16, 2022.

© Voronkova A.Yu. et al., 2023

For citation: Voronkova A.Yu., Zhekaite E.K., Sherman V.D., Amelina E.L., Orlov A.V., Usacheva O.V., Tarakanova V.V., Smirnova L.V., Pashova E.V., Odinaeva N.D., Kondratyeva E.I. Therapy of gram-negative infection in the complex treatment of cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 498–508 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-498-508

Муковисцидоз (МВ) — одно из самых частых моногенно наследуемых заболеваний, обусловленное мутациями в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР или *CFTR* — *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). МВ является универсальной экзокринопатией, при которой страдают практически все органы и системы. При генетическом дефекте увеличивается вязкость жидкого секрета экзокринных желез. Повышение вязкости бронхиального секрета в респираторной системе играет ключевую роль в формировании хронического бронхолегочного воспалительного процесса. Основной причиной инвалидизации и смертности больных с МВ является поражение бронхолегочной системы. Хроническая инфекция легких (ХИЛ) является следствием нарушения процесса мукоцилиарного очищения при МВ [1].

Для большинства пациентов с МВ неблагоприятный прогноз связан с ХИЛ, вызванной доминирующими возбудителями (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex* (BCC), *Achromobacter spp.* и другими неферментирующими микроорганизмами), при которой требуется постоянная дорогостоящая антибактериальная терапия (АБТ) [1, 2]. С увеличением возраста пациентов отмечается увеличение частоты ХИЛ и числа курсов АБТ [3–5].

Актуальным является эрадикация значимых патогенов: *P. aeruginosa*, метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus* — MRSA), *Achromobacter spp.*, BCC. Самым распространенным бактериальным патогеном из группы грамотрицательных микроорганизмов является *P. aeruginosa*. Доказано влияние хронического инфицирования *P. aeruginosa* на прогрессивное снижение функции легких и продолжительность жизни пациентов [5–7].

По данным регистра больных МВ Российской Федерации (2020), частота хронического инфицирования дыхательных путей различной флорой составляет:

- *S. aureus* — 63,1 %;
- *P. aeruginosa* (ХИЛ) — 34,1 %;
- *P. aeruginosa* (интермиттирующее увеличение титра) — 16,9 %;
- BCC — 5,1 %;
- *Achromobacter spp.* — 7,6 %;
- *Stenotrophomonas maltophilia* — 5,3 %;
- MRSA — 3,1 % [5].

Возрастные особенности распространенности *P. aeruginosa* и *Achromobacter spp.* по данным регистра больных МВ Российской Федерации представлены в табл. 1.

Таблица 1
Распространенность *Pseudomonas aeruginosa*
и *Achromobacter spp.* среди детей и взрослых
с муковисцидозом в 2020 г.; %
Table 1
Prevalence of *Pseudomonas aeruginosa*
and *Achromobacter spp.* in children and adults
with cystic fibrosis in 2020; %

Флора	Общая группа	Дети	Взрослые
<i>P. aeruginosa</i> (ХИЛ)	34,1	28,5	59,8
<i>P. aeruginosa</i> (интермиттирующий высев)	16,9	18,2	11,1
<i>Achromobacter spp.</i>	7,6	6,1	14,6

Примечание: ХИЛ – хроническая инфекция легких.

Широкая распространенность синегнойной инфекции связана с приобретением псевдомонадами множественной резистентности к антибактериальным препаратам (АБП). *P. aeruginosa* является значимым возбудителем среди резистентных к АБП грамотрицательных бактерий, вызывающих госпитальные инфекции [8, 9]. По данным анализа резистентности за 2000–2015 гг. [8] показано, что в этот период наиболее часто использовался антисинегнойный АБП колистиметат натрия, активный в отношении 100 % штаммов [9].

По результатам анализа чувствительности синегнойной палочки и других значимых грамотрицательных микроорганизмов (2018–2019) отмечено увеличение числа случаев резистентности *P. aeruginosa* к колистиметату натрия (1,2 % vs 7,1 %) и карбапенемам (17,0 % vs 25,3 %). Увеличилось также число мукоидных фенотипов *P. aeruginosa muc*, резистентных к карбапенемам (40 % vs 45 %) и цефтазидиму (26,3 % vs 30,2 %). По данным анализа штаммов *Achromobacter spp.* также выявлено большое число штаммов, резистентных к карбапенемам (15,4 % vs 29,1 %), с сохранением 100%-ной чувствительности к колистиметату натрия [10].

Колистиметат натрия – продуцент *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* из группы полимиксинов. Оказывает бактерицидное действие на грамотрицательные бактерии с гидрофобной мембраной, находящихся в стадиях деления и покоя путем изменения структуры цитоплазматической мембраны. Препарат разрушает клеточную стенку, проникает в клетку через цитоплазматическую мембрану и вызывает необратимую утечку содержимого клетки и ее гибель [11, 12].

Развитие резистентности обусловлено модификацией липополисахарида или других компонентов в мембране бактериальных клеток. Опыт применения ингаляционного колистиметата натрия у пациентов с полирезистентной грамотрицательной флорой показывает хорошие результаты в отношении клинического и лабораторного эффекта [13].

В настоящее время у больных МВ ингаляционный колистиметат натрия широко используется при инфекциях нижних дыхательных путей, вызванных *P. aeruginosa* [14].

Согласно положениям зарубежных и национальных консенсусов, при терапии грамотрицательной инфекции ведущими препаратами с высокой степенью доказанности эффективности и безопасности являются ингаляционные тобрамицины, колистиметат натрия и азтреонам [14–20].

С возрастом число больных МВ, получающих непрерывную терапию, включающую комбинации различных противосинегнойных ингаляционных АБП, увеличивается в связи с высокой долей инфицирования *P. aeruginosa* и *Achromobacter spp.* у пациентов старшего возраста. Ингаляционные противомикробные препараты используются при первом высеве *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.* для профилактики и лечения легочных обострений, а также контроля над хронической синегнойной инфекцией при МВ [21, 22].

При ингаляционном использовании АБП отмечается ряд преимуществ по сравнению с системной терапией, поскольку относительно высокая концентрация препарата создается непосредственно в легких, при этом улучшаются фармакокинетические / фармакодинамические параметры и снижается токсичность [23].

Целью исследования явилось изучение безопасности и эффективности ингаляционного введения колистиметата натрия.

Материалы и методы

В мае – октябре 2022 г. проведено наблюдательное неинтервенционное проспективное когортное многоцентровое исследование применения колистиметата натрия (торговое наименование Колимистин® порошок для приготовления раствора для ингаляций 1 000 000 ед.) в терапии инфекции *P. aeruginosa* и *Achromobacter spp.* у пациентов с МВ.

В исследование были включены пациенты с подтвержденным диагнозом МВ ($n = 42$: 27 детей (14 (51,85 %) мальчиков, 13 (48,15 %) девочек), средний возраст – $12,4 \pm 4,5$ (5–17) года; 15 взрослых (8 (53,4 %) мужчин, 7 (46,6 %) женщин), средний возраст – $22,7 \pm 6,3$ (19–43) года), наблюдаемые в 4 российских центрах муковисцидоза [6]. Все пациенты получали АБТ ингаляционным колистиметатом натрия в дозах 1–2 млн ед. 2 раза в день через компрессорный ингалятор.

Критерии включения в исследование:

- установленный диагноз МВ;
- возраст 5 лет и старше;
- наличие синегнойной инфекции или инфекции, вызванной *Achromobacter spp.*, – первый высев;
- рецидивирующая ХИЛ;
- подписанное добровольное информированное согласие.

Критерии исключения:

- гиперчувствительность к колистиметату натрия или любому другому компоненту препарата;
- тяжелое состояние пациента;
- декомпенсация органов и систем или сопутствующих заболеваний;
- показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $< 25\%$ долж.;

- увеличение титра ВСС;
- участие пациента в другом исследовании;
- трансплантация легкого / легких в анамнезе или потребность в подобной трансплантации в течение ближайших 6 мес.;

Все пациенты старше 15 лет и родители пациентов от 5 до 17 лет подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование было одобрено Этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» (от 16.05.22, протокол № 4).

Завершили исследование 40 пациентов; у 2 пациентов зафиксирована нежелательные побочные реакции (НПР).

Препарат назначался согласно клиническим рекомендациям и инструкции по медицинскому применению: ингаляции по 1 млн ед. (80 мг) или 2 млн ед. (160 мг) 2 раза в день в течение 3 мес. При этом все пациенты получали базисную терапию.

Дизайн исследования. Больные наблюдались в течение 3 мес. Проведено 3 визита:

- 1-й / скрининговый (оценка микробиологического статуса, показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и состояния пациента);
- 2-й – старт терапии (не позднее 14 дней от скринингового визита).

Если у пациента имелись все необходимые данные до начала исследования, то скрининговый и 1-й визиты были совмещены, т. к. при наличии анализа посева мокроты в течение последнего месяца при скрининговом визите не требовалось много времени для определения критериев включения / исключения.

На 2-м и 3-м визитах проводилась оценка клинических показателей и показателей ФВД, посев мокроты на флору и чувствительность к АБП. Пациенты заполняли анкету самочувствия.

При выполнении спирометрии оценивались показатели ФВД (%_{долж.}) – форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). Исследование ФВД

проводилось в соответствии с критериями Американского торакального (*American Thoracic Society (ATS)* / Европейского респираторного (*European Respiratory Society (ERS)*) обществ [24, 25].

Нутритивный статус больных МВ оценивался с помощью шкалы оценки роста и развития детей (*Anthro plus*), индекса массы тела (ИМТ) по *Quetelet* (масса тела, кг / рост (м)²) (Всемирная организация здравоохранения: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/software>). При оценке нутритивного статуса детей использовалась система перцентилей. За нормальные величины принимались значения от 26-го до 75-го перцентиля. Целевым значением для детей и подростков с МВ являлись показатели, соответствующие нормальным цифрам для здоровых детей того же пола и возраста (50-й перцентиль).

Микробиологические исследования

Исследование проводилось в соответствии с Руководством по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с МВ [26], а также методическими рекомендациями «Методы бактериологического исследования условно-патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии» (утверждены Министерством здравоохранения РФ 19.12.91) [27] в лаборатории клинической микробиологии и микробной экологии человека Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Исследования по определению чувствительности к антимикробным препаратам проводились согласно рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» [28, 29].

Оценка клинических симптомов проводилась на 2-м и 3-м визитах по 4-балльной шкале (табл. 2).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS *Statistics* 26.

Проверка выборок на нормальность распределения осуществлялась при помощи критерия Ша-

Таблица 2
Оценка клинических симптомов у пациентов с муковисцидозом, получающих ингаляционный колестиметат натрия; баллы

Table 2
Assessment of clinical symptoms in patients with cystic fibrosis receiving inhaled sodium colistimethate; score

Показатель	0	1	2	3
Кашель	Нет	Слабо выражен	Умеренно выражен	Сильный
Мокрота:				
• количество	Нет	Слабо выражена	Умеренно выражена	Обильная
• характер	Слизистая	Серозно-гнойная	Гнойно-серозная	Гнойная
Одышка	Нет	Слабо выражена	Умеренно выражена	Сильная
Температура, °C	< 36,9	37,0–37,9	38,0–38,9	> 39,0
Боль в груди	Нет	Слабо выражена	Умеренно выражена	Сильная

Примечание: минимальное количество баллов – 0, максимальное – 18.

Note: the minimum score is 0, the maximum score is 18.

пиро—Уилка. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния для количественных данных служили среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) (при нормальном распределении); медиана (Me) ($Q1$; $Q3$) квартили (при распределении, отличном от нормального).

Формат представления качественных признаков — абсолютные числа с указанием долей (%).

Статистическая обработка для анализа количественных данных проводилась с использованием критерия Манна—Уитни, для анализа номинальных данных при использовании критерия C^2 Пирсона, точного критерия Фишера.

Для сравнения связанных совокупностей (анализ «до—после») в зависимости от нормальности распределения использовался парный t -критерий Стьюдента (нормальное распределение), критерии Уилкоксона (распределение, отличное от нормального). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Завершили исследование 40 пациентов (15 взрослых и 25 детей). У 2 детей терапия была прекращена из-за развившихся НПР.

У всех пациентов, кроме одного, установлен «тяжелый» генотип, представленный патогенными вариантами гена *CFTR* I и II классов; 20 (47,6 %) пациентов являлись гомозиготами по генетическому варианту *F508del*, 15 (35,7 %) — компаунд-гетерозиготами с наличием в генотипе патогенного варианта *F508del*. У остальных пациентов варианта *F508del* в генотипе не выявлено. У 1 ребенка отмечен «мягкий» генотип *CFTR* Δ 2,3/*E92K*.

Таргетную терапию получали 22 (52 %) пациента, из них 18 (81 %) детей. Лумакафтор / ивакафтор получали 15 пациентов (4 взрослых); 7 детей (взрослых пациентов среди них не было) получали элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор.

Из 42 пациентов, включенных в исследование, синегнойная инфекция выявлена у 38 (90,5 %), в т. ч. у 32 (71,4 %) пациентов, среди которых 19 (45,2 %) детей, — хроническая синегнойная инфекция; из 4 (4,9 %) детей с рецидивирующим уве-

личением титра *P. aeruginosa* у 2 наблюдался первичный высев. У 2 взрослых (у 1 выявлена ассоциация с *P. aeruginosa*, плоские колонии) из 11 пациентов с хронической синегнойной инфекцией в микробиологическом статусе обнаружено возрастание количества мукоидных колоний *P. aeruginosa*.

У 2 (4,7 %) пациентов выявлена микробная ассоциация — сочетание увеличения титра *P. aeruginosa* и MRSA, у 1 (2,3 %) — *P. aeruginosa* + *Achromobacter spp.* Хроническое увеличение титра *Achromobacter spp.* отмечено у 4 (9,5 %) взрослых пациентов.

Характеристика пациентов в зависимости от увеличения микрофлоры представлена в табл. 3.

Дети до 8 лет получали ингаляции колистиметата натрия в дозе 1 млн ед. (80 мг) 2 раза в день, дети старше 8 лет и взрослые — в дозе 2 млн ед. (160 мг) 2 раза в день.

При оценке изучаемых показателей в динамике на старте и через 3 мес. (оценивался нутритивный статус (масса тела, рост, ИМТ, ИМТ (перцентили) у детей, данные функции внешнего дыхания — ФЖЕЛ, ОФВ₁) у пациентов общей группы выявлено достоверное увеличение массы тела и роста (у взрослых — ИМТ и оценки самочувствия (в баллах). Динамика данных показателей представлена в табл. 4. Изменения показателей ФВД были недостоверными.

При распределении пациентов по возрастным группам (взрослые — старше 18 лет; дети — 5–17 лет) выявлена достоверная положительная динамика у детей по данным абсолютных значений массы тела и роста, оценки самочувствия в течение 3 мес. и терапии (табл. 5). У взрослых пациентов достоверного изменения изучаемых показателей не отмечено, за исключением динамики абсолютного значения массы тела, которая на старте терапии составила $60,1 \pm 12,5$ кг, через 3 мес. — $60,6 \pm 12,5$ кг ($p < 0,046$).

При оценке бактериологической эффективности по сравнению с показателями на старте терапии определялось число больных, у которых отсутствовал высев, был снижен, повышен или сохранен титр, выявлена суперинфекция (присоединение другой значимой микрофлоры).

При анализе микробиологического статуса через 3 мес. терапии колистиметатом натрия выявлено от-

Таблица 3
Распределение пациентов по микробиологическому статусу в зависимости от возраста; n (%)

Table 3
Distribution of patients by microbiological status depending on age; n (%)

Микробиологический статус	Дети (n = 27)	Взрослые (n = 15)	Общая группа (n = 42)
Первый высев <i>P. aeruginosa</i>	2 (7,4)	0	2 (4,7)
Рецидивирующий высев <i>P. aeruginosa</i>	4 (14,82)	0	4 (9,4)
Хронический высев <i>P. aeruginosa</i>	19 (70,1)	11 (73,3)	30 (75,0)
Хронический высев <i>P. aeruginosa</i> + MRSA	2 (7,4)	0	3 (7,1)
Хронический высев <i>P. aeruginosa</i> + <i>Achromobacter spp.</i>	0	1 (6,66)	1 (2,3)
Хроническое увеличение титра <i>Achromobacter spp.</i>	0	3 (20,0)	3 (7,14)
Итого	27 (100)	15 (100)	42 (100)

Примечание: MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) — метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*.

Таблица 4
Динамика основных показателей эффективности применения колестиметата натрия в течение 3 мес. наблюдения; $M \pm SD$

Table 4
Dynamics of the main indicators of the effectiveness of the use of sodium colistimethate during 3 months; $M \pm SD$

Показатель	n	Старт	3 мес.	$p < 0,05$
Рост, см, $Me (Q1; Q3)$	40	160,0 (144,5; 169,5)	160,5 (147,5; 170,5)	0,007
Масса тела, кг	40	46,7 $\pm$ 2,9	47,4 $\pm$ 2,8*	0,001
ИМТ, кг / м ² :				
• взрослые	15	20,7 $\pm$ 3,1	20,8 $\pm$ 3	0,013
• дети (перцентили)	25	29,72 $\pm$ 5,05	30,63 $\pm$ 5,08	0,681
ФЖЕЛ, % _{дож.} , $Me (Q1; Q3)$	38	96 (78,5; 107,9)	98(80,6; 107,0)	0,123
ОФВ ₁ , % _{дож.} , $Me (Q1; Q3)$	38	89,0 (64,0; 100,0)	86,0 (62,5; 104,0)	0,174
Баллы	40	5,02 $\pm$ 3,38	3,92 $\pm$ 3,49**	0,001

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; Me – медиана; * – увеличение за 3 мес. терапии массы тела у 55 % пациентов; ** – оценка по шкале самочувствия достоверно понизилась у 58 % пациентов.

Note: *, increase of body weight during 3 months of the treatment in 55% of patients; **, assessment on the scale of well-being significantly decreased in 58% of patients.

Таблица 5
Динамика основных показателей эффективности применения колестиметата натрия в течение 3 мес. наблюдения в группе детей ($n = 25$); $M \pm SD$

Table 5
Dynamics of the main indicators of the effectiveness of the use of sodium colistimethate during 3 months in the group of children ($n = 25$); $M \pm SD$

Показатель	Старт	3 мес.	$p < 0,05$
Рост, см	145,9 $\pm$ 24,7	147,1 $\pm$ 24,4*	0,0001
Масса тела, кг	38,7 $\pm$ 16,3	39,5 $\pm$ 15,8**	0,034
ИМТ, кг / м ² , перцентили (дети)	29,72 $\pm$ 24,75	30,63 $\pm$ 24,91	0,681
ФЖЕЛ	92,3 $\pm$ 18,81	94,92 $\pm$ 16,42	0,106
ОФВ ₁ , $Me (Q1; Q3)$	94,5 (73,75; 103,0)	99,9 (74; 105,25)	0,092
Баллы	5,02 $\pm$ 3,38	3,92 $\pm$ 3,49***	0,002

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; Me – медиана; увеличение за 3 мес. терапии у 60 % пациентов: * – роста; ** – массы тела; *** – через 3 мес. наблюдения оценка по шкале самочувствия достоверно понизилась у 48 % пациентов.

Note: increase over 3 months of the treatment in 60% of patients: *, growth; **, body weights; ***, after 3 months, the assessment on the scale of well-being significantly decreased in 48% of patients.

сутствие высева у 20 % пациентов до 18 лет (у 2 пациентов отмечен первичный высев, у 2 – рецидивирующее увеличение титра *P. aeruginosa*). У пациентов, у которых на старте терапии выявлено увеличение количества плоских и мукоидных колоний ($n = 2$), через 3 мес. ингаляций отмечено отсутствие возрастания плоских колоний, но степень обсемененности мукоидных колоний *P. aeruginosa* оставалась без изменений. Также на старте терапии у 4 взрослых пациентов наблюдалось массивное увеличение титра *Achromobacter spp.*, у 1 – в ассоциации с *P. aeruginosa*. Через 3 мес. терапии в посеве мокроты у 1 пациента увеличения титра *Achromobacter spp.* не выявлено. Также у взрослых пациентов с хроническим увеличением титра *P. aeruginosa* ($n = 2$) через 3 мес. применения колестиметата натрия микробиологическое обследование не выполнено.

Исходный титр обсемененности отмечен у 3 пациентов, которые на фоне терапии ингаляционным колестиметатом натрия перенесли обострение бронхолегочного процесса, у них проведен курс внутривенной АБТ в течение 14 дней.

Динамика эффективности терапии по данным микробиологического обследования представлена в табл. 6.

Выявлены различия динамики степени обсемененности у пациентов разных возрастных групп (дети и взрослые). Отсутствие высева после 3 мес. лечения отмечено у 7 (28 %) из 25 детей, у 5 (20 %) пациентов отмечено снижение титра. У 13 (52 %) детей титр обсемененности не изменился. У взрослых пациентов отсутствия высева синегнойной палочки не выявлено. Степень обсемененности у 3 пациентов, у которых отмечено повышение уровня *Achromobacter spp.*, не изменилась, однако у 1 пациента при хроническом высеве *Achromobacter spp.* и *P. aeruginosa* повышения титра после 3 мес. лечения колестиметатом натрия не выявлено.

Во время исследования у 9 (21 %) пациентов (8 взрослых, 1 ребенок) отмечено обострение бронхолегочного процесса, при котором потребовалась внутривенная АБТ ($n = 7$), при этом увеличение титра *Achromobacter spp.* отмечено у 3 из них, 2 пациента получали пероральную АБТ во время обострения.

Таблица 6
Динамика степени обсемененности *Pseudomonas aeruginosa* и *Achromobacter spp.* при микробиологическом исследовании биоматериала из нижних дыхательных путей пациентов с муковисцидозом (n = 40)

Table 6
Dynamics of the degree of contamination by *Pseudomonas aeruginosa* and *Achromobacter spp.* during microbiological examination of biomaterial from the lower respiratory tract of patients with cystic fibrosis (n = 40)

Показатель	n (%)	Примечание
<i>P. aeruginosa</i> (n = 36) + <i>Achromobacter spp.</i> (n = 4)		
Отсутствие высева	8 (20,0)	Из 8 пациентов 7 – дети. У 1 взрослого пациента отсутствовал высев и <i>Achromobacter spp.</i> , и <i>P. aeruginosa</i>
Сохранение титра <i>P. aeruginosa</i> (n = 17), <i>Achromobacter spp.</i> (n = 3)	20 (50,0)	У 2 пациентов отсутствовал высев <i>P. aeruginosa</i> при сохраняющемся титре высева <i>P. aeruginosa muc</i>
		У 1 пациента при том же титре <i>P. aeruginosa</i> отмечен первый высев <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
		У 3 пациентов при хроническом увеличении титра <i>Achromobacter spp.</i> не выявлено тенденции к изменению титра обсемененности
Снижение титра	9 (22,5)	Все пациенты с <i>P. aeruginosa</i>
Увеличение титра	1 (2,5)	У 1 пациента с <i>P. aeruginosa</i> отмечено увеличение титра с 10^3 до 10^4
Нет данных	2 (5)	У 2 пациентов микробиологическое обследование не выполнено
Итого	40 (100,0)	–

Кратковременные НПР на старте терапии наблюдались в 8 случаях, при этом медикаментозной терапии и отмены препарата не потребовалось. У 2 (4,76 %) взрослых пациентов отмечалась тошнота во время терапии, отмены препарата также не потребовалось.

Через 3 мес. терапии колестиметатом натрия хорошая переносимость отмечена у 38 (90,47 %) пациентов, усиление кашля и незначительная одышка – у 3 (7,14 %) детей, один из них жаловался на неприятный вкус. Данные проявления купировались самостоятельно, отмены препарата не потребовалось. У 1 взрослого пациента в начале терапии появилось кровохарканье, которое отмечалось и до применения колестиметата натрия. На першение в горле пожаловался 1 взрослый пациент. У 2 (4,76 %) детей ингаляции были отменены в связи с ухудшением состояния на старте терапии. Пациентка 17 лет предъявляла жалобы на затруднение дыхания, кашель, большое количество мокроты на 3-и сутки приема препарата. Терапия колестиметатом натрия была отменена, НПР купировались в течение 1 суток. При повторной попытке приема препарата через 1 нед. симптоматика повторилась. Препарат был отменен, более не назначался. Оформлено извещение в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения. У другой пациентки 7 лет на 1-е сутки после начала ингаляций колестиметата натрия отмечено затруднение дыхания, осиплость голоса, гиперемия щек. Препарат был отменен на 2-е сутки применения, симптоматика купировалась через 1 сутки, более не повторялась. Также было оформлено извещение в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения о НПР на препарат. О данных случаях был также извещен производитель препарата.

Обсуждение

Основной причиной неблагоприятного прогноза у больных МВ являются инфекционные процессы в легких, вызываемые различными возбудителями, среди которых доминирующими являются синегнойная палочка и другая грамотрицательная полирезистентная флора. При присоединении грамотрицательной флоры ухудшается состояние больных, что способствует деградации функции легких, снижению нутритивного статуса и продолжительности жизни.

Контроль над хронической и рецидивирующей синегнойной инфекцией и эрадикационные курсы первого высева синегнойной палочки и *Achromobacter spp.* обеспечиваются при ингаляционной противосинегнойной терапии, прежде всего препаратами колестиметата натрия, которые входят во многие эрадикационные и терапевтические схемы у больных МВ в России, Европе и многих стран мира [12, 14, 20–23]. В настоящее время в Российской Федерации существует большое количество препаратов колестиметата натрия различных производителей. Эффективность изучаемого препарата колестиметата натрия (Колимистин®) продемонстрирована при применении у пациентов с синегнойной инфекцией и высевом *Achromobacter spp.* Прибавка массы тела ($p < 0,007$) и роста ($p < 0,001$) отмечена у всех пациентов (общей группы и детей), при этом у детей наблюдалось достоверное увеличение массы тела ($p < 0,034$) и роста ($p < 0,0001$). Увеличения перцентили ИМТ не отмечено, т. к. изменение ИМТ зависит от изменений массы тела или роста. Через 3 мес. после терапии у пациентов старше 18 лет зарегистрировано достоверное увеличение массы тела ($p < 0,045$) и ИМТ ($p < 0,013$), однако достоверного увеличения показателей ФВД (ФЖЕЛ

и ОФВ₁) не выявлено. Эффективность проводимой терапии установлена при оценке самочувствия в общей группе взрослых ($p < 0,001$) и детей ($p < 0,002$), причем у взрослых пациентов достоверной разницы не выявлено ($p < 0,067$). Во время исследования 8 (19 %) пациентов перенесли обострение бронхолегочного процесса, в 7 случаях потребовалось применение внутривенной АБТ.

Эффективность препарата доказана при анализе бактериальной обсемененности: у 8 (20,0 %) пациентов через 3 мес. в контрольном посеве мокроты возращение исследуемой флоры отсутствовало (у 7 пациентов увеличения титра *P. aeruginosa* не выявлено, у 1 взрослого *Achromobacter spp.* не высеян, ранее у него наблюдался хронический высев *Achromobacter spp.*). У 9 (22,5 %) пациентов отмечено снижение титра *P. aeruginosa*. У 50 % пациентов титр не изменился, незначительное увеличение титра обсемененности при высевах (10^3 до 10^4) отмечено только в 1 случае. У 1 пациента с синегнойной инфекцией после курса применения препарата в посеве мокроты выявлен новый патоген — *Stenotrophomonas maltophilia*.

Показана хорошая переносимость препарата Колимистин®: исследование завершили 40 (95,23 %) пациентов, лишь у 2 детей препарат был отменен в связи с НПР. Остальные НПР, отмеченные лечащими врачами и пациентами на фоне терапии, купировались самостоятельно в короткие сроки (2–3 дня), отмены препарата не потребовалось.

Заключение

По результатам наблюдательного многоцентрового проспективного когортного исследования по применению препарата колистиметата натрия (торговое наименование Колимистин®) у взрослых и детей с МВ продемонстрирована его эффективность и безопасность при бронхолегочной инфекции, вызванной *P. aeruginosa* в монокультуре и ассоциации с *Achromobacter spp.* Таким образом, препарат может быть рекомендован для применения у детей и взрослых при МВ.

Литература

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., ред. Муковисцидоз. 2-е изд. М.: Медпрактика; 2021.
- Emerson J., Rosenfeld M., McNamara S. et al. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34 (2): 91–100. DOI: 10.1002/ppul.10127.
- Лазарева А.В., Чеботарь И.В., Крыжановская О.А. и др. Pseudomonas aeruginosa: патогенность, патогенез и патология. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2015; 17 (3): 170–186. Доступно на: <https://cmac-journal.ru/publication/2015/3/cmac-2015-t17-n3-p170/cmac-2015-t17-n3-p170.pdf>
- Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю. и др. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2010; 87 (1): 15–20. Доступно на: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13395>
- Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. М.: Медпрактика-М; 2022. Доступно на: http://audit-orfan.clin-reg.ru/assets/files/site_Registre_2020.pdf

- Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранова Н.И., ред. Национальный консенсус. «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боргес; 2019. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogram.pdf>
- Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Pseudomonas aeruginosa в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019; 21 (2): 147–159. DOI: 10.36488/смас.2019.2.147-159.
- Поликарпова С.В., Кондратьева Е.И., Шабалова Л.А. и др. Микрофлора дыхательных путей у больных муковисцидозом и чувствительность к антибиотикам в 15-летнем наблюдении (2000–2015 гг.). *Медицинский совет.* 2016; (15): 84–89. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-15-84-89.
- Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., Чернуха М.Ю., Сиянова Е.А. Молекулярные механизмы формирования антибиотикорезистентности у Pseudomonas aeruginosa при хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. Тезисы XX международного конгресса МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2018; 20 (Прил. 1): 8. Доступно на: https://www.ulsu.ru/media/uploads/artamonovam2013%40yandex.ru/2018/12/13/XX_%D0%9C%D0%90%D0%9A%D0%9C%D0%90%D0%A5_%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%81%D1%8B.pdf
- Воронкова А.Ю., Кондратьева, Чернуха М.Ю. и др. Анализ микробиологического пейзажа пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации в 2018–2019 г. *Российский вестник педиатрии и неонатологии.* 2020; 65 (4): 298. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-mikrobiologicheskogo-peyzazha-patsientov-s-mukovistsidozom-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-2019g/viewer>
- Hengzhuang W., Green K., Pressler T. et al. Optimization of colistin dosing regimen for cystic fibrosis patients with chronic Pseudomonas aeruginosa biofilm lung infections. *Pediatr. Pulmonol.* 2019; 54 (5): 509–557. DOI: 10.1002/ppul.24269.
- Шабалова Л.А., Поликарпова С.В., Пивкина Н.В. и др. Опыт применения колистиметата натрия (Колистина) при синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского.* 2016; (6): 85–88. Доступно на: http://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/355/2016_6_4772.pdf [Дата обращения: 20.03.23].
- Балалаева М.А., Селиванова Л.В., Дымова О.В. и др. Клинический случай эффективного лечения пневмонии, вызванной полирезистентными штаммами, с использованием ингаляционного колистиметата натрия. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2022; 19 (6): 72–77. DOI: 10.1021/2078-5658-2022-19-6-72-77.
- Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
- Morton R., Doe S., Banya W. et al. EPS7.10 Clinical benefit of continuous nebulised Aztreonam Lysine for Inhalation (AZLI) in adults with cystic fibrosis — a retrospective cohort study. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16 (Suppl. 1): 55. DOI: 10.1016/S1569-1993(17)30340-5.
- Ratjen F., Munck A., Kho P. et al. Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010; 65 (4): 286–291. DOI: 10.1136/thx.2009.121657.
- Taccetti G., Bianchini E., Cariani L. Early antibiotic treatment for Pseudomonas aeruginosa eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax.* 2012; 67 (10): 853–859. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2011-200832.
- Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L. et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (1): 29–34. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.06.001.
- Döring G., Flume P., Heijerman H. et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (6): 461–479. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.10.004.
- Smith S., Rowbotham N.J., Regan K.H. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane*

- Database Syst. Rev.* 2018; 3 (3): CD001021. DOI: 10.1002/14651858.CD001021.pub3.
21. Vardakas K.Z., Voulgaris G.L., Samonis G., Falagas M.E. Inhaled colistin monotherapy for respiratory tract infections in adults without cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2018; 51 (1): 1–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.05.016.
 22. Langton Hewer S.C., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (11): CD004197. DOI: 10.1002/14651858.cd004197.pub4.
 23. Taccetti G., Francalanci M., Pizzamiglio G. et al. Cystic fibrosis: recent Insights into inhaled antibiotic treatment and future perspectives. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10 (3): 338. DOI: 10.3390/antibiotics10030338.
 24. 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.
 25. Polgar G.V. Promadhat pulmonary function testing in children: Techniques and standards. Philadelphia: W.B.Saunders Co; 1971.
 26. Поликарпова С.В., Жилина С.В., Кондратенко О.В. и др. Руководство по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом. Тверь; 2019.
 27. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Методы бактериологического исследования условно патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии. Методические рекомендации. М.; 1991. Доступно на: <https://files.stroyinf.ru/Index2/1/4293727/4293727337.htm> [Дата обращения: 30.30.2023].
 28. Рекомендации МАКМАХ. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. 2021. Доступно на: <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/> [Дата обращения: 17.03.2023].
 29. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0. 2022. Available at: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints [Accessed: March 17, 2023].
 30. Polikarpova S.V., Kondratyeva E.I., Shabalova L.A. et al. [Microflora of the respiratory tract in patients with cystic fibrosis and sensitivity to antibiotics in a 15-year follow-up (2000–2015)]. *Meditsinskiy sovet.* 2016; (15): 84–89. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-15-84-89 (in Russian).
 31. Avetisyan L.R., Shaginyan I.A., Chernukha M.Yu., Siyanova E.A. [Molecular mechanisms of formation of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* during chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. Abstracts of the XX International IACMAC Congress on Antimicrobial Therapy and Clinical Microbiology]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2018; 20 (Suppl. 1): 8. Available at: https://www.ulsu.ru/media/uploads/artamonovamn2013%40yandex.ru/2018/12/13/XX_%D0%9C%D0%90%D0%9A%D0%9C%D0%90%D0%A5_%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%81%D1%8B.pdf (in Russian).
 32. Voronkova A.Yu., Kondratyeva, Chernukha M.Yu. et al. [Analysis of the microbiological landscape of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation in 2018–2019]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2020; 65 (4): 298. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-mikrobiologicheskogo-peyzazha-patsientov-s-mukovistsidozom-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-2019g/viewer> (in Russian).
 33. Hengzhuang W., Green K., Pressler T. et al. Optimization of colistin dosing regimen for cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* biofilm lung infections. *Pediatr. Pulmonol.* 2019; 54 (5): 509–657. DOI: 10.1002/ppul.24269.
 34. Shabalova L.A., Polikarpova S.V., Pivkina N.V. et al. [Experience of sodium colistimethate (colistin) use for *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2016; (6): 85–88 Available at: http://pediatria-journal.ru/files/upload/mags/355/2016_6_4772.pdf [Accessed: March 20, 2023] (in Russian).
 35. Balalaeva M.A., Selivanova L.V., Dymova O.V. et al. [Clinical case of effective treatment of pneumonia caused by polyresistant strains with the use of inhalation colistimethate sodium]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2022; 19 (6): 72–77. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-72-77 (in Russian).
 36. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
 37. Morton R., Doe S., Banya W. et al. EPS7.10 Clinical benefit of continuous nebulised Aztreonam Lysine for Inhalation (AZLI) in adults with cystic fibrosis – a retrospective cohort study. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16 (Suppl. 1): 55. DOI: 10.1016/S1569-1993(17)30340-5.
 38. Ratjen F., Munck A., Kho P. et al. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010; 65 (4): 286–291. DOI: 10.1136/thx.2009.121657.
 39. Taccetti G., Bianchini E., Cariani L. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax.* 2012; 67 (10): 853–859. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200832.
 40. Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L. et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (1): 29–34. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.06.001.
 41. Döring G., Flume P., Heijerman H. et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (6): 461–479. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.10.004.
 42. Smith S., Rowbotham N.J., Regan K.H. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 3 (3): CD001021. DOI: 10.1002/14651858.CD001021.pub3.
 43. Vardakas K.Z., Voulgaris G.L., Samonis G., Falagas M.E. Inhaled colistin monotherapy for respiratory tract infections in adults without cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2018; 51 (1): 1–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.05.016.
 44. Langton Hewer S.C., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (11): CD004197. DOI: 10.1002/14651858.cd004197.pub4.
 45. Taccetti G., Francalanci M., Pizzamiglio G. et al. Cystic fibrosis: recent Insights into inhaled antibiotic treatment and future perspectives. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10 (3): 338. DOI: 10.3390/antibiotics10030338.

Поступила: 15.04.23
Принята к печати: 08.06.23

References

1. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I., eds. [Cystic fibrosis]. 2nd Edn. Moscow: Medpraktika; 2021 (in Russian).
2. Emerson J., Rosenfeld M., McNamara S. et al. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34 (2): 91–100. DOI: 10.1002/ppul.10127.
3. Lazareva A.V., Chebotar' I.V., Kryzhanovskaya O.A. et al. [Pseudomonas aeruginosa: pathogenicity, pathogenesis and diseases]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2015; 17 (3): 170–186. Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2015/3/cmac-2015-t17-n3-p170/cmac-2015-t17-n3-p170.pdf> (in Russian).
4. Shaginyan I.A., Kapranov N.I., Chernukha M.Yu. et al. [Microbial landscape of developing developmental pathways in different age groups of children with cystic fibrosis]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2010; 87 (1): 15–20. Available at: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13395> (in Russian).
5. Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Starinova M.A., eds. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2020]. Moscow: Medpraktika-M; 2022. Available at: http://audit-orfan.clin-reg.ru/assets/files/site_Registre_2020.pdf (in Russian).
6. Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranova N.I., eds. [National consensus. Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy. Moscow: Borges; 2019. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf> (in Russian).
7. Sukhorukova M.V., Eidelstein M.V., Skleenova E.Yu. et al. [Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacterales isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study “MARATHON 2015–2016”]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2019; 21 (2): 147–159. DOI: 10.36488/cmac.2019.2.147-159 (in Russian).

24. 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.
25. Polgar G.V. Promadhat pulmonary function testing in children: Techniques and standards. Philadelphia: W.B.Saunders Co; 1971.
26. Polikarpova S.V., Zhilina S.V., Kondratenko O.V. et al. [Guidelines for the microbiological diagnosis of respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis]. Tver'; 2019 (in Russian).
27. Ministry of Health of the Russian Federation [Methods of bacteriological research of conditionally pathogenic microorganisms in clinical microbiology: Guidelines]. Moscow; 1991. Available at: <https://files.stroyinf.ru/Index2/1/4293727/4293727337.htm> [Accessed: March 03, 2023] (in Russian).
28. [IACMAC recommendations. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs]. 2021. Available at: <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/> [Accessed: March 17, 2023] (in Russian).
29. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0. 2022. Available at: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints [Accessed: March 17, 2023].

Received: April 15, 2023

Accepted for publication: June 08, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Воронкова Анна Юрьевна — 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; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Anna Yu. Voronkova, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution "Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region"; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Жекайте Елена Кястутисовна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Elena K. Zhekayte, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution "Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region"; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

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»; тел.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)

Viktoriya D. Sherman, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)

Амелина Елена Львовна — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 410-67-00; e-mail: eamalina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 410-67-00; e-mail: eamalina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Орлов Александр Владимирович — к. м. н., заведующий инфекционно-бронхиальным отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская больница святой Ольги»; доцент кафедры педиатрии и неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский

университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 246-09-41; e-mail: orlovcf@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2069-7111>)

Aleksander V. Orlov, Candidate of Medicine, Head of the Infectious-Boxing Department, St. Petersburg State Budgetary Institution of Health Care "Children's City Hospital of St. Olga"; Associate Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 246-09-41; e-mail: orlovcf@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2069-7111>)

Усачева Ольга Викторовна — врач-пульмонолог Детской поликлиники № 1 Государственного бюджетного клинического учреждения здравоохранения Ярославской области «Центральная городская больница» Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области; тел.: (4852) 72-89-52; e-mail: ousachyova@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0009-0006-5465-8854>)

Olga V. Usacheva, Pulmonologist, Children's Polyclinic No.1, State Budgetary Clinical Health Institution of the Yaroslavl Region "Central City Hospital", Department of Health and Pharmacy, Yaroslavl Region; tel.: (4852) 72-89-52; e-mail: ousachyova@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0009-0006-5465-8854>)

Тараканова Валентина Викторовна — врач-пульмонолог отделения пульмонологии Государственного бюджетного клинического учреждения здравоохранения Ярославской области «Центральная городская больница» Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области; тел.: (4852) 72-89-52; e-mail: valentinatarakanova10@gmail.com

Valentina V. Tarakanova, Pulmonologist, Pulmonology Department, State Budgetary Clinical Health Institution of the Yaroslavl Region "Central City Hospital", Department of Health and Pharmacy, Yaroslavl Region; tel.: (4852) 72-89-52; e-mail: valentinatarakanova10@gmail.com

Смирнова Лариса Владимировна — к. м. н., врач-пульмонолог детского пульмонологического отделения Государственного бюджетного клинического учреждения здравоохранения Ярославской области «Центральная городская больница» Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области; тел.: (4852) 72-89-52; e-mail: smirnova-yar@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4728-2570>)

Larisa V. Smirnova, Candidate of Medicine, Pediatric Pulmonology Department, State Budgetary Clinical Health Institution of the Yaroslavl Region "Central City Hospital", Department of Health and Pharmacy, Yaroslavl Region; tel.: (4852) 72-89-52; e-mail: smirnova-yar@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4728-2570>)

Паснова Екатерина Витальевна — заведующая отделением муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 237-02-23; e-mail: repjeva.katerina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0317-0502>)

Ekaterina V. Pasnova, Head of the Department of Cystic Fibrosis, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution "Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region"; tel.: (499) 237-02-23; e-mail: repjeva.katerina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0317-0502>)

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

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

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; заместитель директора по науке Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of cystic fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Deputy Director for Science, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution "Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region"; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Участие авторов

Кондратьева Е.И. — концепция и дизайн исследования
Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К., Шерман В.Д., Амелина Е.Л., Орлов А.В., Усачева О.В., Смирнова Л.В., Тараканова В.П. — сбор клинического материала

Воронкова А.Ю. — обработка баз данных

Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю. — написание и редактирование текста
Одинаева Н.Д., Паснова Е.В. — организация исследования

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы при подготовке 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 study

Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Zhekaite E.K., Sherman V.D., Amelina E.L., Orlov A.V., Usacheva O.V., Smirnova L.V., Tarakanova V.P. — collecting the clinical material

Voronkova A.Yu. — database processing

Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu. — writing and editing the text

Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Pasnova E.V. — organization of the study
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 accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ



Лекарственный препарат **Колимистин** (МНН: колистиметат натрия) - циклический полипептидный антибиотик группы полимиксинов.

Используется для лечения серьезных инфекций, вызванных чувствительными аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у взрослых и детей с 6 лет.

Колимистин может применяться инъекционно, инфузионно и ингаляционно.

Данное лекарственное средство полностью произведено в России.

Держатель Регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии потребителей - **ООО «Ринфарм»**

Тел.: +7 (495) 933-03-85

drugsafety@rinpharm.com

119435, г. Москва, Большой Саввинский пер., д. 11

подъезд 2, этаж 4

www.rinpharm.com



Узнать подробнее о препарате и ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению Вы можете на сайте препарата перейдя по ссылке QR-кода

www.colimistin.ru

www.колимистин.рф



Ринфарм - российская фармацевтическая компания активно развивающая направление по разработке, производству и выводу на рынок собственных воспроизведенных и оригинальных лекарственных препаратов полностью производимых на территории РФ и стран ЕАЭС для обеспечения пациентов качественными и доступными лекарственными средствами.

Использование колистиметата натрия в комплексной терапии муковисцидоза у пациентов моложе 6 лет

Н.В.Петрова¹ ✉, О.И.Симонова^{1,2}, Л.С.Гордеев¹, Ч.Г.Анай-оол¹, Е.А.Самойлова¹

¹ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.

Резюме

При своевременной и адекватной антибактериальной терапии (АБТ) инфекций дыхательных путей (ДП) у пациентов с муковисцидозом (МВ) уменьшается хроническое воспаление, замедляются темпы снижения функции легких и предотвращается селекция резистентных штаммов. Использование ингаляционных форм антибактериальных препаратов (АБП), позволяющих создавать высокие концентрации АБП в ДП и минимизировать системные побочные реакции, особенно актуально при лечении детей раннего и дошкольного возраста. **Целью** исследования явилась оценка эффективности комбинированной терапии и переносимость ингаляционного колистиметата натрия при лечении обострений инфекционного процесса у пациентов с МВ моложе 6 лет. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинских документов пациентов с МВ и инфекциями, вызванными *Pseudomonas aeruginosa*, госпитализированных в пульмонологическое отделение Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации с июня 2021 по март 2023 г., получавших ингаляционную терапию колистиметатом натрия. **Результаты.** У пациентов с МВ ($n = 17$) моложе 6 лет проведено 20 курсов терапии. Средняя продолжительность лечения составила 10,4 дня (от 4 до 19 суток). Нежелательных реакций, при которых потребовалась бы отмена препарата, не зарегистрировано. Клиническая и микробиологическая эффективность комбинированной терапии составила 60 %. **Заключение.** Ингаляции колистиметата натрия при лечении обострений инфекций ДП, вызванных *P. aeruginosa*, хорошо переносились пациентами моложе 6 лет и не сопровождалась развитием нежелательных лекарственных реакций.

Ключевые слова: муковисцидоз, синегнойная палочка, *Pseudomonas aeruginosa*, колистиметат натрия, ингаляционная антибактериальная терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована при финансовой поддержке Общества с ограниченной ответственностью «АЛФАРМА». Общество с ограниченной ответственностью «АЛФАРМА» не несет ответственности за содержание статьи. Мнение Общества с ограниченной ответственностью «АЛФАРМА» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Этическая экспертиза. Перед применением колистиметата натрия от законного представителя каждого из пациентов получено информированное согласие на использование препарата *off label* и проведена врачебная комиссия.

© Петрова Н.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Петрова Н.В., Симонова О.И., Гордеев Л.С., Анай-оол Ч.Г., Самойлова Е.А. Использование колистиметата натрия в комплексной терапии муковисцидоза у пациентов моложе 6 лет. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 510–516. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-510-516

Using colistimethate sodium in complex therapy of cystic fibrosis in children under 6 years of age

Nataliya V. Petrova¹ ✉, Olga I. Simonova^{1,2}, Leonid S. Gordeev¹, Chingis G. Anai-ool¹, Ekaterina A. Samoilova¹

¹ Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation: Lomonosovskiy prospect 2, build. 1, Moscow, 119296, 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, 119048, Russia

Abstract

Early and adequate antibacterial therapy of airway infections in patients with cystic fibrosis (CF) may lead to decrease in chronic inflammation, delay the worsening of pulmonary function, and prevent the selection of resistant bacteria. Inhaled forms of antibiotics, which can help to achieve high concentrations of drug in airways and minimize systemic adverse reactions, are particularly important when treating children under 6 years of age. **Purpose.** To evaluate effectiveness of combined therapy and tolerability of therapy with inhaled colistimethate sodium when treating exacerbations of infectious process in children with cystic fibrosis under 6 years of age. **Methods.** A retrospective analysis of medical records of patients with CF and infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* who were admitted to pulmonology department of Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation from June of 2021 to March of 2023 and who were treated with inhaled colistimethate sodium. **Results.** 20 courses of therapy in 17 patients with cystic fibrosis under 6 years of age were recorded. Mean duration of treatment was 10.4 days (4 – 19 days). There were no adverse reactions that led to discontinuation of the treatment. Clinical and microbiological effectiveness of the combined therapy was 60%. **Conclusion.** Therapy of exacerbations of airway infections caused by *P. aeruginosa* with inhaled colistimethate sodium was well tolerated by patients under 6 years of age. No adverse drug reactions were reported.

Key words: cystic fibrosis, *Pseudomonas aeruginosa*, colistimethate sodium, inhaled antibacterial therapy.

Conflict of interests. No conflict of interest was declared by the authors.

Funding. This publication is supported by ALPHARMA LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the position of ALPHARMA LLC company.

Ethical expertise. Before using colistimethate sodium, the informed consent of the patient's legal representative to use the drug off label was obtained and a medical panel was conducted.

© Petrova N.V. et al., 2023

For citation: Petrova N.V., Simonova O.I., Gordeev L.S., Anai-ool Ch.G., Samoilova E.A. Using colistimethate sodium in complex therapy of cystic fibrosis in children under 6 years of age. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 510–516 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-510-516

Инфекции дыхательных путей являются ведущим звеном патогенеза необратимых структурных изменений легочной ткани и развития дыхательной недостаточности при муковисцидозе (МВ). *Pseudomonas aeruginosa* хорошо адаптируется в условиях измененной среды микроциноза легких у пациентов с МВ, может колонизировать их в раннем возрасте и становится доминирующим патогеном у подростков [1]. В Российской Федерации по данным Регистра пациентов с МВ у больных в возрасте до 4 лет хронический высев *P. aeruginosa* отмечался в 7,6 % случаев, интермиттирующий высев — в 15,9 %, в то время как в возрастной группе детей от 4 до 8 лет — в 19 и 23,6 % случаев соответственно [2].

В последние годы частота выявления мультирезистентных штаммов *P. aeruginosa* у пациентов с МВ возрастала с 15,7 % (2013) до 31,8 % (2017) [3].

В 2021 г. у 3,5 % пациентов отмечался рост инфекции мультирезистентной *P. aeruginosa*, частота выделения мультирезистентных штаммов составила 12,3 % [4].

В последнее время наметилась тенденция к развитию колонизации *P. aeruginosa* в более позднем возрасте, что может быть связано с агрессивной антибактериальной терапией (АБТ) первичного высева. Использование комбинированной терапии вызывает споры при лечении других нозологий, однако при лечении МВ показаны ее преимущества в виде повышения эффективности и снижения частоты селекции резистентных штаммов [5, 6].

Ингаляционные формы доставки антибактериального препарата (АБП), являясь стандартом лечения при эрадикации *P. aeruginosa* при первичном высева, а также при рецидивирующих или интермиттирующих инфекциях, имеют особое преимущество при лечении синегнойной инфекции при МВ, позволяя доставлять АБП в очаг воспаления, создавать высокие концентрации и при этом избегать токсических системных реакций из-за незначительной системной биодоступности [7].

В Российской Федерации в ингаляционной форме доступны 2 АБП — тобрамицин и колистиметат, но оба разрешены только с 6 лет. К сожалению, синегнойная инфекция зачастую развивается значительно раньше.

Многокомпонентный полипептидный АБП колистин (полимиксин Е) принадлежит к группе полимиксинов и состоит из колистина А и В (см. рисунок).

Колистин существует в 2 коммерчески доступных формах — колистина сульфат и колистиметат натрия. Поскольку колистиметат натрия является формой с меньшей токсичностью и меньшим количеством

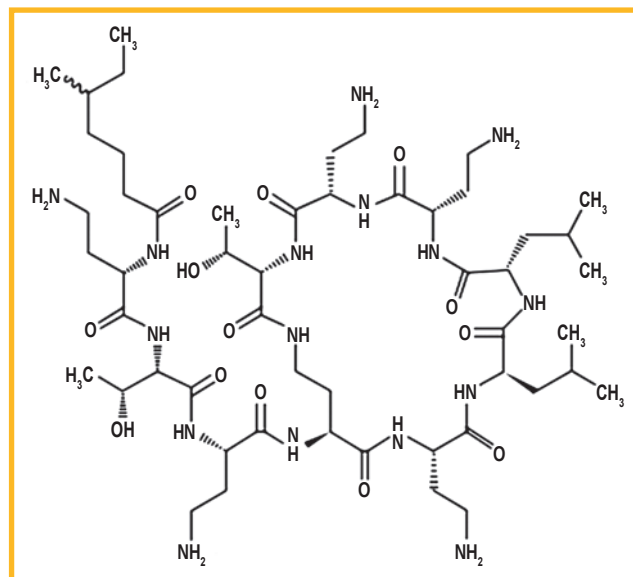


Рисунок. Химическая структура колистина

Figure. Chemical structure of colistin

побочных эффектов, он применяется системно и ингаляционно [8]. Колистин превращается *in vivo* в различные производные, включая положительно заряженное основание, которое является активной формой, обладающей антибактериальной активностью [9, 10]. Антибактериальная активность колистина зависит от концентрации: бактериостатическая в низких и бактерицидная — в более высоких концентрациях. При более высоких концентрациях может наблюдаться длительный постантибактериальный эффект [11, 12].

Колистиметат натрия использовался в терапии *P. aeruginosa* при МВ в Европе в течение десятилетий с момента одобрения в 1986 г. (коломицин), и все еще часто используется в качестве препарата первой или второй линии для хронической супрессивной терапии *P. aeruginosa* в зависимости от политики центра МВ. Он может применяться вместе с пероральными формами АБП с целью терапии нетяжелых обострений и уменьшения частоты обострений. Эффективность и безопасность колистиметата натрия в лечении пациентов с МВ хорошо известны [13].

Материалы и методы

Ингаляционный колистиметат натрия в составе комбинированной АБТ в условиях стационара получали 17 пациентов (20 случаев госпитализации) с МВ (легочно-кишечная форма) в возрасте до 6 лет (средний

возраст — 38 (6–71) мес.) с инфекциями, вызванными *P. aeruginosa*. Все пациенты поступали с признаками обострения легочной инфекции. У 10 пациентов выявлено обострение по пневмоническому типу, подтвержденное данными компьютерной томографии. У 5 пациентов 5 лет удалось исследовать функцию внешнего дыхания.

У всех пациентов при поступлении выделена *P. aeruginosa*, в т. ч. первичного высева ($n = 4$), интермиттирующего характера ($n = 9$) и хроническая синегнойная инфекция ($n = 7$) (табл. 1).

Карбапенем-резистентных штаммов, из которых карбапенемаза VIM выделена только в 2 случаях, выявлено 4 (19 %); штаммов, устойчивых к цефалоспорином, — 4 (19 %), устойчивых к аминогликозидам и фторхинолонам — по 6 (28,6 %). Штаммов, резистентных к колистину, не выделено. Мукоидные штаммы выделены в 3 случаях (табл. 2).

Все пациенты (за исключением 1 больного с первичным высеvom *P. aeruginosa*) получали комбинированную системную АБТ, а также сочетание из 2 ($n = 8$), 3 ($n = 9$), 4 ($n = 2$) АБП и монотерапию меропенемом ($n = 1$).

Наиболее часто ($n = 15$) назначалась комбинация амикацина и β -лактама, в т. ч. в сочетании с цефтазидимом ($n = 6$), меропенемом ($n = 5$), цефепимом / сульбактамом ($n = 2$), цефоперазоном / сульбактамом ($n = 2$).

Перед применением колистиметата натрия получено информированное согласие законного представителя пациента на использование препарата *off label*, а также проводилась врачебная комиссия.

Суточная доза колистиметата натрия в соответствии с клиническими рекомендациями определялась в зависимости от возраста и массы тела пациента и составляла 160 мг ($n = 15$) и 80 мг ($n = 5$). Препарат вводился в 2 приема через небулайзер, 80 мг в 3 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида.

Использовались колистиметат натрия под торговым названием Колистин (*Teva*, Израиль) ($n = 14$) и Колистимет АФ («АЛФАРМА», Россия) ($n = 6$) (табл. 3).

Результаты

Продолжительность терапии в стационаре в среднем составила 11 (4–14) суток. Полимиксин В с переходом на ингаляционный прием (4 дня) внутривенно получал 1 пациент; другие пациенты ($n = 2$), у которых выявлен первичный высев, — коротким курсом (4 и 7 дней). Терапия назначалась после получения результата. Все пациентам рекомендовано продолжить ингаляционную терапию амбулаторно.

Отмечена хорошая переносимость ингаляционной терапии, нежелательных лекарственных реакций не зарегистрировано.

Таблица 1
Характеристика пациентов (случаи госпитализации)
Table 1
Characteristics of patients (cases of hospitalization)

№	Мутация	Возраст, мес.	Пол	Статус <i>P. aeruginosa</i>	ОФВ ₁ , % доп.
1	E92K/1677delta	33	Мужской	Интермиттирующая	Нет
2	C.1680-1G>C/3659delc	20	Мужской	Интермиттирующая	Нет
3	E92K/E92K	45	Женский	Интермиттирующая	Нет
4	E92K/E92K	51	Женский	Хроническая	Нет
5	1677delta/1677delta	70	Женский	Интермиттирующая	50
6	F 508del/2143 del	69	Мужской	Хроническая	53
7	1677delta/1677delta	32	Мужской	Хроническая	Нет
8	F508del/c.2619+1G>A	58	Женский	Хроническая	99
9	F508del/f508del	25	Мужской	Первичный высев	Нет
10	F508del/f508del	42	Мужской	Хроническая	Нет
11	Delf508/delf508	63	Женский	Хроническая	102
12	Delf508/delf508	11	Мужской	Первичный высев	Нет
13	F508del/c2909delg	19	Женский	Хроническая	Нет
14	1677delta/E92K	33	Мужской	Интермиттирующая	Нет
15	1677delta/E92K	40	Мужской	Интермиттирующая	Нет
16	1677delta/E92K	45	Мужской	Интермиттирующая	Нет
17	C.2589_2599del/c.3615_3625del	71	Мужской	Интермиттирующая	71
18	1677delta/1677delta	6	Мужской	Первичный высев	Нет
19	F508del/f508del	22	Мужской	Первичный высев	Нет
20	F508 del/1525-1G>A	19	Мужской	Интермиттирующая	Нет

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

Таблица 2
Устойчивость *P. aeruginosa* к антибактериальной терапии до начала лечения

Table 2
Resistance of *P. aeruginosa* to antibiotic therapy prior to initiation of therapy

№	Титр <i>P. aeruginosa</i>	Мукоидный штамм	Гены резистентности	КП (МПК)	ЦС	АГ	ФХ	Колистин
1	10 ³	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	S	S	S
2	10 ³	<i>Nonmuc</i>	НД	S	R	S	S	S
3	10 ³	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	S	S	S
4	10 ³	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	S	S	S
4	10 ³	<i>Muc</i>	НД	S	S	R	R	S
5	10 ⁵	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	S	S	S
6	10 ³	<i>Muc</i>	НД	R (16)	R	R	R	S
7	10 ³	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	S	S	S
8	НД	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	R	S	S
9	10 ⁷	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	S	S	S
10	10 ³	<i>Nonmuc</i>	<i>VIM</i>	R (16)	R	S	R	S
11	10 ⁵	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	S	S	S
12	НД	<i>Nonmuc</i>	НД	R	S	S	S	S
13	10 ⁵	<i>Nonmuc</i>	<i>VIM</i>	R (16)	R	R	R	S
14	10 ⁵	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	S	S	S
15	НД	<i>Muc</i>	НД	S	S	R	S	S
16	10 ⁷	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	S	R	S
17	10 ³	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	S	S	S
18	10 ³	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	S	S	S
19	10 ⁵	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	S	S	S
20	10 ³	<i>Nonmuc</i>	НД	S	S	R	R	S

Примечание: НД – нет данных; КП – карбапенемы; ЦС – цефалоспорины; АГ – аминогликозиды; ФХ – фторхинолоны; S (sensitivity) – чувствительность; R (resistance) – резистентность.

Таблица 3
Схемы антибактериальной терапии и результаты лечения

Table 3
Antibacterial therapy regimens and treatment outcomes

№	Препарат	Микробиологический эффект	Клинический эффект	Длительность терапии, сутки	Суточная доза, мг	Системная антибактериальная терапия
1	АФ	Да	Да	10	160	CAZ, АК
2	АФ	Да	Да	12	160	PT, АК
3	Колистин	Да	Да	10	160	CFS, АК, АТ
4	Колистин	Да	Да	12	160	CAZ, АК, АТ
5	Колистин	Да	Да	14	160	CAZ, CO, АК, АТ
6	Колистин	Нет	Да	14	160	FES, АТ
7	Колистин	НД	Да	11	160	CAZ, АК, АТ
8	Колистин	Нет	Да	13	160	FES, АК
9	АФ	Да	Да	14	160	CAZ, АК
10	Колистин	НД	Да	9	160	FES, АК
11	Колистин	НД	Да	10	160	MRP, АК
12	Колистин	Да	Да	11	80	MRP
13	АФ	Да	Да	4	160	CFS, АО, АК, PB
14	Колистин	Да	Да	15	80	MRP, АК, CO
15	Колистин	Да	Да	14	80	MRP, АК, АТ
16	АФ	НД	Да	14	160	MRP, АК
17	Колистин	Да	Да	13	160	MRP, CO
18	Колистин	НД	Да	4	80	Нет
19	Колистин	Да	Да	7	160	CAZ, АК, АТ
20	АФ	Нет	Да	11	80	MRP, АК

Примечание: Колистин производства Teva (Израиль); АФ – Колистимет АФ производства «АЛФАРМА» (Россия); НД – нет данных; CAZ – цефтазидим; CFS – цефоперазон / сульбактам; MRP – меропенем; АК – амикацин; АО – азтреонам; CO – котримоксазол; АТ – азитромицин; PT – пиперацillin / тазобактам; PB – полимиксин В; FES – цефепим / сульбактам.

Эффективность терапии оценивалась на основании субъективных (клинических — улучшение самочувствия, уменьшение одышки, уменьшение количества / улучшение отхождения мокроты) и объективных (уменьшение хрипов в легких, увеличение показателей функции внешнего дыхания и сатурации) критериев. Микробиологическая эффективность оценивалась по результатам контрольного исследования за 2–3 дня до выписки пациента при снижении титра колонизации или отсутствии *P. aeruginosa*.

Положительный клинический эффект отмечен во всех 20 случаях.

Положительный микробиологический результат достигнут в 12 (60 %) случаях из 20: отсутствие *P. aeruginosa* после лечения было отмечено у пациентов с интермиттирующим характером колонизации ($n = 7$), со впервые выявленной колонизацией ($n = 3$) и ранее выявленной хронической инфекцией ($n = 2$). Титр *P. aeruginosa* сохранялся в тех же пределах у 3 пациентов, из них в 1 случае выделен штамм с множественной устойчивостью, у 1 больного — штамм, устойчивый к аминогликозидам и фторхинолонам, еще у 1 пациента — устойчивый к аминогликозидам.

Оценить микробиологическую эффективность в 5 случаях не было возможности, т. к. микробиологическое исследование не проводилось.

Обсуждение

Оценка эффективности АБТ при лечении пациентов с МВ моложе 6 лет связана с рядом ограничений:

- во-первых, терапия инфекций, вызванных синегнойной палочкой, должна быть комбинированной, т. к. превосходит монотерапию по эффективности в целом в отношении вероятности развития резистентности флоры, потенциального снижения дозировок применяемых АБП, при которых уменьшаются побочные эффекты и токсичность, связанные с продолжительностью курса [14]. Безусловно, при таком подходе не всегда удастся оценить вклад отдельного АБП и его эффективность;
- во-вторых, у пациентов до 5 лет невозможно объективно исследовать функцию внешнего дыхания, а результаты у детей 5–6 лет не всегда достоверны, что существенно затрудняет оценку клинического эффекта лечения.

Пациенты, длительно находящиеся в стационаре, особенно перенесшие хирургические вмешательства и получавшие лечение в отделении интенсивной терапии, колонизированы *P. aeruginosa*, имеющей множественную резистентность к АБТ.

В то же время при своевременной назначенной агрессивной АБТ существует вероятность достижения эрадикации патогена более чем в 65 % случаев при первичном высеве *P. aeruginosa* [15, 16]. Агрессивная АБТ синегнойной инфекции на ее ранней стадии с целью предотвращения или отсрочки развития хронической инфекции стала стандартом лечения [5].

Несмотря на то, что *P. aeruginosa* относится к категории приоритетных возбудителей, для которых существует необходимость разработки тест-систем

и АБП, новые молекулы появляются в клинической практике все реже, а разрешения к применению у детей, особенно младшего возраста, приходится ожидать еще несколько лет. Колистиметат натрия сохраняет свою активность *in vitro* даже в отношении штаммов, устойчивых к АБП других групп. При использовании препарата в форме для ингаляционного применения создаются высокие локальные концентрации АБП, что позволяет избежать системных токсических эффектов, а неинвазивность использования делает его ценным инструментом в лечении пациентов с МВ, получающих длительные курсы терапии, и не только антибактериальной.

Заключение

С учетом распространения в последние годы грамотрицательных возбудителей, обладающих множественной устойчивостью, наиболее надежным препаратом, способным их преодолевать, остается колистиметат натрия. Форма для ингаляционного введения разрешена для использования у детей с 6 лет, входит в клинические рекомендации по лечению МВ (2021) (с 6 лет) [17] и стандарты терапии МВ (2021) (без ограничения по возрасту) [18]. Представленный небольшой опыт практического применения ингаляционного колистиметата натрия у детей дошкольного возраста кажется обнадеживающим, однако при этом, безусловно, требуются дальнейшие исследования.

Литература

1. Worlitzsch D., Tarran R., Ulrich M. et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway Pseudomonas infections of cystic fibrosis patients. *J. Clin. Invest.* 2002; 109 (3): 317–325. DOI: 10.1172/JCI0213870.
2. Кондратьева Е.И., Красовская С.А., Старинова М.А. и др., ред. Регистр пациентов с 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
3. Rutter W.C., Burgess D.R., Burgess D.S. Increasing incidence of multidrug resistance among cystic fibrosis respiratory bacterial isolates. *Microb. Drug Resist.* 2017; 23 (1): 51–55. DOI: 10.1089/mdr.2016.0048.
4. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2021 Annual Data Report. Bethesda, Maryland; 2022. Available at: <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
5. Döring G., Flume P., Heijerman H. et al. Consensus study G. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (6): 461–479. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.10.004.
6. Ryan C., Ross S., Davey P. et al. Prevalence and causes of prescribing errors: the PRescribing outcomes for trainee doctors engaged in clinical training (PROTECT) study. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e79802. DOI: 10.1371/journal.pone.0079802.
7. Mogayzel P.J., Naurckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis foundation pulmonary guideline: pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial Pseudomonas aeruginosa infection. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2010; 11 (10): 1640–1650. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201404-166OC.
8. Koerner-Rettberg C., Ballmann M. Colistimethate sodium for the treatment of chronic pulmonary infection in cystic fibrosis: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid.* 2014; 9: 99–112. DOI: 10.2147/CE.S64980.
9. Evans M.E., Feola D.J., Rapp R.P. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant gram-negative bacteria. *Ann. Pharmacother.* 1999; 33 (9): 960–967. DOI: 10.1345/aph.18426.

10. Rogers M.J., Cohen J. Comparison of the binding of gram-negative bacterial endotoxin by polymyxin B sulphate, colistin sulphate and colistin sulphomethate sodium. *Infection*. 1986; 14 (2): 79–81. DOI: 10.1007/BF01644448.
11. Gaibani P., Lombardo D., Lewis R.E. et al. In vitro activity and postantibiotic effects of colistin in combination with other antimicrobials against colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69 (7): 1856–1865. DOI: 10.1093/jac/dku065.
12. Biswas S., Brunel J.M., Dubus J.C. et al. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2012; 10 (8): 917–934. DOI: 10.1586/eri.12.78.
13. Taccetti G., Francalanci M., Pizzamiglio G. et al. Cystic fibrosis: recent insights into inhaled antibiotic treatment and future perspectives. *Antibiotics* (Basel). 2021; 10 (3): 338. DOI: 10.3390/antibiotics10030338.
14. Alkhoury R., Kinkar E., Nokhbeh R., Saleh M.T. Monotherapy versus combination therapy for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *J. Antibiot. Res.* 2018; 2 (1): 105. DOI: 10.15744/2574-5980.2.105.
15. Ratjen F., Moeller A., McKinney M.L. et al. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children < 7 years of age with cystic fibrosis: the early study. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 18 (1): 78–85. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.04.002.
16. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2
17. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ № 835н «Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при кистозном фиброзе (муковисцидозе) (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)». 2021. Доступно на: <https://docs.cntd.ru/document/608494977>

Поступила: 11.05.23
Принята к печати: 22.06.23

References

1. Worlitzsch D., Tarran R., Ulrich M. et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of cystic fibrosis patients. *J. Clin. Invest.* 2002; 109 (3): 317–325. DOI: 10.1172/JCI0213870.
2. Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Starinova M.A. et al., eds. [Cystic fibrosis patients registry in Russian Federation, 2020]. Moscow: Medpraktika-M; 2022. Available at: https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf (in Russian).
3. Rutter W.C., Burgess D.R., Burgess D.S. Increasing incidence of multidrug resistance among cystic fibrosis respiratory bacterial isolates. *Microb. Drug Resist.* 2017; 23 (1): 51–55. DOI: 10.1089/mdr.2016.0048.
4. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2021 Annual Data Report. Bethesda, Maryland; 2022. Available at: <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
5. Döring G., Flume P., Heijerman H. et al. Consensus study G. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (6): 461–479. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.10.004.
6. Ryan C., Ross S., Davey P. et al. Prevalence and causes of prescribing errors: the PREscribing outcomes for trainee doctors engaged in clinical training (PROTECT) study. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e79802. DOI: 10.1371/journal.pone.0079802.
7. Mogayzel P.J., Naurckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis foundation pulmonary guideline: pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2010; 11 (10): 1640–1650. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201404-166OC.
8. Koerner-Rettberg C., Ballmann M. Colistimethate sodium for the treatment of chronic pulmonary infection in cystic fibrosis: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid.* 2014; 9: 99–112. DOI: 10.2147/CE.S64980.
9. Evans M.E., Feola D.J., Rapp R.P. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Ann. Pharmacother.* 1999; 33 (9): 960–967. DOI: 10.1345/aph.18426.
10. Rogers M.J., Cohen J. Comparison of the binding of gram-negative bacterial endotoxin by polymyxin B sulphate, colistin sulphate and colistin sulphomethate sodium. *Infection*. 1986; 14 (2): 79–81. DOI: 10.1007/BF01644448.
11. Gaibani P., Lombardo D., Lewis R.E. et al. In vitro activity and postantibiotic effects of colistin in combination with other antimicrobials against colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69 (7): 1856–1865. DOI: 10.1093/jac/dku065.
12. Biswas S., Brunel J.M., Dubus J.C. et al. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2012; 10 (8): 917–934. DOI: 10.1586/eri.12.78.
13. Taccetti G., Francalanci M., Pizzamiglio G. et al. Cystic fibrosis: recent insights into inhaled antibiotic treatment and future perspectives. *Antibiotics* (Basel). 2021; 10 (3): 338. DOI: 10.3390/antibiotics10030338.
14. Alkhoury R., Kinkar E., Nokhbeh R., Saleh M.T. Monotherapy versus combination therapy for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *J. Antibiot. Res.* 2018; 2 (1): 105. DOI: 10.15744/2574-5980.2.105.
15. Ratjen F., Moeller A., McKinney M.L. et al. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children < 7 years of age with cystic fibrosis: the early study. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 18 (1): 78–85. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.04.002.
16. Ministry of Health of the Russian Federation. [Cystic fibrosis (cystic fibrosis): clinical guidelines]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2 (in Russian).
17. Ministry of Health of the Russian Federation. [Order No.835n “On the assessment of the standard of medical care for children with cystic fibrosis (cystic fibrosis) (diagnosis, treatment and dispensary observation)”. 2021. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/608494977> (in Russian).

Received: May 11, 2023
Accepted for publication: June 22, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Петрова Наталия Валерьевна — к. м. н., врач-клинический фармаколог, заведующая отделением клинической фармакологии, научный сотрудник Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 967-14-20 (доб. 1225); e-mail: petrova.nv@nczd.ru (SPIN: 9710-7917; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3161-5177>)

Nataliya V. Petrova, Candidate of Medicine, Clinical Pharmacologist, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Researcher, Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 967-14-20 (доб. 1225); e-mail: petrova.nv@nczd.ru (SPIN: 9710-7917; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3161-5177>)

Симонова Ольга Игоревна — д. м. н., врач-педиатр, заведующая пульмонологическим отделением, главный научный сотрудник Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицин-

ский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 134-93-31; e-mail: simonova_o@nczd.ru (SPIN: 2241-9728; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>)

Olga I. Simonova, Doctor of Medicine, Pediatrician, Head of the Pulmonology Department, Chief Researcher, Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, 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) 134-93-31; e-mail: simonova_o@nczd.ru (SPIN: 2241-9728; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>)

Гордеев Леонид Сергеевич — врач-клинический фармаколог, научный сотрудник отдела клинической фармакологии Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 967-14-20 (доб. 1225); e-mail: leo95.95@mail.ru (SPIN: 4251-4616; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7866-8751>)

Leonid S. Gordeev, Clinical Pharmacologist, Clinical Pharmacology Department, Researcher, Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 967-14-20 (add. 1225); e-mail: leo95.95@mail.ru (SPIN: 4251-4616; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7866-8751>)

Анай-оол Чингис Георгиевич — врач-клинический фармаколог, научный сотрудник отдела клинической фармакологии Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 967-14-20 (доб. 1225); e-mail: chiny2251@yandex.ru (SPIN: 5248-5200; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1406-609X>)

Chingis G. Anai-ool, Clinical Pharmacologist, Clinical pharmacology Department, Researcher, Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 967-14-20 (add. 1225); e-mail: chiny2251@yandex.ru (SPIN: 5248-5200; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1406-609X>)

Самойлова Екатерина Александровна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 134-53-87; e-mail: katysamoilova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5993-8285>)

Ekaterina A. Samoilova, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 134-53-87; e-mail: katysamoilova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5993-8285>)

Участие авторов

Петрова Н.В. — идея статьи, формализация задачи, разработка дизайна статьи, отбор материала, сбор материала, написание статьи, внесение правок, утверждение окончательного варианта

Симонова О.И. — коррекция данных, коррекция текста, внесение правок

Гордеев Л.С. — сбор материала, работа с базами данных

Анай-оол Ч.Г. — коррекция текста

Самойлова Е.А. — сбор материала

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

Authors Contribution

Petrova N.V. — idea of the article, formalization of the objective, article design, selecting the material, collecting the material, writing the article, editing, final version of the text.

Simonova O.I. — data correction, text correction, editing

Gordeev L.S. — collecting the material, working with databases

Anai-ool Ch.G. — text correction

Samoilova E.A. — collecting the material

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

Состояние, проблемы и направления совершенствования пульмонологической помощи больным хронической обструктивной болезнью легких по результатам многоцентрового медико-социологического исследования

О.А.Ризаханова¹ ✉, М.В.Авдеева^{1,2}, Л.Ю.Никитина³, С.Н.Авдеев^{3,4}

¹ 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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, стр. 2

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Для разработки мероприятий по совершенствованию пульмонологической помощи больным с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) возникает потребность экспертного анализа существующих организационных подходов на разных этапах оказания медицинской помощи по профилю «пульмонология». **Целью** исследования являлось проведение многоцентрового медико-социологического исследования среди врачей-пульмологов для поиска приоритетных направлений и оптимальных путей совершенствования организации медицинской помощи больным ХОБЛ. **Методы.** Проведено анкетирование врачей-пульмологов ($n = 181$) из 23 регионов Российской Федерации, работающих в государственных медицинских учреждениях стационарного и амбулаторно-поликлинического типа. **Результаты.** Значительная часть врачей-пульмологов полагают, что в Российской Федерации фактические данные о заболеваемости (59,7 %), инвалидности (49,7 %) и смертности (39,2 %) от ХОБЛ выше официальных показателей статистической отчетности. Среди наиболее значимых проблем организации пульмонологической помощи признаны дефекты организации медицинской помощи на разных этапах ее оказания, включая недостаточное качество медицинской помощи (95,6 %); более низкое качество медицинской помощи на амбулаторном этапе по сравнению со стационарным ($p < 0,001$); отсутствие либо недостаточное льготное лекарственное обеспечение (69,6 %); отсутствие диспансерного наблюдения (58,1 %); недостаточность реабилитационных мероприятий (56,4 %); дефекты диагностики (53,4 %); недостаточность мер профилактики (52,3 %); удаленность специализированных лечебных учреждений от места жительства пациента (41,4 %); нарушение преемственности между догоспитальным и госпитальным этапами (39,2 %); отсутствие эффективной маршрутизации пациентов (37,1 %); отсутствие должного лечения (27,1 %); высокая потребность в реализации целевых медико-социальных программ по снижению заболеваемости и смертности от ХОБЛ (92,8 %) в регионах; недостаточное содействие медицинского сообщества приверженности пациентов с ХОБЛ профилактике, лечению и реабилитации; несовершенство действующей нормативно-правовой базы, при помощи которой регламентируются вопросы оказания пульмонологической помощи больным ХОБЛ (29,3 %). По мнению 97,7 % пульмологов, ХОБЛ следует отнести к категории социально значимых заболеваний, что позволит более масштабно реализовывать программы по снижению заболеваемости, смертности и инвалидизации при ХОБЛ. **Заключение.** Приоритетным направлением развития пульмонологической помощи в Российской Федерации является совершенствование нормативно-правового обеспечения с формированием более эффективных организационных подходов к оказанию медицинской помощи больным ХОБЛ на всех ее этапах.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, пульмонологическая помощь, патология бронхолегочной системы, качество медицинской помощи.

Конфликт интересов. Исследование проведено при поддержке компании «АстраЗенека».

Финансирование. Статья опубликована при поддержке компании «АстраЗенека».

© Ризаханова О.А. и соавт., 2023

Для цитирования: Ризаханова О.А., Авдеева М.В., Никитина Л.Ю., Авдеев С.Н. Состояние, проблемы и направления совершенствования пульмонологической помощи больным хронической обструктивной болезнью легких по результатам многоцентрового медико-социологического исследования. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 517–524. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-517-524

Status, problems and directions of improvement of pulmonological care for patients with chronic obstructive pulmonary disease according to the results of multicenter medical and sociological study

Olga A. Rizakhanova¹ ✉, Marina V. Avdeeva^{1,2}, Lydia Y. Nikitina³, Sergey N. Avdeev^{3,4}

¹ North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Kirochnaya 41, Saint-Petersburg, 191015, Russia

- ² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg State Pediatric Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Litovskaya 2, Saint-Petersburg, 194100, Russia
- ³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia
- ⁴ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

An expert analysis of existing organizational approaches at different levels of pulmonological medical care is needed to develop measures to improve pulmonological care for patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Aims:** To conduct a multicenter medical and sociological study among pulmonologists to find priority areas and optimal ways to improve the organization of medical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods.** 181 pulmonologists from 23 regions of the Russian Federation were surveyed. **Results.** Pulmonologists believe that the actual prevalence (59.7%), disability rate (49.7%) and mortality rate (39.2%) associated with COPD are higher than official statistics in Russia. The most significant problems of the organization of pulmonological care are: defects in the organization of medical care at different levels, including insufficient quality of medical care (95.6%); lower quality of outpatient medical care compared to the inpatient care ($p < 0.001$); insufficient subsidized drug provision (69.6%); lack of dispensary follow-up (58.1%); insufficient rehabilitation measures (56.4%); diagnostic errors (53.4%); insufficient preventive measures (52.3%); long distance between specialized medical institution and the patient’s place of residence (41.4%); lack of continuum between the pre-hospital and hospital care (39.2%); lack of effective patient routing (37.1%); the high need of the regions in the medical and social programs to reduce morbidity and mortality from COPD (92.8%); insufficient contribution of the medical community to the adherence of COPD patients to prevention, treatment and rehabilitation; inadequate legal framework governing pulmonary care for COPD patients (29.3%). According to 97.7% of pulmonologists, COPD should be classified as a socially significant disease. This will allow for upscaling the programs aimed at prevention of COPD and reduction of the mortality rate and disability rate associated with COPD. **Conclusion.** The priority direction in the development of pulmonological care in Russia is improvement of regulatory and legal support with the development of more effective approaches to the provision of medical care to patients with COPD at all levels.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonological care, broncho-pulmonary condition, quality of medical care.

Conflict of interests. The study was conducted with the support of AstraZeneca.

Funding. The article was published with the support of AstraZeneca.

© Rizakhanova O.A. et al., 2023

For citation: Rizakhanova O.A., Avdeeva M.V., Nikitina L.Y., Avdeev S.N. Status, problems and directions of improvement of pulmonological care for patients with chronic obstructive pulmonary disease according to the results of multicenter medical and sociological study. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 517–524 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-517-524

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) связана со значительным экономическим бременем как для самого пациента, так и для общества, поскольку данное заболевание является основной причиной заболеваемости, смертности и инвалидизации населения [1–3]. Известно несколько факторов, способствующих увеличению экономического бремени ХОБЛ — поздняя диагностика, тяжесть заболевания, частота обострений, неразвита система дневных пульмонологических стационаров, отсутствие реабилитационных отделений пульмонологического профиля, дефекты качества медицинской помощи в амбулаторных условиях и в период госпитализации, несоблюдение режима терапии, повторные госпитализации, воздействие факторов риска ХОБЛ [4–7]. При сведении к минимуму обострений ХОБЛ, контроле над ухудшением симптомов и профилактике осложнений следует ожидать потенциального снижения стоимости лечения ХОБЛ на любой стадии заболевания [8, 9], а при оптимизации пульмонологической помощи на разных этапах ее оказания — существенного снижения экономического бремени ХОБЛ [10, 11].

Основную роль в обеспечении качественной медицинской помощью больных ХОБЛ играют пульмонологи, поскольку находятся на «переднем крае» выявления медико-социальных потребностей у пациентов этой группы, а их мнение по поводу оптимальных подходов к совершенствованию медицинской помощи больным ХОБЛ крайне важно [12]. Для этого необходимы целенаправленные многоцентровые исследова-

ния, по результатам которых оценивается состояние организации пульмонологической помощи при ХОБЛ не только с позиции пациентов, но и с точки зрения врачей-пульмологов.

Целью исследования являлось проведение многоцентрового медико-социологического исследования среди врачей-пульмологов для поиска приоритетных направлений и оптимальных путей совершенствования организации медицинской помощи больным ХОБЛ.

Материалы и методы

Проведено многоцентровое медико-социологическое исследование с участием врачей-пульмологов ($n = 181$) из 23 регионов Российской Федерации по оценке качества, доступности, преемственности, условий оказания медицинской помощи больным ХОБЛ и направлений ее совершенствования. Исследование выполнено с помощью специально разработанного опросника (70 вопросов с 2–6 вариантами ответа). Качество пульмонологической помощи оценивалось методом прямого измерения с помощью линейной графической шкалы по оценке субъективного восприятия респондентом изучаемого свойства. Согласно данной методике, врач-пульмонолог должен определить место изучаемого свойства, указав цифру на линейной шкале от 0 до 10 баллов [13]. К участию в исследовании приглашены члены Российского респираторного общества (РРО) ($n = 238$), которые по-

лучили электронный вариант опросника с подробной инструкцией о порядке анкетирования. Электронные адреса врачей-пульмонологов получены от РРО. В анализ были включены все качественно заполненные анкеты, полученные от респондентов в электронном или бумажном виде в период с 01.11.22 по 01.03.23. В целом медико-социологическое исследование завершили 181 (10,05 %) из 1 800 пульмонологов. Репрезентативность выборочной совокупности оценивалась на основании теоретических положений о достаточности 5–10 % от численности генеральной совокупности. Все опрошенные пульмонологи являлись активными клиницистами работали в государственных медицинских организациях разных административных территорий 23 регионов Российской Федерации. Амбулаторный прием в амбулаторно-поликлинических учреждениях вели 56,9 % опрошенных врачей-пульмонологов; в круглосуточных стационарах работали 21,0 %; в дневных стационарах поликлиник — 2,2 %; одновременно вели амбулаторный прием и работали в стационаре 19,9 %. Среди опрошенных врачей-пульмонологов преобладали женщины — 147 (81,2 %), мужчины принимали участие в исследовании реже — 34 (18,8 %). По возрасту участники исследования были распределены следующим образом:

- ≤ 30 лет — 8,3 %;
- 31–40 лет — 22,7 %;
- 41–50 лет — 29,3 %;
- 51–60 лет — 29,8 %;
- 61–70 лет — 8,3 %;
- ≥ 71 года — 1,7 %.

Стаж практической деятельности опрошенных врачей-пульмонологов в системе здравоохранения:

- 10–20 лет — 29,8 %;
- 20–30 лет — 32,6 %;
- 30 лет — 10,5 %;
- 5–10 — 14,9 %;
- < 5 лет — 12,2 %.

Статистическая обработка данных проводилась в пакете прикладных программ *Statistica* 14.0 (*StatSoft Inc.*, США). Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm \delta$). Категориальные переменные представлены в процентах. Связи между признаками оценивались по результатам регрессионного анализа и χ^2 . При сравнении ≥ 3 групп проводился факторный дисперсионный анализ в модуле ANOVA программы *Statistica*.

Для анализа согласованности мнения респондентов рассчитывался коэффициент конкордации (согласованности) и оценивалась его статистическая значимость. Коэффициент конкордации Кендалла (W) определялся по формулам:

$$W = 12S / m^2 (n^2 - n),$$

$$S = \sum p^2 - (\sum p^2) / n,$$

где W — коэффициент конкордации (согласия) экспертов; S — разность между суммой квадратов рангов по каждому признаку и средним квадратом суммы

рангов по каждому признаку; P — ранги; m — число экспертов; n — число сравниваемых признаков.

Коэффициент конкордации изменяется в диапазоне от 0 до 1 следующим образом:

- 0 — полная несогласованность;
- 1 — полное единодушие;
- 0,1–0,3 — низкая степень согласованности;
- 0,3–0,6 — средняя;
- > 0,6 — высокая.

Результаты

По результатам медико-социологического исследования врачами-пульмонологами продемонстрирован высокий уровень (81,8 %) осведомленности о заболеваемости, смертности и инвалидности от ХОБЛ, представленных в официальной статистической отчетности. Однако 59,7 % респондентов полагают, что в Российской Федерации фактическая заболеваемость ХОБЛ несколько выше официальных данных, а 49,7 % убеждены, что реальный уровень инвалидизации при ХОБЛ выше данных статистики; более того, 39,2 % считают, что уровень фактической смертности от ХОБЛ превышает данные, представленные в статистической отчетности. Возможно, это связано с тем, что важными особенностями российской популяции больных ХОБЛ является преобладание лиц (91,7 %) со среднетяжелым и тяжелым течением из-за поздней диагностики ($W = 0,97$; $p < 0,001$).

По результатам популяционного эпидемиологического исследования показано, что распространенность респираторных заболеваний в России оказалась выше по сравнению с официальными статистическими данными [2], что в какой-то степени согласуется с данными, полученными в настоящем исследовании.

В табл. 1 представлены проблемы организации медицинской помощи больным ХОБЛ, ранжированные по степени значимости. Наиболее значимыми проблемами пульмонологической помощи признаны следующие:

- дефекты организации профилактических мероприятий (52,3 %) ($W = 0,98$; $p < 0,001$);
- отсутствие программ медико-социальной поддержки для больных ХОБЛ (48,1 %) ($W = 0,98$; $p < 0,001$);
- недостатки в организации диспансерного наблюдения (45,3 %) ($W = 0,99$; $p < 0,001$);
- нарушение преемственности между догоспитальным и госпитальным этапами оказания медицинской помощи (39,2 %) ($W = 0,99$; $p < 0,001$);
- отсутствие эффективной маршрутизации пациентов (37,1 %) ($W = 0,98$; $p < 0,001$);
- дефекты ведения больных ХОБЛ (отклонение от стандартов оказания медицинской помощи, порядков оказания медицинской помощи и национальных клинических рекомендаций по пульмонологии) (29,8 %) ($W = 0,82$; $p < 0,001$).

Следует отметить, что в ответах врачей-пульмонологов из разных регионов России наблюдалась высокая степень общей согласованности мнений по изучаемой проблеме ($W = 0,67$ – $1,0$).

Таблица 1
Субъективная оценка врачами-пульмонологами проблем, связанных с организацией медицинской помощи при хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации

Table 1
Subjective assessment by pulmonologists of problems related to the organization of medical care for chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation

№	Проблема	Ранг, абс. (%)	W	p
1	Дефекты организации профилактических мероприятий	95 (52,3)	0,98	< 0,001
2	Отсутствие целевых программ медико-социальной поддержки для больных ХОБЛ	87 (48,1)	0,98	< 0,001
3	Недостатки в организации диспансерного наблюдения	82 (45,3)	0,99	< 0,001
4	Нарушение преемственности между догоспитальным и госпитальным этапами оказания медицинской помощи	71 (39,2)	0,99	< 0,001
5	Отсутствие эффективной маршрутизации пациентов	67 (37,1)	0,98	< 0,001
6	Дефекты ведения больных ХОБЛ (отклонение от стандартов, порядков и клинических рекомендаций по пульмонологии)	54 (29,8)	0,82	< 0,001
7	Дефекты нормативного сопровождения организации медицинской помощи (отсутствие целевых программ, специализированных перечней и т. д.)	53 (29,3)	1,0	< 0,001
8	Проблемы лекарственного обеспечения	7 (3,8)	0,68	< 0,001
9	Проблемы, связанные с пациентами (низкая приверженность, несоблюдение рекомендаций, низкая обращаемость, неорганизованность)	6 (3,3)	0,67	< 0,001
10	Дефицит кадров	6 (3,3)	0,67	< 0,001

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Одним из организационно-методических механизмов оптимизации и повышения эффективности пульмонологической помощи больным ХОБЛ является адекватное нормативно-правовое обеспечение медицинской помощи пульмонологического профиля [10]. Показано, что 29,3 % врачей-пульмонологов считают действующую нормативно-правовую базу, регламентирующую вопросы оказания пульмонологической помощи больным ХОБЛ, не вполне совершенной ($W = 1,0$; $p < 0,001$). В частности, по мнению 97,7 % пульмонологов, ХОБЛ следует отнести к категории социально значимых заболеваний ($W = 0,97$; $p < 0,001$), утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 01.12.04 № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих». Эта необходимость обусловлена следующими причинами:

- высокая смертность (58,6 %) ($W = 0,99$; $p < 0,001$);
- значительная заболеваемость с временной утратой трудоспособности (60,8 %) ($W = 0,98$; $p < 0,001$);
- высокий уровень первичной инвалидности (50,3 %) ($W = 0,98$; $p < 0,001$);
- большая потребность в дорогостоящей специализированной помощи (51,4 %) ($W = 0,99$; $p < 0,001$);
- значимые экономические потери общества, обусловленные ХОБЛ (55,4 %) ($W = 0,98$; $p < 0,001$);
- высокая распространенность ХОБЛ и ее неблагоприятных исходов у лиц трудоспособного возраста (53,0 %) ($W = 0,98$; $p < 0,001$).

Существует проблема несоответствия утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации от 06.08.02 № 810н типовых отраслевых норм времени на выполнение работ, связанных с посещением 1 пациентом врача-пульмонолога, реальным потребностям клиницистов. В частности, 50,3 %

пульмонологов сообщается о том, что времени на амбулаторный прием пациентов с ХОБЛ недостаточно ($W = 0,89$; $p < 0,001$). Помимо этого, существуют проблемы нормативного обеспечения маршрутизации пациентов с ХОБЛ на разных этапах оказания медицинской помощи. В числе основных причин недостаточной преемственности между медицинской помощью и социальным сопровождением больных ХОБЛ большинством респондентов отмечено отсутствие специализированных социальных программ сопровождения больных ХОБЛ в регионах (58,6 %) ($W = 0,99$; $p < 0,001$) и информирования пациентов о возможностях социальной поддержки со стороны государства в случае заболевания ХОБЛ (58,1 %). При этом 92,8 % врачей-пульмонологов полагают, что на региональном уровне существует высокая потребность в реализации специализированных социальных программ для больных ХОБЛ.

Большинство опрошенных врачей-пульмонологов (95,6 %) полагают, что больные ХОБЛ получают медицинскую помощь недостаточного качества ($W = 1,0$; $p < 0,001$). При этом качество оказания медицинской помощи, субъективно оцениваемое врачами-пульмонологами по 10-балльной шкале, оказалось несколько ниже в условиях догоспитального этапа по сравнению с госпитальным ($5,5 \pm 1,6$ и $7,2 \pm 1,1$ балла соответственно; $p < 0,001$).

По мнению 96,2 % врачей-пульмонологов, спирометрия является доступным методом исследования в медицинских организациях, в которых они работают. На доступность пульсоксиметрии указали 98,3 % респондентов, рентгенографии органов грудной клетки – 92,8 %, компьютерной томографии органов грудной клетки – 82,8 %, исследование кислотно-основного состояния и газов крови – 54,1 %, опре-

деление уровня α_1 -антитрипсина в крови — 27,1 % опрошенных пульмонологов.

Среди основных причин недостаточного качества медицинской помощи больным ХОБЛ врачами-пульмонологами выделены следующие (табл. 2):

- дефекты диспансерного наблюдения (58,1 %) ($W = 0,98$; $p < 0,001$);
- дефекты реабилитационных мероприятий (56,4 %) ($W = 0,98$; $p < 0,001$);
- дефекты диагностики заболевания (53,4 %) ($W = 0,98$; $p < 0,001$);
- нарушение преемственности на разных этапах оказания медицинской помощи (42,5 %) ($W = 0,98$; $p < 0,001$);
- отсутствие лечения (27,1 %) ($W = 1,0$; $p < 0,001$).

По мнению врачей, дефекты качества диспансерного наблюдения по поводу ХОБЛ во многом обусловлены несвоевременностью приглашения пациентов на амбулаторный прием, отсутствием планового обследования, неназначением льготных лекарственных препаратов. Среди проблем, связанных с пациентом и оказывающих неблагоприятное влияние на качество медицинской помощи, оказались нежелание лечиться и низкая приверженность выполнению медицинских рекомендаций. При экспертной оценке прослежи-

вался высокий уровень согласованности мнений врачей-пульмонологов из разных регионов России по проблемам качества оказания медицинской помощи больным ХОБЛ ($W = 0,66-1,00$).

В табл. 3 представлены результаты ранжирования по приоритетности факторов недостаточного содействия медицинского сообщества приверженности пациентов с ХОБЛ профилактике, лечению и реабилитации. По мнению 76,8 % врачей, наиболее значимым фактором недостаточной приверженности является отсутствие четкой убежденности у пациента в необходимости лечения, реабилитации, ведения здорового образа жизни на фоне низкой мотивации. Возможно, это обусловлено недостаточным информационным воздействием медицинских работников на самосознание больных ХОБЛ с целью разъяснения осложнений, определения жизненного прогноза, повышения приверженности выполнению всех назначений по поводу заболевания (41,9 %) ($W = 0,98$; $p < 0,001$).

Не менее важное значение придается проблеме недостаточной территориальной доступности специализированных лечебных учреждений пульмонологического профиля для больных ХОБЛ (41,4 %) ($W = 1,0$; $p < 0,001$). Отсутствие либо недостаточное льготное лекарственное обеспечение в процессе оказания ме-

Субъективная оценка врачами-пульмонологами факторов, оказывающих неблагоприятное влияние на качество медицинской помощи больным хронической обструктивной болезнью легких в Российской Федерации

Table 2
Subjective assessment by pulmonologists of factors adversely affecting the quality of medical care for chronic obstructive pulmonary disease patients in the Russian Federation

№	Фактор	Ранг, абс. (%)	W	p
1	Дефекты качества диспансерного наблюдения	105 (58,1)	0,98	< 0,001
2	Дефекты качества реабилитационных мероприятий	102 (56,4)	0,98	< 0,001
3	Дефекты качества диагностики	97 (53,4)	0,98	< 0,001
4	Нарушение преемственности между госпитальным и диспансерным звеньями оказания медицинской помощи	77 (42,5)	0,98	< 0,001
5	Отсутствие лечения	49 (27,1)	1,0	< 0,001
6	Недостаточное обеспечение лекарственными препаратами по федеральному бюджету	6 (3,3)	0,66	< 0,001
7	Проблемы, связанные с пациентами	6 (3,3)	0,66	< 0,001

Субъективная оценка врачами-пульмонологами факторов недостаточного содействия медицинского сообщества приверженности пациентов с хронической обструктивной болезнью легких профилактике, лечению и реабилитации

Table 3
Subjective assessment by pulmonologists of the factors of insufficient contribution of the medical community to the adherence of patients with chronic obstructive pulmonary disease to prevention, treatment and rehabilitation

№	Фактор	Ранг, абс. (%)	W	p
1	Отсутствие четкой убежденности у пациента в необходимости лечения и реабилитации, низкая мотивация	139 (76,8)	0,98	< 0,001
2	Отсутствие либо недостаточное льготное лекарственное обеспечение	126 (69,6)	0,99	< 0,001
3	Недостаточное информирование больных ХОБЛ со стороны медицинского сообщества	76 (41,9)	0,98	< 0,001
4	Удаленность специализированных лечебных учреждений от места жительства пациента	75 (41,4)	1,0	< 0,001
5	Социальные факторы (курение, низкий социальный статус)	8 (4,4)	0,98	< 0,001

дицинской помощи также признано фактором недостаточного содействия медицинского сообщества приверженности больных ХОБЛ (69,6 %) ($W = 0,99$; $p < 0,001$). Только 19,3 % пульмонологов сообщает о наличии в их регионе специализированной программы бесплатного лекарственного обеспечения пациентов с ХОБЛ на догоспитальном этапе. При этом 65,2 % респондентов отмечено, что бесплатные лекарственные препараты и препараты с 50%-ной скидкой доступны только льготным категориям из числа инвалидов и иных льготных категорий граждан, обозначенных Постановлением Правительства Российской Федерации от 30.07.94 № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». Таким образом, лишь в незначительном числе регионов России действуют целевые программы бесплатного лекарственного обеспечения пациентов с ХОБЛ на догоспитальном этапе, а федеральное льготное лекарственное обеспечение в основном касается инвалидов и иных льготных категорий граждан. Что касается возможностей обеспечения пациентов с ХОБЛ необходимыми лекарственными препаратами в медицинских организациях стационарного типа, то 31,6 % респондентов сообщает о наличии всех необходимых лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ в госпитальных условиях, 50 % — о наличии большей части необходимых лекарственных средств, а 10,5 % — об отсутствии лекарственных средств для пациентов с ХОБЛ. Следует отметить, что только 11,7 % опрошенных врачей-пульмонологов, работающих в системе первичной медико-санитарной помощи, сообщает о полной доступности в аптечной сети всех необходимых препаратов для пациентов с ХОБЛ, 18,4 % — о наличии большей части необходимых лекарственных препаратов для больных ХОБЛ, а 16,8 % — о недоступности лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ.

Заключение

По результатам многоцентрового медико-социологического исследования показано, что наиболее значимыми проблемами организации пульмонологической помощи следует признать следующие:

- дефекты организации медицинской помощи на разных этапах ее оказания, включая недостаточное качество медицинской помощи (95,6 %);
- более низкое качество медицинской помощи в условиях амбулаторного этапа по сравнению со стационарным ($p < 0,001$);
- отсутствие либо недостаточное льготное лекарственное обеспечение (69,6 %);
- отсутствие диспансерного наблюдения (58,1 %);
- недостаточность реабилитационных мероприятий (56,4 %);
- дефекты диагностики (53,4 %);
- недостаточность мер профилактики (52,3 %);
- удаленность специализированных лечебных учреждений от места жительства пациента (41,4 %);

- нарушение преемственности между догоспитальным и госпитальным этапами (39,2 %);
- отсутствие эффективной маршрутизации пациентов (37,1 %);
- отсутствие должного лечения (27,1 %);
- высокая потребность в разработке и реализации целевых медико-социальных программ по снижению заболеваемости и смертности населения административных территорий от болезней органов дыхания (92,8 %) в российских регионах;
- недостаточное содействие медицинского сообщества приверженности пациентов с ХОБЛ профилактике, лечению и реабилитации;
- несовершенство действующей нормативно-правовой базы, регламентирующей вопросы обеспечения больных ХОБЛ медицинской помощью пульмонологического профиля (29,3 %);

Также по мнению 97,7 % пульмонологов, ХОБЛ следует отнести к категории социально значимых заболеваний из-за экономических потерь по причине высокой заболеваемости, смертности и инвалидизации.

Таким образом, при включении ХОБЛ в официальный перечень социально значимых заболеваний позволит более масштабно и централизованно реализовывать под контролем федеральных и региональных органов исполнительной власти в сфере здравоохранения целевые программы по снижению заболеваемости, смертности и инвалидизации населения Российской Федерации от болезней органов дыхания.

Литература

1. 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.
2. Драпкина О.М., Концевая А.В., Муканеева Д.К. и др. Прогноз социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2022 году. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 507–516. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-507-516.
3. Зиннатуллина А.Р., Хамитов Р.Ф. Хроническая обструктивная болезнь легких: значимость факторов риска частых обострений, при которых требуется госпитализация. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 446–455. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-446-455.
4. Малыхин Ф.Т., Батурин В.А. Исследование комплаентности пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Казанский медицинский журнал*. 2014; 95 (5): 626–631. DOI: 10.17816/KMJ2204.
5. Мальчикова С.В., Видякина Е.Э. Оценка комплаентности и качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Вятский медицинский вестник*. 2016; 52 (4): 34–37. Доступно на: https://vyatmedvestnik.ru/index.php/vvm/issue/view/5/no4_52_2016
6. Rehman A.U., Hassali M.A.A., Muhammad S.A. et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Europe: results from a systematic review of the literature. *Eur. J. Health Econ*. 2020; 21 (2): 181–194. DOI: 10.1007/s10198-019-01119-1.
7. Агабабян И.Р., Исмаилов Ж.А., Тураев Х.Н. и др. Важность раннего выявления осложнений при хронической обструктивной болезни легких. *Журнал кардиореспираторных исследований*. 2022; 3 (4): 30–37. DOI: 10.5281/zenodo.7366140.
8. Балунев П.А., Хитров А.Н. Фармакоэкономические аспекты применения бронхолитиков в терапии ХОБЛ: реальная клиническая практика. *Медицинский совет*. 2018; (21): 96–104. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-96-104.

9. Харисов А.М., Берсенева Е.А., Березников А.В. и др. Управление очередью задач в системе менеджмента качества медицинской помощи при хронической обструктивной болезни легких. *Научный журнал Байкальского государственного университета. Научный журнал Байкальского государственного университета. 2020; 11 (1): 4. DOI: 10.17150/2411-6262.2020.11(1).4.*
10. Акулин И.М., Куколь Л.В., Пупышев С.А. Особенности организации медицинской помощи при хронической обструктивной болезни легких. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2016; 24 (1): 21–27. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-organizatsii-meditsinskoy-pomoschi-pri-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih>*
11. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Полянская Е.В. Проблемы организации и управления пульмонологической помощи населению Дальневосточного федерального округа. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020; (75): 8–20. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-8-20.*
12. Duenk R. G., Verhagen C., Dekhuijzen P. N. R. et al. The view of pulmonologists on palliative care for patients with COPD: a survey study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2017; 12: 299–311. DOI: 10.2147/COPD.S121294.*
13. Лучкевич В.С., Авдеева М.В., Самодова И.Л. Измерение в социологическом исследовании. Анализ и обобщение результатов эмпирического медико-социологического исследования: учебно-методическое пособие. СПб: 2016.
14. Mal'chikova S.V., Vidyakina E.E. [Assessment of compliance and life quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik. 2016; 52 (4): 34–37. Available at: https://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmy/issue/view/5/no4_52_2016 (in Russian).*
15. Rehman A.U., Hassali M.A.A., Muhammad S.A. et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Europe: results from a systematic review of the literature. *Eur. J. Health Econ. 2020; 21 (2): 181–194. DOI: 10.1007/s10198-019-01119-1.*
16. Agababyan I.R., Ismailov Zh.A., Turaev Kh.N. et al. [The importance of early detection of complications in chronic obstructive pulmonary disease]. *Journal of Cardiorespiratory Research. 2022; 3 (4): 30–37. DOI: 10.5281/zenodo.7366140 (in Russian).*
17. Balunov P.A., Khitrov A.N. [Pharmacoeconomic aspects of the use of bronchodilators in the management of COPD: real clinical practice]. *Meditsinskiy sovet. 2018; (21): 96–104. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-96-104 (in Russian).*
18. Kharisov A.M., Berseneva E.A., Berznikov A.V. et al. [Controlling the queue of work items in system of management of medical care quality in case of chronic obstructive pulmonary disease]. *Nauchnyy zhurnal Baykalskogo gosudarstvennogo universiteta. 2020; 11 (1): 4. DOI: 10.17150/2411-6262.2020.11(1).4 (in Russian).*
19. Akulin I.M., Kukol' L.V., Pupyshov S.A. [The characteristics of organization of medical care under chronic obstructive disease of lungs]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny. 2016; 24 (1): 21–27. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-organizatsii-meditsinskoy-pomoschi-pri-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih> (in Russian).*
20. Kolosov V.P., Manakov L.G., Polyanskaya E.V. [Problems of the organization and management of the pulmonological care to the population of the Far Eastern Federal District]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya. 2020; (75): 8–20. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-8-20 (in Russian).*
21. Duenk R.G., Verhagen C., Dekhuijzen P.N.R. et al. The view of pulmonologists on palliative care for patients with COPD: a survey study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2017; 12: 299–311. DOI: 10.2147/COPD.S121294.*
22. Luchkevich V.S., Avdeeva M.V., Samodova I.L. [Measurement in sociological research. Analysis and generalization of the results of empirical medical and sociological research: teaching aid]. St. Petersburg; 2016 (in Russian).

Поступила: April 20, 2023
Принята к печати: 10.06.23

References

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. [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).*
2. Drapkina O.M., Kontseva A.V., Mukaneva D.K. et al. [Forecast of the socioeconomic burden of COPD in the Russian Federation in 2022]. *Pul'monologiya. 2022; 32 (4): 507–516. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-507-516 (in Russian).*
3. Zinnatullina A.R., Khamitov R.F. [Chronic obstructive pulmonary disease: significance of risk factors for frequent exacerbations requiring hospitalization]. *Pul'monologiya. 2021; 31 (4): 446–455. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-446-455 (in Russian).*
4. Malykhin F.T., Baturin V.A. [Treatment compliance of elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2014; 95 (5): 626–631. DOI: 10.17816/KMJ2204 (in Russian).*

Received: April 20, 2023

Accepted for publication: June 10, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Ризаханова Ольга Александровна — к. м. н., доцент кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 445-35-97; e-mail: olga.rizakhanova@szgmu.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2812-5246>)

Olga A. Rizakhanova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Public Health, Economics and Health Management, North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 445-35-97; e-mail: olga.rizakhanova@szgmu.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2812-5246>)

Авдеева Марина Владимировна — д. м. н., профессор кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры семейной медицины факультета последипломного и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 303-50-00 (доб. 8111); e-mail: Lensk69@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4334-5434>)

Marina V. Avdeeva, Doctor of Medicine, Professor, Department of Public Health, Economics and Health Management, North-Western State Medical

University named after I.I.Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation; Professor, Department of Family Medicine, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "St. Petersburg State Pediatric Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 303-50-00 (add. 8111); e-mail: Lensk69@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4334-5434>)

Никитина Лидия Юрьевна — д. м. н., врач-методист отдела образовательных программ и научных исследований Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 243-43-72; e-mail: nikitina_l_yu@staff.sechenov.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7722-5457>)

Lydia Y. Nikitina, Doctor of Medicine, Physician-methodologist, Department of Educational Programs and Scientific Research, National Medical Research Center in the field of "Pulmonology", Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 243-43-72; e-mail: nikitina_l_yu@staff.sechenov.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7722-5457>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, проректор по научной и инновационной работе, 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; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; 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, Vice-Rector for Research and Innovation, 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 State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Director, National Medical Research Center for the profile "Pulmonology", Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Участие авторов

Авдеев С.Н., Ризаханова О.А. — концепция и дизайн исследования

Ризаханова О.А., Никитина Л.Ю. — сбор и обработка материала

Авдеева М.В. — статистическая обработка

Ризаханова О.А., Авдеев С.Н., Авдеева М.В., Никитина Л.Ю. — написание текста

Ризаханова О.А. — редактирование

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

Authors Contribution

Avdeev S.N., Rizakhanova O.A. — concept and design of the study

Rizakhanova O.A., Nikitina L.Y. — collection and processing of the material

Avdeeva M.V. — statistical processing

Rizakhanova O.A., Avdeev S.N., Avdeeva M.V., Nikitina L.Y. — writing the text

Rizakhanova O.A. — 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 accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Механизмы развития легочной гипертензии при COVID-19

Н.А.Царева

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Новая коронавирусная инфекция (НКИ), вызванная SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*), представляет собой серьезное заболевание, часто связанное с сердечно-сосудистыми осложнениями. Сочетание острого респираторного дистресс-синдрома, инвазивной вентиляции легких, тромбоэмболических осложнений, а также прямого повреждения миокарда создает условия, при которых вероятно развитие дисфункции правого желудочка (ПЖ) вследствие легочной гипертензии (ЛГ). **Целью** работы явился поиск литературных источников в базах данных *PubMed*, *Google Scholar* и *eLibrary* и последующий их анализ для выяснения основных патофизиологических механизмов, которые играют роль в возникновении и прогрессировании ЛГ при COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*). Повреждение вирусом миокарда, а также эндотелия легочных сосудов у госпитализированных пациентов с COVID-19 может способствовать развитию ЛГ, связанной с признаками более тяжелого течения заболевания и развитием недостаточности ПЖ в дальнейшем. **Результаты.** Установлено, что рутинный протокол эхокардиографического исследования следует расширить дополнительными показателями, которые свидетельствовали бы о функции ПЖ, поскольку эти данные могут применяться в качестве прогностического фактора риска. **Заключение.** По результатам анализа данных литературы показано, что НКИ в ряде случаев может приводить к развитию клинически значимой ЛГ.

Ключевые слова: COVID-19, легочная гипертензия, дисфункция правого желудочка, эндотелиальная дисфункция, вирус SARS-CoV-2.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Финансирование. Публикация осуществлена при поддержке Группы компаний «Фармасинтез». Мнение автора может не совпадать с позицией компании. Группа компаний «Фармасинтез» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

© Царева Н.А., 2023

Для цитирования: Царева Н.А. Механизмы развития легочной гипертензии при COVID-19. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 525–532. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-525-532

Mechanisms of pulmonary hypertension development in COVID-19

Natalia A. Tsareva

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, 119048, Russia

Abstract

The novel coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*) is a serious disease often associated with cardiovascular complications. The combination of acute respiratory distress syndrome, invasive ventilation, thromboembolic complications, and direct myocardial injury creates conditions that increase likelihood of right ventricular (RV) dysfunction due to pulmonary hypertension (PH). **The aim** of the work was to search for literature sources in the *PubMed*, *Google Scholar* and *eLibrary* databases and analyze these sources to elucidate the main pathophysiological mechanisms that underlie the onset and progression of PH in COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*). Viral damage to the myocardium and pulmonary vascular endothelium in hospitalized patients with COVID-19 may contribute to the development of PH, which is associated with signs of a more severe course of the disease and the development of RV failure in the future. **Results.** It was concluded that the routine echocardiography protocol should be expanded with additional indicators of the right ventricular function, since these data can be used to predict course of the disease. **Conclusion.** Based on the literature data, COVID-19 can lead to the development of clinically significant PH in some cases.

Key words: COVID-19, pulmonary hypertension, right ventricular dysfunction, endothelial dysfunction, SARS-CoV-2 virus.

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

Funding. This publication has been produced with the support of JSC Pharmasynthez. The opinion of the author may not be the same as the position of the company. JSC Pharmasynthez is not responsible for potential violations of copyright and other rights of third parties as a result of the publication and dissemination of this information.

© Tsareva N.A., 2023

For citation: Tsareva N.A. Mechanisms of pulmonary hypertension development in COVID-19. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 525–532 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-525-532

Легочная гипертензия (ЛГ) — гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии (ДЛА), измеренного при катетеризации правых отделов сердца, ≥ 20 мм рт. ст. в покое [1]. Данная патология может сопровождать течение многих острых

и хронических заболеваний легких, а также иногда наблюдается при поражении других органов и систем.

Поражение легочных сосудов, ассоциированное с COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*), представляет собой сложную совокупность патофизиологических процессов, связанных с эндотелиальной дисфунк-

цией (ЭД) сосудистой стенки, которое сопровождается тромбозами различной локализации, вазомоторными нарушениями, тяжелой дыхательной недостаточностью [2]. Данные литературы также свидетельствуют о том, что увеличение легочно-сосудистого сопротивления может быть напрямую связано с повреждающим эндотелий вирусом SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2*). Патофизиология легочной васкулопатии, вызванной COVID-19, имеет много общих черт (пролиферация интимы, утолщение медиа, гипертрофия гладкомышечных клеток сосудистой стенки) с патологическими изменениями сосудистого русла легких при ЛГ [3]. Кроме того, наличие микротромбов в дистальных легочных сосудах при COVID-19 во время острой фазы может предрасполагать к развитию хронической тромбоэмболической ЛГ. У некоторых пациентов после перенесенного COVID-19 может развиваться дисфункция правого желудочка (ПЖ), что, по всей вероятности, является следствием ЛГ.

Целью работы явился поиск литературных источников в базах данных *PubMed*, *Google Scholar* и *eLibrary* и последующий их анализ для выяснения основных патофизиологических механизмов, играющих роль в возникновении и прогрессировании ЛГ при COVID-19.

Влияние системного воспаления при COVID-19 на микроциркуляторное русло легких

Проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки респираторного эпителия происходит при участии клеточ-

ной трансмембранной сериновой протеазы 2-го типа (ТСП2). Данный фермент активирует S-протеин, который связывает SARS-CoV-2 с ангиотензин-превращающим ферментом 2-го типа (АПФ-2); расположенным на поверхности клеток-мишеней [4]. Поражение вирусом пневмоцитов 2-го типа инициирует развитие диффузного альвеолярного повреждения. Экспрессия АПФ-2 и ТСП2 также отмечена на поверхности макрофагов, клеток кишечника, сердца и эндотелия, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга [2, 4]. Чрезмерная активация АПФ-2 в результате повреждения пневмоцитов приводит к повышенной выработке ангиотензина II, который, в свою очередь, активирует вазоконстрикторный рецептор к ангиотензину II 1-го типа (AT₁-рецептор), что способствует развитию «цитокинового шторма» при тяжелом течении заболевания [2, 4].

Активация системы комплемента, адаптивного и врожденного иммунитета приводит к повреждению и гибели эндотелиальных клеток с последующим обнажением базальной мембраны сосудов, инициации каскада свертывания крови [2, 5]. Таким образом развивается вторичный васкулит, характеризующийся не только микроангиопатией легких (реже – других органов), но и активацией адгезии лейкоцитов на активированном эндотелии легочного сосудистого русла с формированием локального легочного или системного продуктивно-деструктивного тромбоваскулита (рис. 1) [6, 7].

Воспаление, отек и микротромбы вызывают острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

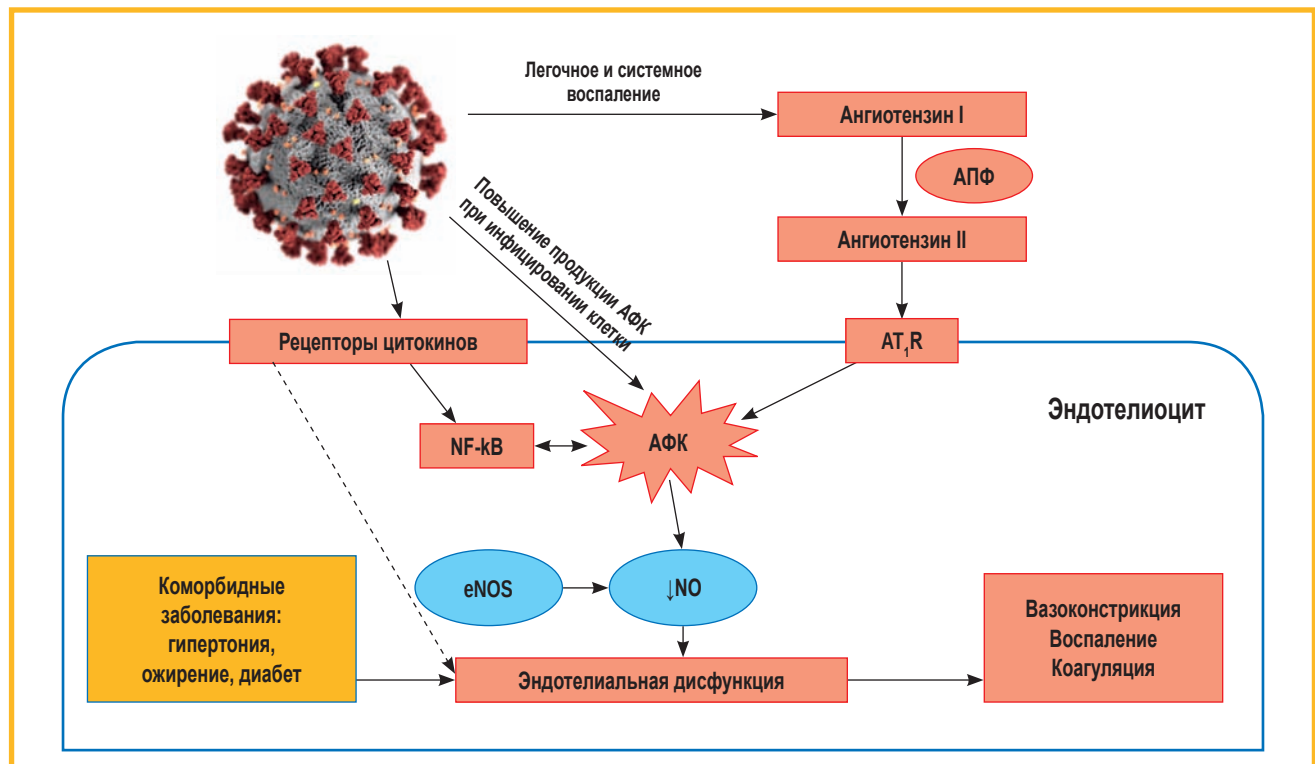


Рис. 1. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции при COVID-19

Примечание: АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; AT₁R – рецептор к ангиотензину II 1-го типа; NF-kB – нуклеарный (ядерный) фактор каппа В; NO – оксид азота; АФК – активные формы кислорода; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота.

Figure 1. Mechanisms of endothelial dysfunction in COVID-19

При попадании микротромбов в кровоток повышается риск образования тромбоза глубоких вен, что в дальнейшем может вызвать тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) и инсульт [8].

У пациентов с COVID-19 ЭД сопровождается характерными изменениями показателей лабораторного анализа крови. Часто выявляется тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени, высокий уровень D-димера, фибриногена, фактора VIII и фактора фон Виллебранда [9, 10].

Механизмы развития эндотелиальной дисфункции при COVID-19

Активация ренин-ангиотензиновой системы на фоне системной воспалительной реакции при COVID-19 происходит либо напрямую, за счет повышения уровня ангиотензина I, либо косвенно, за счет снижения поверхностной экспрессии АПФ-2. При активации рецептора ангиотензина I наряду с прямым заражением эндотелиальных клеток вирусом увеличивается количество активных форм кислорода (АФК) и активируется нуклеарный (ядерный) фактор каппа В (NF- κ B) [11] (см. рис. 1).

Данные события приводят к избыточному образованию оксидантных соединений, которые обуславливают развитие окислительного стресса [12], при котором повышается уровень окисленных биомолекул и связанное с этим повреждение тканей. Все больше данных указывает на то, что окислительный стресс играет важную роль в развитии ЭД [8]. Основу опосредованной окислительным стрессом ЭД могут составлять ряд механизмов, но преобладающий механизм, вероятно, связан со снижением биодоступности оксида азота (NO). Это, в свою очередь, обусловлено снижением экспрессии и инактивацией эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), отсутствием субстратов для eNOS и ускоренной деградацией NO [13]. Другим важным источником окислительного стресса являются АФК, происходящие из митохондрий. Физиологическая генерация АФК в сосудистой системе происходит при участии никотинамидадениндинуклеотидфосфата водорода оксидазы (NOX) и дифференцированной экспрессии eNOS. Среди этих систем NOX, по-видимому, играет решающую роль в управлении активацией и дисфункцией других ферментов. Этот процесс считается основным источником АФК в эндотелии сосудов. Острое воспаление во многом способствует патогенезу COVID-19 [14]. Однако избыточная продукция АФК может вызывать окисление макромолекул, способствуя клеточному апоптозу, опосредованному цитохромом С [8]. АФК также способны активировать сигнальные пути кальция и передачу сигналов NF- κ B, увеличивая продукцию молекул адгезии и провоспалительных цитокинов, которые могут повышать проницаемость сосудов и способствовать адгезии лейкоцитов [15, 16]. Вероятно, окислительный стресс, вызванный активацией NOX2, также способствует патогенезу COVID-19 и связан с тромботическими событиями у пациентов с COVID-19 [17].

Макро- и микрососудистые изменения легочных сосудов при COVID-19

Характерными признаками поражения микроциркуляторного русла легких у пациентов с COVID-19 являются внутрибронхиальные, внутрибронхиоларные и интраальвеолярные кровоизлияния, вплоть до формирования геморрагических инфарктов, выраженное полнокровие капилляров междольково-альвеолярных перегородок, а также ветвей легочных артерий (ЛА) и вен с активацией эндотелиальной адгезии лейкоцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами.

Согласно последним опубликованным данным, частота ТЭЛА у пациентов с COVID-19, выявленная по результатам компьютерно-томографической ангиографии легочных сосудов, составляет 23–30 % [18–20]. При этом ТЭЛА чаще встречается в сегментарных и долевых ветвях, реже — в ветвях большего диаметра (рис. 2) [18].

B. Perez-Mies et al. охарактеризована сосудистая пролиферация, часто обнаруживаемая в легких у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [21]. Изменения были неравномерно распределены по всем долям легкого с тенденцией к преобладанию в нижних отделах. Выраженность пролиферации варьировалась от микроскопических гломерулоидных до сливающихся участков размером > 2 см. В этих наблюдениях пролиферация эндотелиальных клеток продемонстрирована по результатам иммуногистохимического исследования Ki67 (маркер пролиферативной активности тканей). Также для изучения состояния сосудов в микропрепаратах легких исследованы CD34 (маркер стволовых клеток), кадгерин (маркер межклеточной адгезии), тромбоцитарный фактор роста- β и актина гладкой мускулатуры [21].

Изменения миокарда при COVID-19

Повреждение миокарда, сопряженного с сердечно-сосудистыми осложнениями, отмечено у значительного числа инфицированных SARS-CoV-2 пациентов [22]. При предшествующих SARS-инфекциях у пациентов также отмечено развитие систолической и диастолической дисфункций с последующей сердечной недостаточностью, аритмиями и внезапной смертью из-за фатального повреждения миокарда [23, 24]. Наблюдались эхокардиографические признаки нарушения работы левого желудочка у пациентов, перенесших острую фазу инфекции SARS, тахикардия и гипотензия при разрешении заболевания. Таким образом, продемонстрирована тенденция подсемейства коронавирусов SARS инфицировать и ремоделировать сердечную ткань [24].

C. W. Chen et al. определены маркеры повреждения миокарда и воспаления (NT-proBNP, высокочувствительный тропонин I (вч-сTnI), высокочувствительный С-реактивный белок). Показатели значительно коррелировали с тяжестью заболевания. Также отмечено, что возраст, мужской пол, повышенный уровень креатинина в сыворотке крови, артериальная

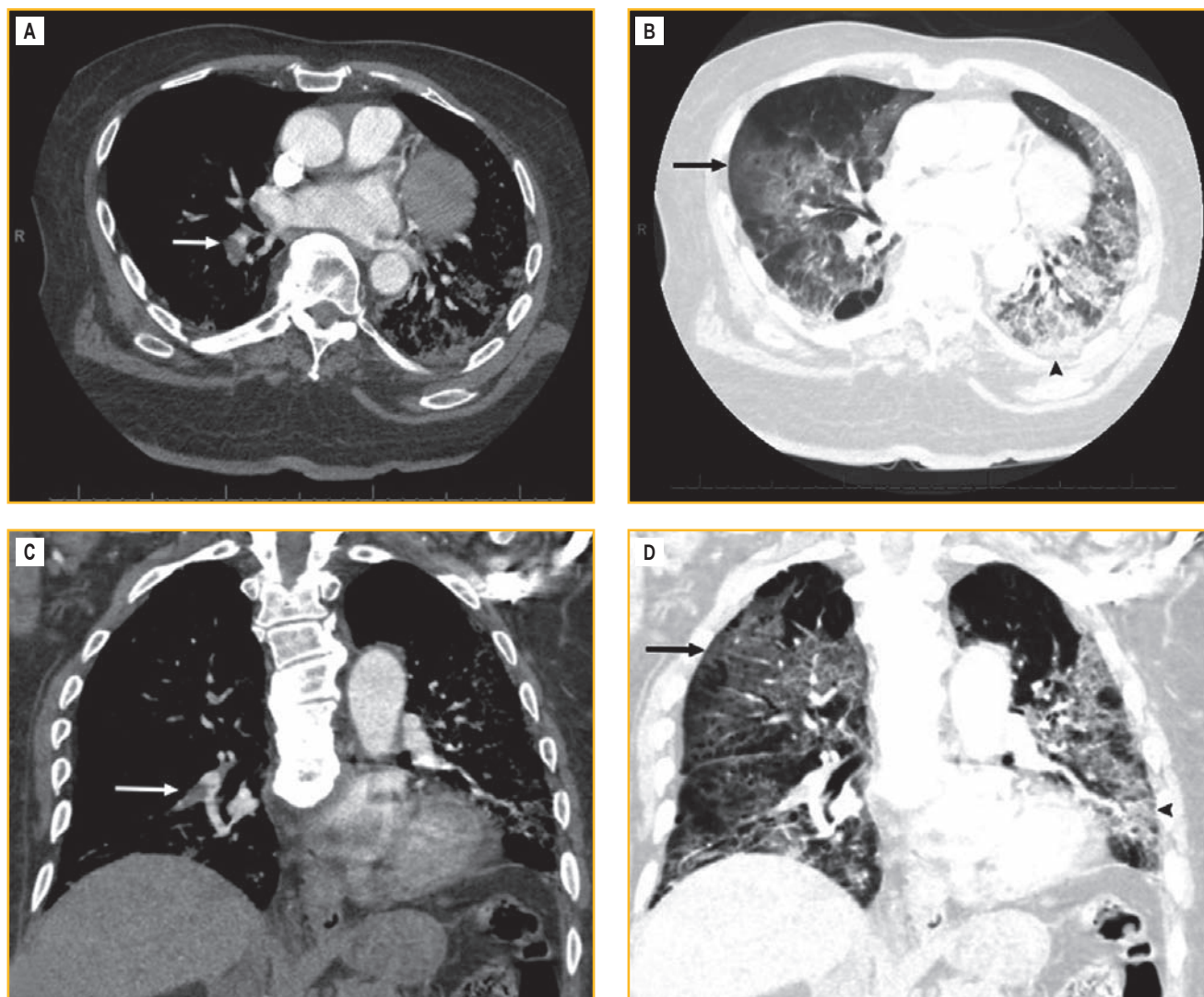


Рис. 2. Легочная тромбоземболия у пациента с коронавирусной пневмонией: А, В, — аксиальная; С, D — коронарная компьютерно-томографическая ангиография легких, выполненная у пациента 76 лет с индексом массы тела 37 кг / м², который нуждался в госпитализации в отделение интенсивной терапии по поводу острой дыхательной недостаточности, вторичной по отношению к COVID-19-пневмонии (подтверждена по результатам исследования, выполненного при помощи полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой). Компьютерно-томографическая ангиография легких выполнена через 4 дня после поступления. Острая легочная тромбоземболия в правой нижнедолевой легочной артерии (белые стрелки), двустороннее затемнение по типу «матового стекла» (черные стрелки) и консолидация (указатели)

Figure 2. Pulmonary thromboembolism in a patient with coronavirus pneumonia: A, B, — axial; C, D — coronary computed tomography angiography of the lungs of a 76-year-old patient with a body mass index of 37 kg/m², who was admitted to the intensive care unit for acute respiratory failure secondary to COVID-19 pneumonia (confirmed by reverse transcriptase polymerase chain reaction). Computed tomography angiography of the lungs was performed 4 days after admission and showed acute pulmonary thromboembolism in the right inferior lobar pulmonary artery (white arrows), bilateral ground-glass opacity (black arrows), and consolidation (pointers).

гипертензия и ишемическая болезнь сердца являются дополнительными факторами, которые оказывают влияние на тяжесть заболевания [24]. *C. Huang et al.* и *Y. Wang et al.* сообщалось о повышении у пациентов с COVID-19 уровня вч-сТнI (> 28 пг / мл), что было ассоциировано с повышенной частотой госпитализаций в отделение интенсивной терапии [25, 26]. Продemonстрировано, что повышенный уровень тропонина у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями был связан с более высокой смертностью по сравнению с таковым у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний. Однако даже у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний повышенный уровень тропонина был связан с более высокой смертностью [23]. При этом

частота аритмий была выше у пациентов с повышенным ТnT, а в случае летального исхода уровни ТnT и NT-proBNP повышались непосредственно во время госпитализации [27].

Предполагается, что взаимодействие между SARS-CoV и сердечными АПФ-2 рецепторами способствует опосредованному SARS воспалению и повреждению миокарда. Согласно опубликованным данным, вирусная РНК SARS-CoV обнаружена в аутопсийных образцах человеческого сердца, что свидетельствует о прямой инвазии вируса в кардиомиоциты. Также выявлено снижение регуляции АПФ-2 и уровня белка АПФ-2 в образцах сердца, а также значительная макрофагальная инфильтрация миокарда в посмертных образцах сердца [28].

Снижение уровня АПФ-2, в свою очередь, будет препятствовать реализации кардиопротективных свойств ангиотензина-1–7, что приводит к увеличению продукции фактора некроза опухоли- α (TNF- α) [29, 30]. Провоспалительные эффекты TNF- α несут ответственность за повреждение миокарда. В дополнение к TNF- α вирус SARS активирует передачу сигналов трансформирующего фактора роста- β посредством ядерных регуляторов транскрипции *Smad*, вызывая фиброз легких. Это также распространенный путь развития интерстициального фиброза в миокарде и потенциально может рассматриваться как механизм повреждения сердечной мышцы [31].

У пациентов с пневмонией интерферон (IFN)-опосредованные реакции могут способствовать развитию миокардиальной дисфункции. В частности, в этих процессах могут принимать участие IFN, осуществляющие переключение с гиперактивного врожденного иммунитета на защитный адаптивный иммунитет [32, 33]. Другим предполагаемым механизмом повреждения кардиомиоцитов является интенсивный цитокиновый ответ хелперных Т-клеток 1-го типа с гиперпродукцией интерлейкинов (IL)-1 β , IL-6 и IL-12 и IFN- γ [34].

Таким образом, возможными механизмами повреждения миокарда при COVID-19 могут быть прямое повреждение кардиомиоцитов, системное воспаление, интерстициальный фиброз миокарда, IFN-опосредованное иммунное повреждение, избыточный цитокиновый ответ Т-клеток 1-го типа, а также дестабилизация коронарных бляшек и гипоксия (рис. 3) [22].

Прогрессирующая гипоксемическая дыхательная недостаточность также приводит к повреждению миокарда и коронарных сосудов [35, 36]. В условиях повышенного внутрисосудистого свертывания создаются предпосылки для повышения давления в системе ЛА, что сопровождается ремоделированием микроциркуляторного русла легких и прогрессированием ЛГ [2]. Длительная перегрузка правых отделов сердца обуславливает развитие хронической сердечной недостаточности.

Систолическая дисфункция правого желудочка при COVID-19

Дисфункция ПЖ при COVID-19 имеет многофакторный характер и выявляется в большинстве случаев. Поражение легких вирусом SARS-CoV-2 с последующим каскадом описанных патологических механизмов приводит в итоге к перерастяжению альвеол, сдавлению альвеолярных капилляров и повышению сопротивления легочных сосудов [37, 38]. При тромбозе микроциркуляторного русла в легких и гипоксемической вазоконстрикции также увеличивается постнагрузка на ПЖ [39, 40]. *E.García-Cruz et al.* показано, что повышенное систолическое ДЛА (СДЛА), зарегистрированное у 69,5 % обследованных пациентов, госпитализированных с подтвержденной инфекцией COVID-19 в отделение интенсивной терапии ($n = 82$), было связано с более высокой госпитальной летальностью [41].

D.Manzur-Sandoval et al. проанализированы данные пациентов с установленной НКИ ($n = 204$), по-

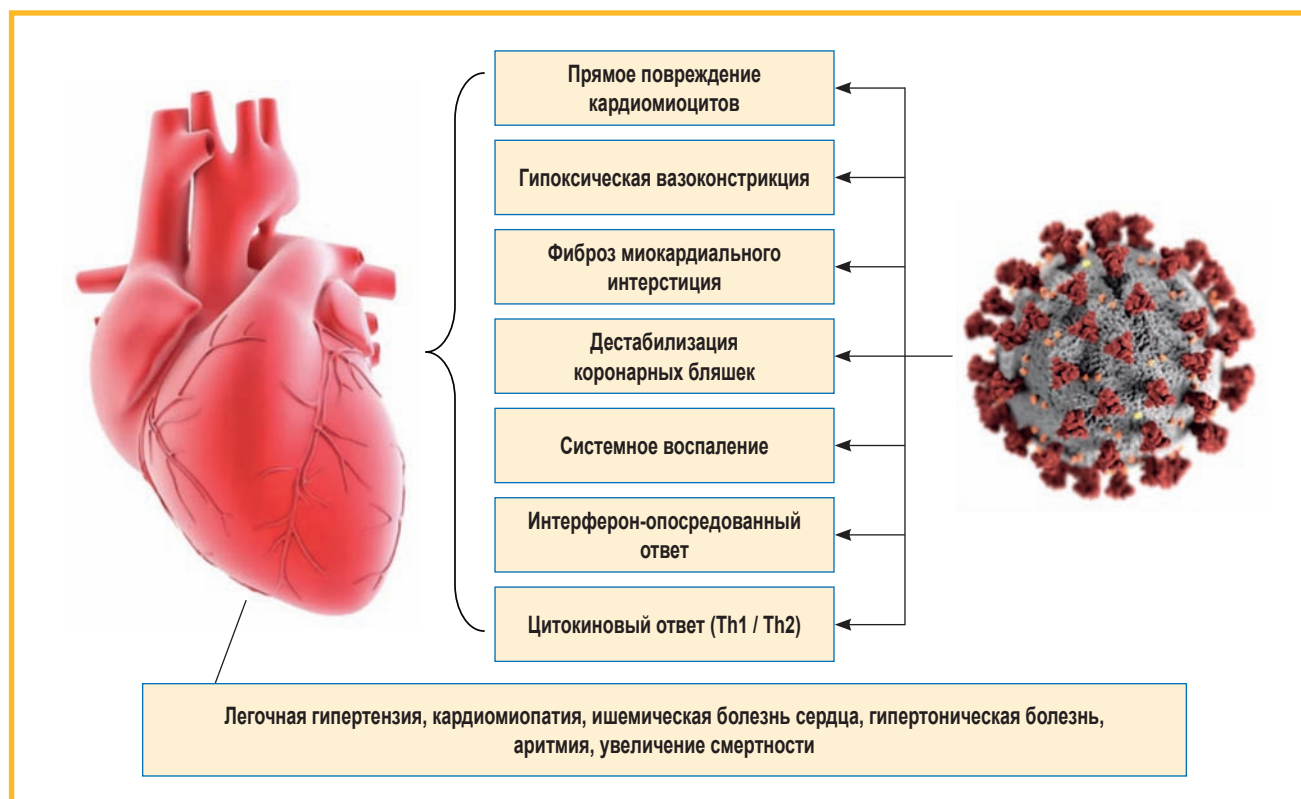


Рис. 3. Механизмы повреждения миокарда при инфекции SARS-CoV-2

Figure 3. Mechanisms of myocardial injury in SARS-CoV-2 infection

лучавших лечение в 3 клинических центрах. Госпитальная летальность составила 71 (37,6 %) случай. При множественном логистическом регрессионном моделировании показано, что СДЛА > 35 мм рт. ст., фракция укорочения ПЖ < 35 %, систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE) < 17 мм, S-волна ПЖ $< 9,5$, соотношение TAPSE / СДЛА $< 0,31$ мм / мм рт. ст. ассоциировались с плохим исходом. Сделан вывод о том, что наличие дисфункции ПЖ и, как следствие, ЛГ, а также изменения сопряжения (взаимодействия) ПЖ и ЛА свидетельствуют о повышенном риске внутрибольничной летальности, при этом определение данных параметров следует применять рутинно по причине их информативности, быстроты и безопасности [42].

По данным одноцентрового перекрестного обсервационного исследования с участием госпитализированных пациентов с COVID-19 ($n = 200$) показано, что распространенность дисфункции ПЖ и, как следствие, ЛГ составила 14,5 и 12,0 % соответственно [43]. При этом у пациентов с ЛГ отмечены признаки более тяжелого течения НКИ, более высокая внутрибольничная смертность или случаи госпитализации / перевода в отделение интенсивной терапии (41,7 % vs 8,5 %; $p < 0,001$). Соответственно, развитие ЛГ на фоне COVID-19 ассоциировано с худшим прогнозом [43].

Таким образом, показатели эхокардиографии, свидетельствующие о дисфункции ПЖ и ЛЖ, являются независимыми предикторами смертности у госпитализированных пациентов с COVID-19. Установлено, что деформация свободной стенки ПЖ является более точным предиктором неблагоприятного исхода по сравнению с другими традиционными измерениями [44, 45].

Возможные пути коррекции легочной гипертензии при COVID-19

С учетом описанных механизмов развития ЛГ при НКИ, вызванной SARS-CoV-2, особенно важна своевременная и адекватная терапия самой инфекции с применением соответствующих комбинированных схем противовирусных, биологических, системных противовоспалительных препаратов, а также антикоагулянтов в сочетании с респираторной поддержкой [46].

Закономерным является вопрос о том, возможно ли применение патогенетической терапии ЛГ, рекомендованной современными отечественными и зарубежными руководствами и клиническими рекомендациями для ЛГ при COVID-19. Однозначного ответа на этот вопрос пока не получено, однако имеются отдельные сообщения о попытках использования данной терапии.

Особый интерес представляют лекарственные средства для ингаляционного введения ввиду селективности действия и быстроты наступления желаемого (в данном случае вазодилатирующего) эффекта. В Российской Федерации зарегистрирован только один препарат — илопрост, являющийся синтетическим аналогом простаглицлина. Известно, что эндогенный простаглицлин,

воздействуя на специфические рецепторы, вызывает увеличение продукции внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, который, в свою очередь, запускает внутриклеточные метаболические процессы, оказывающие вазодилатирующий эффект и ингибирующие агрегацию тромбоцитов. Простаглицлин также обладает цитопротективной и антипролиферативной активностью, что, безусловно, представляется чрезвычайно полезным при терапии ЛГ, развивающейся вследствие COVID-19. Более того, ингаляционный илопрост показал свою эффективность по влиянию на снижение системного воспаления и улучшению газообмена у пациентов с тяжелым ОРДС на фоне COVID-19 [47]. Особый интерес представляет ингаляционный илопрост («Фармасинтез», Россия) — синтетический аналог простаглицлина в виде раствора для ингаляций 10 мкг / 1 мл (регистрационный номер ЛП-007981 от 23.03.22). При таком пути введения препарат оказывает селективный прямой вазодилатирующий эффект на легочное артериальное русло, при этом значительно улучшаются давление в ЛА, легочно-сосудистое сопротивление, сердечный выброс и насыщение кислородом смешанной венозной крови [48].

Заключение

Таким образом, по результатам анализа литературных источников показано, что при НКИ, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в ряде случаев может развиваться клинически значимая ЛГ. Основными механизмами, составляющими основу данной патологии, являются системное воспаление, ЭД, микро- и макротромботические повреждения сосудистой стенки, а также прямое воздействие вируса на кардиомиоциты. В свою очередь, ЛГ приводит к дисфункции ПЖ, что, безусловно, является крайне неблагоприятным фактором, способствующим развитию сердечной недостаточности, при которой существенно ухудшается прогноз пациентов.

Литература / References

1. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M. et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Heart J.* 2022; 43 (38): 3618–3731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237.
2. Кобелев Е., Берген Т.А., Таркова А.Р. и др. COVID-19 как причина хронической легочной гипертензии: патофизиологическое обоснование и возможности инструментальной диагностики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20 (5): 2844. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2844. / Kobelev E., Bergen T.A., Tarkova A.R. et al. [COVID-19 as a cause of chronic pulmonary hypertension: pathophysiological rationale and potential of instrumental investigations]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021; 20 (5): 2844. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2844 (in Russian).
3. Halawa S., Pullamsetti S.S., Bangham C.R.M. et al. Potential long-term effects of SARS-CoV-2 infection on the pulmonary vasculature: a global perspective. *Nat. Rev. Cardiol.* 2022; 19 (5): 314–331. DOI: 10.1038/s41569-021-00640-2.
4. Bernstein K.E., Khan Z., Giani J.F. et al. Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Nephrol.* 2018; 14 (5): 325–336. DOI: 10.1038/nrneph.2018.15.
5. Regev T., Antebi M., Eytan D. et al. Pediatric inflammatory multisystem syndrome with central nervous system involvement and hypocomplementemia following SARS-CoV-2 infection.

- Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020; 39 (8): e206–207. DOI: 10.1097/INF.0000000000002804.
6. Ouldali N., Pouletty M., Mariani P. et al. Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the french COVID-19 epidemic: a time-series analysis. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020; 4 (9): 662–668. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30175-9.
 7. Becker R.C. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020; 50 (3): 499–511. DOI: 10.1007/s11239-020-02230-4.
 8. Jin Y., Ji W., Yang H. et al. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020; 5 (1): 293. DOI: 10.1038/s41392-020-00454-7.
 9. Iba T., Levy J.H., Connors J.M. et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 360. DOI: 10.1186/s13054-020-03077-0.
 10. Chan N.C., Weitz J.I. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. *Blood.* 2020; 136 (4): 381–383. DOI: 10.1182/blood.2020007335.
 11. Nägele M.P., Haubner B., Tanner F.C. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis.* 2020; 314: 58–62. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014.
 12. Pennathur S., Heinecke J.W. Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease. *Curr. Diab. Rep.* 2007; 7 (4): 257–264. DOI: 10.1007/s11892-007-0041-3.
 13. Green S.J. COVID-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency. *Microbes Infect.* 2020; 22 (4-5): 149–150. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.05.006.
 14. Vabret N., Britton G.J., Gruber C. et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity.* 2020; 52 (6): 910–941. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.
 15. Di A., Mehta D., Malik A.B. ROS-activated calcium signaling mechanisms regulating endothelial barrier function. *Cell Calcium.* 2016; 60 (3): 163–171. DOI: 10.1016/j.ceca.2016.02.002.
 16. Scioi M.G., Storti G., D'Amico F. et al. Oxidative stress and new pathogenetic mechanisms in endothelial dysfunction: potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (6): 1995. DOI: 10.3390/jcm9061995.
 17. Violi F., Oliva A., Cangemi R. et al. NOX2 activation in COVID-19. *Redox Biol.* 2020; 36: 101655. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101655.
 18. Poyiadji N., Cormier P., Patel P.Y. et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19. *Radiology.* 2020; 297 (3): E335–338. DOI: 10.1148/radiol.2020201955.
 19. Grillet F., Behr J., Calame P. et al. Acute pulmonary embolism associated with COVID-19 pneumonia detected with pulmonary CT angiography. *Radiology.* 2020; 296 (3): E186–188. DOI: 10.1148/radiol.2020201544.
 20. Léonard-Lorant I., Delabranche X., Séverac F. et al. Acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 at CT angiography and relationship to D-dimer levels. *Radiology.* 2020; 296 (3): E189–191. DOI: 10.1148/radiol.2020201561.
 21. Perez-Mies B., Gomez-Rojo M., Carretero-Barrio I. et al. Pulmonary vascular proliferation in patients with severe COVID-19: an autopsy study. *Thorax.* 2021; 76 (10): 1044–1046. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216714.
 22. Babapoor-Farrokhran S., Gill D., Walker J. et al. Myocardial injury and COVID-19: possible mechanisms. *Life Sci.* 2020; 253: 117723. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117723.
 23. Li S.S., Cheng C.W., Fu C.L. et al. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study. *Circulation.* 2003; 108 (15): 1798–1803. DOI: 10.1161/01.CIR.0000094737.21775.32.
 24. Yu C.M., Wong R.S., Wu E.B. et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad. Med. J.* 2006; 82 (964): 140–144. DOI: 10.1136/pgmj.2005.037515.
 25. 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.
 26. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
 27. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 811–818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
 28. Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009; 39 (7): 618–625. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x.
 29. Crackower M.A., Sarao R., Oudit G.Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature.* 2002; 417 (6891): 822–828. DOI: 10.1038/nature00786.
 30. Oudit G.Y., Kassiri Z., Patel M.P. et al. Angiotensin II-mediated oxidative stress and inflammation mediate the age-dependent cardiomyopathy in ACE2 null mice. *Cardiovasc. Res.* 2007; 75 (1): 29–39. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.04.007.
 31. Zhao X., Nicholls J.M., Chen Y.G. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus nucleocapsid protein interacts with Smad3 and modulates transforming growth factor- β signaling. *J. Biol. Chem.* 2008; 283 (6): 3272–3280. DOI: 10.1074/jbc.M708033200.
 32. Cameron M.J., Ran L., Xu L. et al. Interferon-mediated immunopathological events are associated with atypical innate and adaptive immune responses in patients with severe acute respiratory syndrome. *J. Virol.* 2007; 81 (16): 8692–8706. DOI: 10.1128/JVI.00527-07.
 33. Cameron M.J., Bermejo-Martin J.F., Danesh A. et al. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res.* 2008; 133 (1): 13–19. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.02.014.
 34. Wong C.K., Lam C.W., Wu A.K. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 2004; 136 (1): 95–103. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x.
 35. Rizzo P., Veceli Dalla Sega F., Fortini F. et al. COVID-19 in the heart and the lungs: could we “Notch” the inflammatory storm? *Basic Res. Cardiol.* 2020; 115 (3): 31. DOI: 10.1007/s00395-020-0791-5.
 36. Abbasi S.H., Boroumand M.A. Expanded network of inflammatory markers of atherosclerosis: where are we now? *Open Cardiovasc. Med. J.* 2010; 4: 38–44. DOI: 10.2174/1874192401004020038.
 37. Vonk Noordegraaf A., Westerhof B.E., Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69 (2): 236–243. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.047.
 38. García-Cruz E., Manzur-Sandoval D., Baeza-Herrera L.A. et al. Acute right ventricular failure in COVID-19 infection: a case series. *J. Cardiol. Cases.* 2021; 24 (1): 45–48. DOI: 10.1016/j.jccase.2021.01.001.
 39. Isgrò G., Yusuff H.O., Zochios V. Protecting the right ventricle network. The right ventricle in COVID-19 lung injury: proposed mechanisms, management, and research gaps. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2021; 35 (6): 1568–1572. DOI: 10.4330/wjc.v15.i4.165.
 40. Sanz J., Sánchez-Quintana D., Bossone E. et al. Anatomy, function, and dysfunction of the right ventricle: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 73 (12): 1463–1482. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.076.
 41. Azevedo R.B., Botelho B.G., Hollanda J.V.G. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J. Hum. Hypertens.* 2021; 35 (1): 4–11. DOI: 10.1038/s41371-020-0387-4.
 42. Manzur-Sandoval D., García-Cruz E., Gopar-Nieto R. et al. Right ventricular dysfunction and right ventricular-arterial uncoupling at admission increase the in-hospital mortality in patients with COVID-19 disease. *Echocardiography.* 2021; 38 (8): 1345–1351. DOI: 10.1111/echo.15164.
 43. Pagnesi M., Baldetti L., Beneduce A. et al. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalized patients with COVID-19. *Heart.* 2020; 106 (17): 1324–1331. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317355.
 44. Li Y., Li H., Zhu S. et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with COVID-19. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2020; 13 (11): 2287–2299. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.04.014.
 45. Stockenhuber A., Vrettos A., Androschuck V. et al. A pilot study on right ventricular longitudinal strain as a predictor of outcome in COVID-19 patients with evidence of cardiac involvement. *Echocardiography.* 2021; 38 (2): 222–229. DOI: 10.1111/echo.14966.
 46. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные клинические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции

- (COVID-19). Версия 14 (27.12. 2021). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf / Ministry of Health of the Russian Federation. [The temporary guidelines: Prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)]. Version 14 (December 27, 2021). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf (in Russian).
47. Tsareva N.A., Avdeev S.N., Kosanovic D. et al. Inhaled iloprost improves gas exchange in patients with COVID-19 and acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care.* 2021; 25 (1): 258. DOI: 10.1186/s13054-021-03690-7.
 48. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Илопрост-Фармасинтез. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1015b019-4d56-42bb-a025-9a33574c1d3f [Дата обращения: 26.04.2023]. / State Register of Medicines. [Instructions for the medical use of the drug Iloprost-Pharmasynthesis]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1015b019-4d56-42bb-a025-9a33574c1d3f [Accessed: April 26, 2023] (in Russian).

Поступила: 09.06.23

Принята к печати: 27.06.23

Received: June 09, 2023

Accepted for publication: June 27, 2023

Информация об авторе / Author Information

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

Natal'ya A. Tsareva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 609-14-00; e-mail: n_tsareva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)

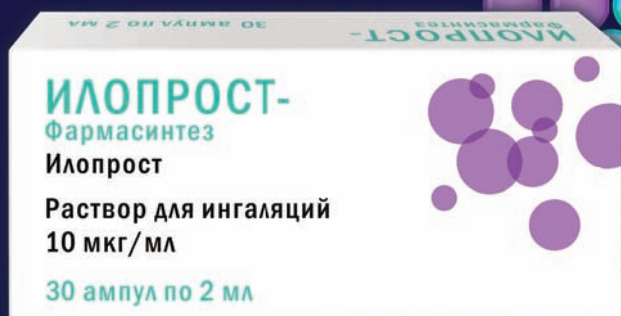
ИЛОПРОСТ

Фармасинтез

Илопрост

Раствор для ингаляций 10 мкг/мл

Ингаляционный
илопрост для лечения
ЛАГ¹ и ХТЭЛГ²



РУ: ЛП-007981. Илопрост-Фармасинтез. МНН: Илопрост. Лекарственная форма: раствор для ингаляций. **Фармакотерапевтическая группа:** Антиагрегантное средство. **Код АТХ:** B01AC11. **Показания к применению:** Лечение среднетяжелой и тяжелой стадии легочной гипертензии в следующих случаях: идиопатическая (первичная) артериальная легочная гипертензия, семейная артериальная легочная гипертензия; артериальная легочная гипертензия, обусловленная заболеванием соединительной ткани или действием лекарственных средств или токсинов; легочная гипертензия вследствие хронических тромбозов и/или эмболий легочной артерии при отсутствии возможности хирургического лечения. **Противопоказания:** патологические состояния, при которых воздействие препарата Илопрост-Фармасинтез на тромбоциты может повысить риск кровотечения (в т.ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, травма, внутричерепное кровоизлияние); тяжелая ишемическая болезнь сердца или нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда в предыдущие 6 месяцев; декомпенсированная сердечная недостаточность при отсутствии надлежащего врачебного контроля; тяжелые аритмии; подозрение на застой крови в легких; цереброваскулярные осложнения (в т.ч. транзиторная ишемическая атака, инсульт) в предыдущие 3 месяца; легочная гипертензия вследствие легочной вено-окклюзионной болезни; Врожденные или приобретенные пороки клапанов сердца с клинически значимыми нарушениями функции миокарда, которые не обусловлены легочной гипертензией. Повышенная чувствительность к илопросту или другим компонентам препарата. Дети и подростки до 18 лет (в связи с тем, что опыт применения ограничен). **С осторожностью:** нарушение функции печени и почечная недостаточность у пациентов, нуждающихся в проведении диализа; артериальная гипотензия; ХОБЛ; тяжелая бронхиальная астма. **Применение во время беременности и в период грудного вскармливания:** Женщины, страдающие легочной гипертензией, должны избегать наступления беременности, так как это может привести к угрожающему жизни обострению болезни. **Способ применения и дозы:** Препарат Илопрост-Фармасинтез используется для длительной терапии. Готовый к применению раствор применяется через соответствующий прибор для ингаляций (небулайзер). Предшествующую терапию следует скорректировать в соответствии с индивидуальными потребностями пациента (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия»). **Рекомендуемые дозы:** Взрослые. В начале лечения препаратом Илопрост-Фармасинтез первая ингаляционная доза илопроста должна составлять 2,5 мкг (доза, доставляемая через мундштук ингалятора). Если пациент переносит лечение хорошо, дозу илопроста следует увеличить до 5 мкг и поддерживать эту дозу при последующих ингаляциях. В случае плохой переносимости следует вернуться к дозе 2,5 мкг. Ингаляции илопроста следует проводить от 6 до 9 раз в день в соответствии с индивидуальной потребностью пациента и переносимостью препарата. В зависимости от требуемой дозы препарата, доставляемой через мундштук, и типа небулайзера продолжительность сеанса ингаляции составляет примерно от 4 до 10 мин. **Форма выпуска:** Раствор для ингаляций 10 мкг/мл. По 2 мл в ампулы из бесцветного стекла. По 6 ампул с препаратом в 1 или 5 контурных пластиковых подложках. Условия хранения: при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 2 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. **Производитель:** АО «Фармасинтез», Россия. Юридический адрес: 664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3. Адрес производственной площадки: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург 184. **Владелец регистрационного удостоверения / Организация, принимающая претензии потребителей:** АО «Фармасинтез», Россия, г. Иркутск ул. Р. Люксембург, д.184, Тел: 8-800-100-1550 Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com www.pharmasyntez.com. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. ЛАГ - легочная артериальная гипертензия

2. ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

На правах рекламы.

данная информация подлежит распространению только в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

Современное состояние антимикробной резистентности *Streptococcus pneumoniae* и специфической вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции

А.А.Куркова , А.А.Муравьев, Р.С.Козлов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Постоянный рост уровня устойчивости *Streptococcus pneumoniae* к антимикробным препаратам оказывает существенное влияние на алгоритмы фармакотерапии пневмококковой инфекции, при этом снижается эффективность проводимой терапии и увеличиваются экономические затраты системы здравоохранения. В связи с этим специфическая вакцинопрофилактика заболеваний пневмококковой этиологии является социально значимым и экономически перспективным и выгодным направлением. **Целью** работы явился анализ современного состояния антимикробной резистентности *S. pneumoniae* у здоровых носителей и пациентов с неинвазивной и инвазивной пневмококковой инфекцией, а также специфической вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции. **Заключение.** Выявлено увеличение количества штаммов пневмококка, резистентных к макролидам и тетрациклину, а также обнаружена тенденция к росту устойчивости к бета-лактамам антибактериальным препаратам. Учитывая распространение резистентных штаммов *S. pneumoniae*, необходимо проведение непрерывного эпидемиологического мониторинга пневмококковой инфекции с оценкой динамики устойчивости серотипов пневмококка и эффективности вакцинопрофилактики во всем мире.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, резистентность, вакцинация, носительство, острый средний отит, пневмония, инвазивная пневмококковая инфекция.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование отсутствовало.

© Куркова А.А. и соавт., 2023

Для цитирования: Куркова А.А., Муравьев А.А., Козлов Р.С. Современное состояние антимикробной резистентности *Streptococcus pneumoniae* и специфической вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 534–541. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3655

The current status of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* and specific vaccine prevention of pneumococcal infection

Anastasia A. Kurkova , Alexander A. Muraviov, Roman S. Kozlov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Smolensk State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation : ul. Krupskoy 28, Smolensk, 214019, Russia

Abstract

The constant increase in the level of resistance of *Streptococcus pneumoniae* to antimicrobial drugs significantly affects the algorithms for the pharmacotherapy of pneumococcal infection, reduces the effectiveness of the therapy and increases the healthcare costs. In this regard, specific vaccine prevention of pneumococcal diseases is a socially significant and economically promising and profitable area. **The aim** of the study is to analyze the current status of antimicrobial resistance of *S. pneumoniae* in healthy carriers and patients with non-invasive and invasive pneumococcal infections, as well as specific vaccine prevention of pneumococcal infection. **Conclusion.** An increase in the number of pneumococcal strains resistant to macrolides and tetracycline has been noted, as well as a trend toward an increase in resistance to beta-lactam antibiotics. Given the spread of resistant strains of *S. pneumoniae*, a continuous epidemiological surveillance of pneumococcal infection with an assessment of the dynamics of pneumococcal serotype resistance and the effectiveness of vaccination is needed on a global scale.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, resistance, vaccination, carriage, acute otitis media, pneumonia, invasive pneumococcal infection.

Conflict of interests. No conflict of interest was declared by the authors.

Funding. There is no funding.

© Kurkova A.A. et al., 2023

For citation: Kurkova A.A., Muraviov A.A., Kozlov R.S. The current status of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* and specific vaccine prevention of pneumococcal infection. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 534–541 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3655

В настоящее время *Streptococcus pneumoniae* является ведущим возбудителем бактериальных инфекций у человека, что делает заболевания пневмококковой этиологии актуальной проблемой здравоохранения [1, 2].

Для пневмококка характерна природная и приобретенная устойчивость; последняя обусловлена

высокой генетической пластичностью и способностью *Streptococcus pneumoniae* дополнять свою ДНК генетическим материалом близкородственных видов микроорганизмов [3, 4]. Повышение распространенности устойчивых серотипов приводит к росту заболеваемости пневмококковой инфекцией (ПИ), а также

увеличивает сроки госпитализации и временной нетрудоспособности, снижая эффективность проводимой антимикробной фармакотерапии [5–7].

В связи с ростом антимикробной резистентности (АМР) штаммов *S. pneumoniae* и их широким распространением особое значение приобрела специфическая вакцинопрофилактика ПИ [8–10].

Вакциноопосредованное сдерживание распространения устойчивых штаммов *S. pneumoniae* в популяции позволяет считать иммунизацию не только перспективным и экономически выгодным направлением профилактики, но и эффективным способом контроля ПИ [1, 9, 10].

Антимикробная резистентность штаммов *Streptococcus pneumoniae*

Пневмококковое носительство

Распространение *S. pneumoniae* в популяции, в т. ч. резистентных штаммов, обеспечивается здоровыми носителями, при этом в дальнейшем развиваются клинические формы ПИ — острые средние отиты / синуситы, пневмонии, менингиты и бактериемии острых средних отитов / синуситов, пневмоний, менингитов и бактериемий [11–14].

Главная роль в горизонтальном распространении пневмококков принадлежит здоровым носителям младше 5 лет [3], что объясняет проведение подавляющего числа эпидемиологических исследований в детской популяции [15].

Однако несмотря на то, что основным резервуаром *S. pneumoniae* считаются дети 2–5-летнего возраста, взрослые старше 65 лет также подвержены пневмококковому носительству [11, 12].

Согласно анализу, проведенному в Венгрии, среди назофарингеальных изолятов, выделенных от детей 1–6 лет, не было выявлено устойчивых к имипенему, ванкомицину, моксифлоксацину и левофлоксацину (EUCAST, версия 8.0); 13,1 % штаммов пневмококка отнесены к категории «чувствительные при увеличенной экспозиции» к пенициллину при значении минимальной подавляющей концентрации (МПК) 0,015–1 мг / л. Кроме того, выявлена резистентность *S. pneumoniae* к следующим антимикробным препаратам (АМП): эритромицину — 17,0 % (МПК > 256 мг / л) и клиндамицину — 7,8 % (МПК > 128 мг / л) (серотипы 11А, 19F, 15А, 15С и 19А) [16].

При оценке профиля чувствительности назофарингеальных образцов, полученных от детей дошкольного возраста в Российской Федерации, выявлено увеличение числа штаммов, резистентных к макролидам (EUCAST, версия 5.0). В частности, устойчивыми и чувствительными при увеличенной экспозиции к азитромицину были 24,6 % изолятов *S. pneumoniae*. Доля резистентных к кларитромицину пневмококков за 1 год увеличилась с 14,9 до 17,3 %. Кроме того, выявлено 25,5 % штаммов, устойчивых к ципрофлоксацину. При этом в 9,9 % случаев выделялись штаммы с множественной резистентностью [3].

Что касается уровня АМР штаммов *S. pneumoniae*, циркулирующих во взрослой популяции в России, то по данным многоцентрового исследования SPECTRUM, из анализируемых изолятов ($n = 416$), выделенных у здоровых носителей старше 18 лет, продемонстрировали резистентность к тетрациклину 25,5 %, азитромицину и эритромицину — по 23,2 %. Штаммы, чувствительные при увеличенной экспозиции к пенициллину, встречались в 16,3 % случаев. Следует отметить, что категории чувствительности изолятов к АМП определялись в данном исследовании в соответствии со стандартами EUCAST, версия 11.0 [17].

В США в ходе оценки профиля резистентности штаммов пневмококка, выделенных из назо- и орофарингеальных образцов лиц старше 65 лет, получены следующие результаты. Из анализируемых изолятов *S. pneumoniae* ($n = 45$) были резистентными или относились к чувствительным при увеличенной экспозиции к ≥ 1 АМП 48,9 % ($n = 22$) (стандарты CLSI, 2017). Чаще всего отмечалась резистентность пневмококка к эритромицину (33,3 %), пенициллину (28,9 %), цефуроксиму (15,6 %), ко-тримоксазолу (13,3 %) и тетрациклину (11,1 %). Причем устойчивые штаммы выделялись как у вакцинированных, так и у невакцинированных взрослых и относились к наиболее распространенным серотипам: 19F, 19А и 3. Устойчивые к ципрофлоксацину и левофлоксацину, хлорамфениколу и ванкомицину штаммы пневмококка не идентифицированы [9].

Полученные данные подчеркивают широкое распространение назофарингеальных штаммов *S. pneumoniae*, резистентных к эритромицину, пенициллину и клиндамицину. Также отмечается увеличение числа циркулирующих полирезистентных изолятов. Несмотря на это, назофарингеальные штаммы пневмококка сохраняют чувствительность к левофлоксацину и ванкомицину.

Острый средний отит

Во всем мире ежегодно диагностируется > 700 млн случаев острого среднего отита (ОСО). Частота встречаемости данной нозологии снижается с возрастом. Так, у детей до 1 года ОСО выявляется в 40–50 % случаев всех заболеваний уха, до 6 лет — в 20–30 %, а у школьников и взрослых — в 10–15 % [18, 19].

Около 60 % случаев ОСО имеют пневмококковую этиологию. Такие отиты характеризуются частыми обострениями и осложнениями, вплоть до отогенных менингитов [18, 20]. При этом считается, что инициируют воспаление среднего уха инвазивные серотипы *S. pneumoniae* [21].

По итогам микробиологических исследований, проведенных в ряде азиатских стран, был выявлен критический уровень резистентности *S. pneumoniae*, вызывающего ОСО в детской популяции, к пенициллину, макролидам, тетрациклину и ко-тримоксазолу. Так, в Японии, на основании значений МПК в соответствии со стандартами CLSI (2017), к категории резистентных к пенициллину были отнесены 38,3 % изолятов, а к азитромицину — 82,6 %. Активность ле-

вофлоксацина и цефтриаксона в отношении анализируемых изолятов сохранялась. В Китае к пенициллину устойчивыми были 27,0 % полученных штаммов при МПК₅₀ и МПК₉₀, составившими 0,15 и 1 мг / л соответственно (CLSI, 2016), к эритромицину и тетрациклину — 97,3 % (МПК₅₀ и МПК₉₀ — 1, 2, 4 и 16 мг / л соответственно), а к ко-тримоксазолу — 75,7 % (МПК₅₀ — 0,5 / 0,95 мг / л). Кроме того, 72,8 % штаммов обладали полирезистентностью. Изолятов, резистентных к линезолиду, хлорамфениколу и ванкомицину, не выявлено [22, 23].

По данным ряда исследований, проведенных в Российской Федерации, в случае *S. pneumoniae*, ответственных за развитие ОСО, уже в 2012 г. отмечались тенденции к распространению устойчивых (CLSI, 2014) изолятов к эритромицину — > 15 % (МПК₅₀ — 0,03 мг / л, МПК₉₀ — 4 мг / л) и клиндамицину — около 9 % (МПК₅₀ — 0,03 мг / л, МПК₉₀ — 0,125 мг / л). К 2018 г. (по данным AMRmap) выявлено увеличение циркуляции резистентных пневмококков и штаммов, относящихся к категории «чувствительные при увеличенной экспозиции», к пенициллину — 6 и 30 % и цефтриаксону — 5,1 и 16,6 % соответственно. Устойчивость к макролидам по России превысила 25 %, а к клиндамицину — 15 %. Более того, характерна перекрестная резистентность как между пенициллином и цефтриаксоном, так и между эритромицином и клиндамицином [24]. В 2021 г. показано увеличение числа штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к азитромицину (до 30,4 %), эритромицину и тетрациклину (до 26,1 %), и изолятов, чувствительных при увеличенной экспозиции к пенициллину (до 19,6 %) (EUCAST, версия 11.0) [17].

Сходные данные получены и в детской популяции в Республике Беларусь. При ЛОР-патологии отмечено преобладание резистентных к эритромицину — 70,4 % (МПК₅₀ ≥ 512 мг / л, МПК₉₀ ≥ 512 мг / л), цефуроксиму — 64,3 % (МПК₅₀ — 4 мг / л, МПК₉₀ — 16 мг / л), ампициллину — 61,7 % (МПК₅₀ — 4 мг / л, МПК₉₀ — 16 мг / л) и клиндамицину — 60,0 % (МПК₅₀ — 128 мг / л, МПК₉₀ — 256 мг / л) штаммов *S. pneumoniae*. 49,6 % изолятов были устойчивы к тетрациклину (МПК₅₀ — 0,25 мг / л, МПК₉₀ — 32 мг / л), 48,7 % — доксициклину (МПК₅₀ — 0,25 мг / л, МПК₉₀ — 4 мг / л), 46,1 % — ко-тримоксазолу (МПК₅₀ — 2 мг / л, МПК₉₀ — 16 мг / л) и 39,1 % — меропенему (МПК₅₀ — 0,5 мг / л, МПК₉₀ — 1 мг / л). К пенициллину, цефотаксиму и цефтриаксону оказались резистентными 7,8, 14,8 и 13,9 % пневмококков, а чувствительными к данным АМП при увеличенной экспозиции — 31,3 % и по 42,6 % соответственно (МПК₅₀ — 2 мг / л, МПК₉₀ — 4 мг / л). При этом левофлоксацин, моксифлоксацин, ванкомицин и линезолид сохраняли свою активность в отношении 100 % изолятов [25].

Как и для назофарингеальных изолятов, для штаммов, выделенных от пациентов с ОСО, характерны высокие показатели резистентности к эритромицину и, соответственно, другим 14- и 15-членным макролидам, тетрациклину и клиндамицину. Необходимо обратить внимание на снижение активности ко-тримоксазола, а также распространение пенициллин-

нечувствительных изолятов. Респираторные фторхинолоны и ванкомицин по-прежнему сохраняют активность в отношении штаммов *S. pneumoniae*.

Внебольничная пневмония

Внебольничная пневмония (ВП) вносит значительный вклад в заболеваемость и смертность пациентов, а также в затраты системы здравоохранения. В Германии заболеваемость ВП составляет > 660 000 случаев в год, а в США у лиц в возрасте 65 лет и старше ежегодно регистрируется около 915 500 эпизодов. При этом как частота ВП, так и летальность от нее зависят от возраста больного и наличия у него сопутствующей патологии, а также от ее характера [26, 27].

Во всем мире *S. pneumoniae* считается наиболее распространенным инфекционным агентом в этиологии ВП. Так, в США на ВП пневмококковой этиологии приходится 36 % всех случаев пневмоний, а данные из Азии свидетельствуют, что заболеваемость пневмококковыми пневмониями достигает 65 % в Японии, 60,8 % — в Южной Корее, 35,8 % — в Индии [28].

Кроме того, показано увеличение числа осложнений и летальных исходов при ВП, вызванной *S. pneumoniae*, для лиц старше 40 лет, а у пациентов 65 лет и старше риск тяжелого течения возрастает более чем в 2 раза. Особенно характерно это для коморбидных пациентов, имеющих в анамнезе хронические заболевания бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем и иммунодефицитные состояния [2, 29].

По результатам широкомасштабного международного исследования профиля АМП штаммов *S. pneumoniae*, выделенных у взрослых пациентов с ВП, в странах Европы, Азии, Африки, Северной и Южной Америки и Океании наибольший уровень резистентности был выявлен к макролидам, тетрациклину и пенициллину (CLSI, 2019). При этом показано, что резистентность к пенициллину чаще развивалась у пациентов с бронхиальной астмой (БА), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и алкогольной зависимостью, к макролидам — у лиц с БА, а к тетрациклину — у людей с заболеваниями печени [30].

Изоляты, выделенные при ВП в Канаде, в 24,7 % случаев были отнесены к категории резистентных к кларитромицину и в 12,3 % — доксициклину и ко-тримоксазолу (CLSI, 2017). По-прежнему характерна 100%-ная активность цефтриаксона, левофлоксацина и ванкомицина в отношении *S. pneumoniae* (см. рисунок) [31].

В Венгрии штаммы пневмококка сохраняли чувствительность к имипенему и ванкомицину (EUCAST, версия 8.0). В 25,3 % случаев изоляты были чувствительны при увеличенной экспозиции к пенициллину. К левофлоксацину оказались устойчивыми 8,4 % штаммов *S. pneumoniae* (МПК > 4 мг / л), а к эритромицину — 28,9 % (МПК > 256 мг / л) [16].

На территории Российской Федерации при ВП в условиях оценки профиля резистентности АМП согласно стандартам EUCAST (версия 11.0), выявлено увеличение изолятов, резистентных к тетрациклину (≤ 27,4 %), азитромицину (≤ 24,6 %) и эритромицину

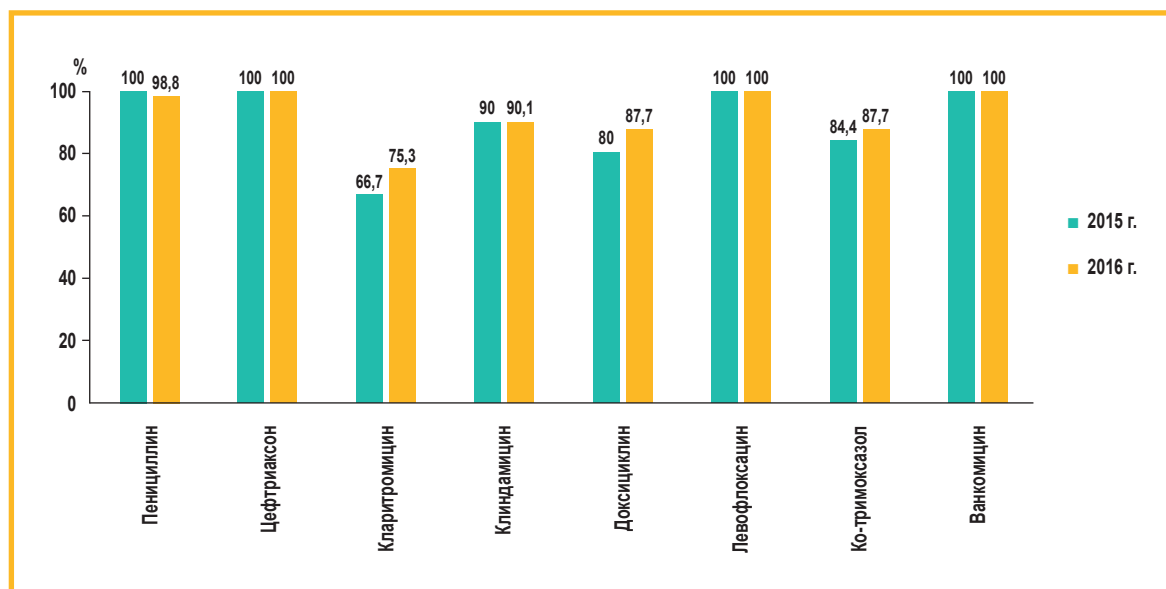


Рисунок. Чувствительность респираторных изолятов *S. pneumoniae* в Канаде в 2015–2016 гг.; % (адаптировано из [31])
Figure. Sensitivity of *S. pneumoniae* respiratory isolates in Canada in 2015 – 2016; % (adapted from [31])

($\leq 17,9$ %). При этом доля пневмококков, устойчивых и чувствительных при увеличенной экспозиции к пенициллину, составила 29,3 % [17].

Оценка профиля чувствительности изолятов *S. pneumoniae*, выделенных от пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей, проводилась и в Республике Беларусь. В 23,1 % случаев идентифицировались изоляты пневмококка, чувствительные к пенициллину при увеличенной экспозиции (МПК – 4 мг / л), тогда как доля изолятов, резистентных к феноксиметилпенициллину, составила 61,5 % (МПК ≥ 2 мг / л). Что касается других β -лактамов антибактериальных препаратов, то наблюдались высокие уровни резистентности к ампициллину (МПК ≥ 4 мг / л), цефуроксиму (МПК ≥ 4 мг / л) и меропенему (МПК ≥ 1 мг / л) – по 57,7 % устойчивых изолятов, к цефотаксиму (МПК ≥ 4 мг / л) – 50 %, цефтриаксону (МПК ≥ 4 мг / л) – 46,2 %. Выделенные штаммы также оказались резистентными к эритромицину (МПК ≥ 1 мг / л) в 50 % случаев, ко-тримоксазолу (МПК ≥ 4 мг / л) в 53,9 %, тетрациклину (МПК ≥ 4 мг / л) и доксициклину (МПК ≥ 1 мг / л) в 30,8 % случаев. При этом ванкомицин и линезолид сохраняли 100%-ную активность [32].

В целом для изолятов *S. pneumoniae*, выделенных от пациентов с ВП, характерны высокие уровни резистентности к макролидам, тетрациклину и ко-тримоксазолу. Отдельные исследования свидетельствуют об увеличении доли штаммов, чувствительных при увеличенной экспозиции и резистентных к β -лактамам и респираторным фторхинолонам.

Инвазивная пневмококковая инфекция

Основные формы инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ) включают менингит, первичную бактериемию и сепсис. На частоту встречаемости ИПИ и уровень летальных исходов влияют возраст, соци-

ально-экономический статус, наличие хронических заболеваний, иммунодефициты и предшествующая антимикробная терапия [33, 34].

Менингиты и септические состояния, вызванные *S. pneumoniae*, чаще всего развиваются как осложнения первичного пневмококкового поражения – ОСО, ВП – у пациентов со сниженным иммунным ответом. Инвазивные поражения данной этиологии отличаются тяжелым течением и высокими уровнями летальности (около 20 %) и инвалидизации (около 60 %). При этом заболевания развиваются среди взрослого населения чаще (30–74 %), чем в детской популяции [5, 11, 31, 34, 35].

Согласно многоцентровому исследованию, проведенному в Корее, пневмония с бактериемией оказалась самой распространенной формой ИПИ среди взрослых участников исследования, менингит чаще развивался у пациентов в возрасте 18–49 лет, а первичная бактериемия – у лиц 50–64 и старше 75 лет. В соответствии со стандартами CLSI (2016) резистентные к пенициллину штаммы пневмококка выявлялись в 27,4 % случаев, причем наиболее часто – среди лиц 50–64 и старше 75 лет, из них 29,0 % случаев закончились гибелью пациентов. В тех же возрастных группах 18,7 % изолятов были устойчивы к цефтриаксону (летальность – 19,8 %). Резистентными к левофлоксацину оказались 5,7 % пневмококков с летальностью 8,3 % среди лиц старше 65 лет. При этом 58,7 % выделенных штаммов *S. pneumoniae* характеризовались полирезистентностью. Кроме того, 11,3 % пациентов были инфицированы серотипами высокого риска летальности (3, 6A, 6B, 9N и 19F), а 71,5 % страдали от сопутствующих хронических поражений центральной нервной системы, бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, заболеваний печени и почек [33].

В Индии изоляты пневмококка, полученные от пациентов старше 19 лет с пневмококковым менингитом, были устойчивы к пенициллину в 27,4 % слу-

чаев; в Израиле изоляты, полученные при ИПИ, развившейся в условиях стационара, были резистентны к данному АМП в 9,6 %, а при внебольничной ИПИ — в 3,9 % случаев (CLSI, 2017). Уровень резистентности к эритромицину в Индии составил 27,2 %, а в Израиле — 18,6 и 17,9 % — при госпитальной и внебольничной ИПИ соответственно [36, 37].

Оценка профиля резистентности инвазивных изолятов *S. pneumoniae* в Канаде также проводилась с учетом значений МПК стандартов CLSI (2017). Так, устойчивы к пенициллину и ко-тримоксазолу были 8,2 % штаммов, к доксициклину — 5,6 %, клиндамицину — 2,8 %, кларитромицину — 22,2 %. Изолятов, резистентных к цефтриаксону, левофлоксацину и ванкомицину, не выявлено [31].

В России инвазивные изоляты, устойчивые к пенициллину, не идентифицированы, тогда как к категории резистентных к тетрациклину отнесены 14,0 % штаммов (EUCAST, версия 11.0). Устойчивость к макролидам показали 2,3–4,6 % выделенных у пациентов с ИПИ изолятов *S. pneumoniae*, а к респираторным фторхинолонам — 2,3 % [17].

Таким образом, доля инвазивных штаммов пневмококка, резистентных к различным АМП, в мире неоднородна. Однако обращают на себя внимание высокая доля устойчивых к макролидам штаммов *S. pneumoniae* и тенденции к росту АМП к бета-лактамам АМП при сохраняющейся активности ванкомицина и респираторных фторхинолонов.

Влияние специфической вакцинопрофилактики на уровень антимикробной резистентности

Самым эффективным и социально и экономически выгодным способом, позволяющим значительно снизить заболеваемость, смертность и показатели инвалидизации вследствие ПИ, а также предупредить распространение АМП, считается специфическая вакцинопрофилактика [38].

Показано, что иммунизация позволяет опосредованно контролировать циркуляцию серотипов *S. pneumoniae* и среди непривитых групп населения, снижая их распространение, а значит, и развитие клинических форм ПИ в популяции. Так, в ряде европейских стран отмечено косвенное снижение заболеваемости ИПИ до 77 % среди взрослых старше 65 лет по мере внедрения пневмококковых конъюгированных вакцин в программы вакцинации детей [39].

В Нидерландах за счет вакцинации взрослого населения снизились уровни заболеваемости ВП и ИПИ на 46 и 75 % соответственно, в Узбекистане заболеваемость ВП уменьшилась на 25,9 %, а осложненными пневмониями — на 30 %. Прослеживается и снижение госпитализаций из-за пневмококкового менингита до 25 % [40, 41]. Также следует отметить, что плановое использование ПКВ-13 во взрослой популяции позволило резко уменьшить и пневмококковую колонизацию у лиц старше 65 лет [9].

Тем не менее низкий охват вакцинацией в популяции пока не позволяет снизить распространение АМП *S. pneumoniae*. Например, в Республике Беларусь большинство штаммов пневмококка (52,0 %), ответственных за развитие пневмоний и менингитов среди взрослого населения (14, 19F, 1, 6A, 6B, 3, 9V, 9A, 19A), характеризуются широкой лекарственной устойчивостью (CLSI, 2017; EUCAST, 2017). Уровень резистентности к эритромицину анализируемых изолятов достигал 50,0–63,2 %, тетрациклину — 30,8–47,4 %, к ко-тримоксазолу — 42,1–46,2 %. Поскольку все указанные серотипы входят в состав ПКВ-13 и ППВ-23 с показателями перекрываемости 96–100 %, то связанные с ними случаи ПИ могут быть предотвращены с помощью иммунизации*.

Однако массовое использование вакцин способствует распространению невакцинных серотипов *S. pneumoniae*, для большинства из которых свойственна множественная лекарственная устойчивость [39, 42].

По результатам эпидемиологического мониторинга в Японии показано увеличение как у детей, так и у взрослых случаев ИПИ, связанных с серотипами 24F и 10A [43].

Увеличение заболеваемости ИПИ, связанное с невакцинными серотипами (15A, 35B, 35F), выявлено и в Ирландии, где прослеживается снижение активности пенициллина и цефотаксима за счет распространенности данных серотипов [10].

Особое значение приобретает вакцинация пожилых пациентов с заболеваниями бронхолегочной системы, патологией сердца и сосудов, сахарным диабетом и онкологическими заболеваниями в связи с высоким риском развития тяжелой, характеризующейся высоким уровнем летальности ПИ, при которой требуется экстренная госпитализация [44, 45].

Немаловажным является и снижение экономических расходов на лечение сопутствующих хронических заболеваний, особенно ХОБЛ, у взрослых [45].

Данные по экономической рентабельности внедрения ПКВ-13 подтверждены исследованиями, проведенными в Италии, Монголии, а также Таиланде и на Филиппинах, где подтверждена целесообразность массовой пневмококковой вакцинации в отношении затрат государства и личных расходов граждан [46].

Поскольку в настоящее время отмечается рост случаев заболеваемости ПИ, а значит, и распространения АМП, связанной с невакцинными серотипами, то необходимой становится разработка новых пневмококковых вакцин. Изменение серотипового состава вакцин позволит несколько редуцировать феномен «замещения» серотипов *S. pneumoniae* [47, 48].

Так, разработаны 15- и 20-валентные пневмококковые вакцины, которые в ходе ряда клинических исследований продемонстрировали приемлемую безопасность для лиц старше 18 лет и актуальный серотиповый состав, особенно в отношении ИПИ у детей и пожилых пациентов [48, 49].

* Davydov A., Titov L. P0591 antibiotic resistance, serotypes and vaccine coverage of *Streptococcus pneumoniae* in patients with meningitis and pneumonia in Belarus. 28th ECCMID's Abstract; 2018.

Заключение

Внедрение пневмококковых вакцин в национальные календари профилактических прививок во всем мире обусловило уменьшение показателей заболеваемости и летальности от ПИ, сопутствующих хронических заболеваний и состояний, сокращение потребления АМП и распространения резистентности к ним, а также значительно снизило сроки госпитализации и связанные с этим затраты систем здравоохранения.

Тем не менее за счет массовой иммунизации населения происходит замещение серотипового состава *S. pneumoniae* в мировом сообществе, что способствует росту случаев ПИ, ассоциированной с невакцинными, часто полирезистентными серотипами. Кроме того, большинство эпидемиологических исследований ограничены либо возрастом участников, либо отдельными нозологиями и небольшой территорией мониторинга. Все это обуславливает необходимость проведения непрерывного эпидемиологического мониторинга ПИ с оценкой динамики резистентности серотипов *S. pneumoniae* и эффективности вакцинопрофилактики во всем мире.

Литература / References

- Брико Н.И., Фельдблюм И.В., Бикмеева А.В. и др. Вакцинопрофилактика взрослого населения против пневмококковой инфекции. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019; 64 (1–2): 37–43. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-10007. / Briko N.I., Feldblyum I.V., Bikmееva A.V. et al. [Vaccine prophylaxis of the adult population against pneumococcal infection]. *Antibiotiki i himioterapiya*. 2019; 64 (1–2): 37–43. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-10007 (in Russian).
- Bonnave C., Mertens D., Peeterman W. et al. Adult vaccination for pneumococcal disease: a comparison of the national guidelines in Europe. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019; 38 (4): 785–791. DOI: 10.1007/s10096-019-03485-3.
- Зарипова А.З., Баязитова Л.Т., Тюпкина О.Ф. и др. Фенотипические и генотипические свойства *Streptococcus pneumoniae* при бактерионосительстве. *Практическая медицина*. 2018; 16 (9): 106–112. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-9-106-112. / Zaripova A.Z., Bayazitova L.T., Tyupkina O.F. et al. [Phenotypic and genotypic properties of *Streptococcus pneumoniae* in case of bacteria carrying]. *Prakticheskaya meditsina*. 2018; 6 (9): 106–112. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-9-106-112 (in Russian).
- Brooks L.R.K., Mias G.I. *Streptococcus pneumoniae*'s virulence and host immunity: aging, diagnostics, and prevention. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1366. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01366.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (3): 200–211. DOI: 10.15690/pf.v15i3.1899. / Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Briko N.I. et al. [Vaccinal prevention of pneumococcal infection in children]. *Pediatriceskaya farmakologiya*. 2018; 15 (3): 200–211. DOI: 10.15690/pf.v15i3.1899 (in Russian).
- World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. World Health Organization; 2012. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44812> [Accessed: January 30, 2022] (in Russian).
- Song J.H. Advances in pneumococcal antibiotic resistance. *Expert Rev. Respir. Med.* 2013; 7 (5): 491–498. DOI: 10.1586/17476348.2013.816572.
- Козлов Р.С., Кречикова О.И., Муравьев А.А. и др. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013; 15 (4): 246–260. DOI: 10.36488/cmac.2013.15.4.246-260. / Kozlov R.S., Krechikova O.I., Muraviev A.A. et al. [Incidence of community-acquired pneumonia and acute otitis media in children 0–5 years in Russia. Role of *S. pneumoniae* or *H. influenzae* in the etiology of the diseases]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2013; 15 (4): 246–260. DOI: 10.36488/cmac.2013.15.4.246-260 (in Russian).
- Milucky J., Carvalho M. de G., Roupheal N. et al. *Streptococcus pneumoniae* colonization after introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for US adults 65 years of age and older, 2015–2016. *Vaccine*. 2019; 37: 1094–1100. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.12.075.
- Corcoran M., Vickers I., Mereckiene J. et al. The epidemiology of invasive pneumococcal disease in older adults in the post-PCV era. Has there been a herd effect? *Epidemiol. Infect.* 2017; 145 (11): 2390–2399. DOI: 10.1017/S0950268817001194.
- Колоскова Е.А., Рамазанова Б.А., Мустафина К.К. Современная эпидемиологическая и микробиологическая характеристика пневмококковой инфекции. *Вестник КазНМУ*. 2016; 2: 49–56. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-epidemiologicheskaya-i-mikrobiologicheskaya-harakteristika-pnevmonokokkovoy-infektsii?ysclid=159kaful38777771640> [Дата обращения: 30.01.2022]. / Koloskova E.A., Ramazanova B.A., Mustafina K.K. [Current epidemiological and microbiological characteristics of pneumococcal infections]. *Vestnik KazNMU*. 2016; 2: 49–56. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-epidemiologicheskaya-i-mikrobiologicheskaya-harakteristika-pnevmonokokkovoy-infektsii?ysclid=159kaful38777771640> [Accessed: January 30, 2022] (in Russian).
- El Moujaber G., Osman M., Rafei R. et al. Molecular mechanisms and epidemiology of resistance in *Streptococcus pneumoniae* in the Middle East region. *J. Med. Microbiol.* 2017; 66: 847–858. DOI: 10.1099/jmm.0.000503.
- Чучалин А.Г., Брико Н.Н., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 19–34. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-1-19-34. / Chuchalin A.G., Briko N.I., Avdeev S.N. et al. [Federal clinical guidelines on preventive vaccination against pneumococcal infections in adults]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (1): 19–34. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-1-19-34 (in Russian).
- Бондаренко А.П., Шмыленко В.А., Троценко О.Е. Эпидемиология назофарингеального носительства пневмококков в семейных очагах. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018; (3): 54–57. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.54-57. / Bondarenko A.P., Shmylenko V.A., Trotsenko O.E. [Epidemiology of nasopharyngeal carriage of pneumococci in family foci]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; (3): 54–57. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.54-57 (in Russian).
- Сомова А.В., Романенко В.В., Голубкова А.А. Эпидемиология *S. pneumoniae*-ассоциированных пневмоний и анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей до 6 лет. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 98 (1): 25–32. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-1-25-32. / Somova A.V., Romanenko V.V., Golubkova A.A. [Epidemiology of *S. pneumoniae*-associated Pneumonias and the analysis of effectiveness of vaccination against pneumococcal infection in children under the age of six]. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2018; 98 (1): 25–32. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-1-25-32 (in Russian).
- Kovács E., Sahin-Tóth J., Tóthpál A. et al. Vaccine-driven serotype-rearrangement is seen with latency in clinical isolates: comparison of carried and clinical pneumococcal isolates from the same time period in Hungary. *Vaccine*. 2019; 37: 99–108. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.11.026.
- Козлов Р.С., Муравьев А.А., Чагарян А.Н. и др. Эпидемиология и антибиотикорезистентность серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих во взрослой популяции на территории Российской Федерации (исследование SPECTRUM). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021; 23 (2): 127–137. DOI: 10.36488/cmac.2021.2.127-137. / Kozlov R.S., Muraviev A.A., Chagaryan A.N. et al. [The prevalence and antimicrobial susceptibility of circulating *S. pneumoniae* serotypes in adult population in Russia (epidemiological study SPECTRUM)]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2021; 23 (2): 127–137. DOI: 10.36488/cmac.2021.2.127-137 (in Russian).

18. Бугайчук О.В., Радсиг Е.Ю. Этиология острого среднего гнойного отита у детей дошкольного возраста. *Вестник РГМУ*. 2015; (1): 38–40. / Bugaychuk O.V., Radsig E.Yu. [The etiology of acute purulent otitis media in preschool children]. *Vestnik RGMU*. 2015; (1): 38–40 (in Russian).
19. Ngo C.C., Massa H.M., Thornton R.B. et al. Predominant bacteria detected from the middle ear fluid of children experiencing otitis media: a systematic review. *PLoS ONE*. 2016; 11 (3): e0150949. DOI: 10.1372/journal.pone.0150949.
20. Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Блинова С.М. Динамика антибиотикорезистентности у *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, вызывающих ЛОР-патологию и внебольничные бронхолегочные заболевания у детей на Среднем Урале. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017; 19 (2): 168–175. Доступно на: <https://cmac-journal.ru/publication/2017/2/cmac-2017-t19-n2-p168/> [Дата обращения: 30.01.2022]. / Boronina L.G., Samantova E.V., Blinova S.M. [Changes in antimicrobial resistance in clinical pediatric isolates of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Moraxella catarrhalis* in Middle Ural area]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2017; 19 (2): 168–175. Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2017/2/cmac-2017-t19-n2-p168/> [Accessed: January 30, 2022] (in Russian).
21. Morales M., Ludwig G., Ercibengoa M. et al. Changes in the serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing otitis media after PCV13 introduction in Spain. *PLoS ONE*. 2018; 13 (12): e0209048. DOI: 10.1371/journal.pone.0209048.
22. Nagai K., Kimura O., Doman H. et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* clinical isolates from children with acute otitis media in Japan from 2014 to 2017. *J. Infect. Chemother.* 2018; 25 (3): 229–232. DOI: 10.1016/j.jiac.2018.08.018.
23. Fu J., Liang Zh., Xu Sh. et al. Etiology of acute otitis media and phenotypic-molecular characterization of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in Liuzhou, China. *BMC Infectious Diseases*. 2019; 19: 168. DOI: 10.1186/s12879-019-3795-8.
24. Стецюк О.У., Андреева И.В., Егорова О.А. Антибиотикорезистентность основных возбудителей ЛОР-заболеваний. *Русский медицинский журнал*. 2019; 3 (9-2): 78–83. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Antibiotikorezistentnosty_osnovnyh_vozbuditelov_LOR-zabolevaniy/?ysclid=159kihoicd411034725 [Дата обращения: 30.01.2022]. / Stetsyuk O.U., Andreeva I.V., Egorova O.A. [Antibiotic resistance of the main ENT pathogens]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; 3 (9-2): 78–83. Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Antibiotikorezistentnosty_osnovnyh_vozbuditelov_LOR-zabolevaniy/?ysclid=159kihoicd411034725 [Accessed: January 30, 2022] (in Russian).
25. Давыдов А.В., Титов Л.П., Ключко Н.Л. и др. Чувствительность к антибиотикам и связь с серотипами штаммов *Streptococcus pneumoniae* у детей с острым средним отитом и острым синуситом в Беларуси. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018; 20 (3): 206–215. Доступно на: <https://cmac-journal.ru/publication/2018/3/cmac-2018-t20-n3-p206/cmac-2018-t20-n3-p206.pdf> [Дата обращения: 30.01.2022]. / Davydov A.V., Titov L.P., Klyuiko N.L. et al. [Antimicrobial susceptibility and association with serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates in children with acute otitis media and acute sinusitis in Belarus]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2018; 20 (3): 206–215. Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2018/3/cmac-2018-t20-n3-p206/cmac-2018-t20-n3-p206.pdf> [Accessed: 30.01.2022] (in Russian).
26. Modi A.R., Kovacs C.S. Community-acquired pneumonia: strategies for triage and treatment. *Cleve. Clin. J. Med.* 2020; 87 (3): 145–151. DOI: 10.3949/ccjm.87a.19067.
27. Kolditz M., Ewig S. Community-acquired pneumonia in adults. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2017; 114 (49): 838–848. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0838.
28. Amanda G., Sutoyo D.K., Burhan E. Pneumococcal pneumonia and invasive pneumococcal disease: immunopathogenesis and diagnosis. *Pneumologia*. 2019; 68 (1): 8–14. DOI: 10.2478/pneum-2019-0009.
29. Баязитова Л.Т., Тюпкина О.Ф., Чазова Т.А. и др. Внебольничные пневмонии пневмококковой этиологии и микробиологические аспекты назофарингеального носительства *Streptococcus pneumoniae* у детей в Республике Татарстан. *Инфекция и иммунитет*. 2017; 7 (3): 271–278. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-3-271-278. / Bayazitova L.T., Tyupkina O.F., Chazova T.A. et al. [Community-acquired pneumonia pneumococcal aetiology and microbiological aspects of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children in the Republic of Tatarstan]. *Infektsiya i immunitet*. 2017; 7 (3): 271–278. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-3-271-278 (in Russian).
30. Aliberti S., Cook G.S., Babu B.L. et al. International prevalence and risk factors evaluation for drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *J. Infection*. 2019; 79 (4): 300–311. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.07.004.
31. Golden A.R., Baxter M.R., Davidson R.J. et al. Comparison of antimicrobial resistance patterns in *Streptococcus pneumoniae* from respiratory and blood cultures in Canadian hospitals from 2007–2016. *J. Antimicrob. Chemother.* 2019; 74 (4): iv39–47. DOI: 10.1093/jac/dkz286.
32. Давыдов А.В., Титов Л.П., Ключко Н.Л. и др. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от пациентов с пневмонией в Беларуси. *Медицинские новости*. 2017; (12): 74–82. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/chuvstvitelnost-k-antibiotikam-shtamovstreptococcus-pneumoniae-vydelennyhot-patsientov-s-pnevmoniy-v-belarusi/viewer> [Дата обращения: 30.01.2022]. / Davydov A.V., Titov L.P., Klyuiko N.L. et al. [Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from patients with pneumonia in Belarus]. *Meditsinskiye novosti*. 2017; (12): 74–82. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/chuvstvitelnost-k-antibiotikam-shtamovstreptococcus-pneumoniae-vydelennyhot-patsientov-s-pnevmoniy-v-belarusi/viewer> [Accessed: January 30, 2022] (in Russian).
33. Kim J.H., Baik S.H., Chun B.C. et al. Adult invasive pneumococcal disease in the Republic of Korea: risk medical conditions and mortality stratified by age group. *Int. J. Infect. Dis.* 2018; 74: 136–144. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.07.018.
34. McKee G., Choi A., Marriott J. et al. Outbreak of invasive *Streptococcus pneumoniae* among an inner-city population in Victoria, British Columbia, 2016–2017. *Can. Commun. Dis. Rep.* 2018; 44 (12): 317–323. DOI: 10.14745/ccdr.v44i12a02.
35. Елистратова Т.А., Тихонова Е.П., Протасова И.Н. и др. Пневмококковый менингит у взрослых: клинико-эпидемиологические и диагностические аспекты. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 17 (3): 63–67. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-63-67. / Elistratova T.A., Tikhonova E.P., Protasova I.N. et al. [Pneumococcal meningitis in adults: clinical-epidemiological and diagnostic aspects]. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2018; 17 (3): 63–67. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-63-67 (in Russian).
36. Jayaraman R., Varghese R., Kumar J.L. et al. Invasive pneumococcal disease in Indian adults: 11 years' experience. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2019; 52 (5): 736–742. DOI: 10.1016/j.jmii.2018.03.004.
37. Kenig A., Regev-Yochay G., Khakshoor S. et al. Hospital-onset adult invasive pneumococcal disease in Israel: sicker patients, different pathogens. *Int. J. Infect. Dis.* 2019; 85: 195–202. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.06.013.
38. Резолюция заседания Экспертного совета по пневмококковой инфекции и вакцинации в России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017; 1 (92): 47–50. Доступно на: https://www.epidemvac.ru/jour/article/view/235/236?locale=ru_RU [Дата обращения: 30.01.2022]. / Resolution of the meeting of the Expert Council on pneumococcal infection and vaccination in Russia. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2017; 1 (92): 47–50. Available at: https://www.epidemvac.ru/jour/article/view/235/236?locale=ru_RU [Accessed: January 30, 2022] (in Russian).
39. Hanquet G., Krizova P., Valentiner-Branth P. et al. Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries: implications for adult vaccination. *Thorax*. 2019; 74: 473–482. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-211767.
40. Bonten M.J.M., Huijts S.M., Bolkenbaas M. et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (12): 1114–1125. DOI: 10.1056/NEJMoA1408544.
41. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Талжиева Н.У., Отамуратова Н.Х. Эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции в Узбекистане: предварительная оценка и прогноз. *Детские инфекции*. 2018; 17 (4): 34–37. DOI: 10.22627/2072-8107-2018-17-

- 4-34-37. / Daminov T.A., Tuychiev L.N., Tadjieva N.U., Otamura-tova N.Kh. [The effectiveness of vaccination against pneumococcal infection in Uzbekistan: a preliminary assessment and prognosis]. *Deitskiye Infektsii*. 2018; 17 (4): 34–37. DOI: 10.22627/2072-8107-2018-17-4-34-37 (in Russian).
42. Маянский Н.А., Савинова Т.А., Алябьева Н.М. и др. Антибиотикорезистентность и клональная эволюция *Streptococcus pneumoniae* серотипа 19A в России, 2002–2013 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017; 19 (2): 145–151. Доступно на: <https://cmac-journal.ru/publication/2017/2/cmac-2017-t19-n2-p145/cmac-2017-t19-n2-p145.pdf> [Дата обращения: 30.01.2022]. / Mayanskiy N.A., Savinova T.A., Alyabyeva N.M. et al. [Antimicrobial resistance and clonal evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in Russia during 2002–2013]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2017; 19 (2): 145–151. Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2017/2/cmac-2017-t19-n2-p145/cmac-2017-t19-n2-p145.pdf> [Accessed: January 30, 2022] (in Russian).
43. Nakanishi N., Yonezawa T., Tanaka S. Assessment of the local clonal spread of *Streptococcus pneumoniae* serotype 12F caused invasive pneumococcal diseases among children and adults. *J. Infect. Public Health*. 2019; 12 (6): 867–872. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.05.019.
44. Froes F., Roche N., Blasi F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2017; 12: 3457–3468. DOI: 10.2147/COPD.S140378.
45. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Пятилетний анализ эффективности вакцинации пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 85–192. DOI: 10.18093/0869-0819-2018-28-2-185-192. / Ignatova G.L., Antonov V.N. [Efficacy analysis of five-year experience of vaccination with conjugate pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (2): 85–192. DOI: 10.18093/0869-0819-2018-28-2-185-192 (in Russian).
46. Sundaram N., Chen C., Yoong J. et al. Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in Mongolia. *Vaccine*. 2017; 35 (7): 1055–1063. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.12.070.
47. Greenberg D., Hoover P.A., Vesikari T. et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15) in healthy infants. *Vaccine*. 2018; 36 (45): 6883–6891. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.02.113.
48. Ermlich S.J., Andrews C.P., Folkerth S. et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults ≥ 50 years of age. *Vaccine*. 2018; 36 (45): 6875–6882. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.03.012.
49. Thompson A., Lamberth E., Severs J. et al. Phase 1 trial of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine*. 2019; 37 (42): 6201–6207. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.08.048.

Поступила 31.03.22

Принята к печати 26.08.22

Received: March 31, 2022

Accepted for publication: August 8, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Куркова Анастасия Алексеевна — аспирант кафедры микробиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (481) 245-06-02; e-mail: anastasia.a.kurkova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0076-8795>)

Anastasia A. Kurkova, Postgraduate Student, Department of Microbiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Smolensk State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (481) 245-06-02; e-mail: anastasia.a.kurkova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0076-8795>)

Муравьев Александр Алексеевич — к. м. н., научный сотрудник Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (481) 245-06-02; e-mail: alexander.muraviov@antibiotic.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-381X>)

Alexander A. Muraviov, Candidate of Medicine, Researcher, Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Smolensk State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (481) 245-06-02; e-mail: alexander.muraviov@antibiotic.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-381X>)

Козлов Роман Сергеевич — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (481) 255-02-75; e-mail: roman.kozlov@antibiotic.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-1113>)

Roman S. Kozlov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Rector, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Smolensk State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (481) 255-02-75; e-mail: roman.kozlov@antibiotic.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-1113>)

Участие авторов

Куркова А.А. — сбор и обработка материала, написание текста, обсуждение
Муравьев А.А. — редактирование текста, обсуждение
Козлов Р.С. — редактирование текста, обсуждение
 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

Kurkova A.A. — collection and processing of the material, writing the text

Muraviov A.A. — text editing

Kozlov R.S. — text editing

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

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом: диагностические и терапевтические проблемы

Э.Х.Анаев , Н.П.Княжеская

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

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) — редкий системный некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего размера, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА). ЭГПА обычно диагностируется у пациентов с бронхиальной астмой (БА) и характеризуется преимущественным поражением легких, кожи и периферической нервной системы. У $1/3$ пациентов с ЭГПА выявляются АНЦА к миелопероксидазе, при выявлении которых дифференцируются 2 фенотипа заболевания с различными клиническими характеристиками и прогнозами. Выявление ключевой роли эозинофилов при ЭГПА и недавно разработанные и проходящие апробацию таргетные препараты для лечения эозинофильной БА создали новые возможности для лечения ЭГПА. Целью обзора явилось освещение современных подходов к диагностике и лечению пациентов с ЭГПА, прежде всего при использовании таргетной биологической терапии. **Результаты.** ЭГПА представляет собой мультисистемное заболевание с двоякими проявлениями, основанными на эозинофильном или АНЦА-ассоциированном повреждении мелких сосудов. В настоящее время нет «золотого стандарта» диагностики ЭГПА, хотя эффективность его лекарственной терапии напрямую связана с ранним выявлением и своевременным началом лечения. Моноклональные антитела, нацеленные на интерлейкин-5 (IL-5), являются эффективной альтернативой традиционной терапии системными глюкокортикостероидами, используемыми в качестве монотерапии или в сочетании с иммунодепрессантами (циклофосфамид для индукционной и азатиоприн для поддерживающей терапии) у пациентов с тяжелой / рефрактерной формой заболевания и плохим прогнозом. Клинические преимущества таргетного анти-IL-5 препарата меполизумаба были подтверждены в рандомизированном контролируемом исследовании, этот препарат был одобрен для лечения пациентов с ЭГПА. В настоящее время проходят апробацию новые лекарственные, в т. ч. таргетные препараты для индукционной и поддерживающей терапии. **Заключение.** Таким образом, для улучшения результатов лечения и прогноза заболевания необходимо согласованное ведение пациентов врачами-пульмонологами и ревматологами.

Ключевые слова: эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, эозинофилы, гиперэозинофилия, васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, интерлейкин-5, миелопероксидаза, диагностика, лечение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование отсутствовало.

© Анаев Э.Х., Княжеская Н.П., 2023

Для цитирования: Анаев Э.Х., Княжеская Н.П. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом: диагностические и терапевтические проблемы. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 542–551. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-4118

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: diagnosis and treatment-related issues

Eldar Kh. Anaev , Nadezhda P. Kniajeskaia

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is a rare systemic necrotizing vasculitis of small to medium-sized vessels associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). EGPA is usually diagnosed in patients with bronchial asthma (BA) and is characterized by a predominant lesion of the lungs, skin, and peripheral nervous system. ANCAs to myeloperoxidase are detected in $1/3$ of patients with EGPA. Presence or absence of ANCAs differentiates 2 disease phenotypes with different clinical characteristics and prognosis. New opportunities for the treatment of EGPA appeared after identification of the key role of eosinophils in EGPA and development of targeted drugs for the treatment of eosinophilic BA that are being studied now. **Aim** of the review is to highlight modern approaches to the diagnosis and treatment of patients with EGPA, primarily through the use of targeted biological therapy. **Conclusion.** EGPA is a multisystem disease with ambivalent manifestations associated with eosinophilic or ANCA-mediated small vessel injuries. Currently, there is no “gold standard” for the diagnosis of EGPA, although the efficacy of pharmacological therapy is directly related to early detection and timely initiation of treatment. Monoclonal antibodies targeting interleukin-5 (IL-5) are an effective alternative to conventional systemic corticosteroids used alone or in combination with immunosuppressants (cyclophosphamide for induction and azathioprine for maintenance therapy) in patients with severe/refractory disease and unfavorable prognosis. The clinical benefits of the targeted anti-IL-5 drug mepolizumab were confirmed in a randomized controlled trial, and this drug was approved for the treatment of patients with EGPA. Currently, new drugs, including targeted ones, are being tested for induction and maintenance therapy. Pulmonologists and rheumatologists should coordinate patient management to improve the results of treatment and the prognosis of the disease.

Key words: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, eosinophils, hypereosinophilia, ANCA-associated vasculitis, interleukin-5, myeloperoxidase, diagnosis, treatment.

Conflict of interests. No conflict of interest was declared by the authors.

Funding. There is no funding.

© Anaev E.Kh., Kniajeskaia N.P., 2023

For citation: Anaev E.Kh., Kniajeskaia N.P. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: diagnosis and treatment-related issues. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 542–551 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-4118.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), ранее известный как синдром Чарга–Стросса, представляет собой полисистемное заболевание иммунной системы, характеризующееся некротическим воспалением сосудов мелкого и среднего калибра, ассоциированным с эозинофилией крови и тканей, внесосудистыми гранулемами и бронхиальной астмой (БА), а также наличием циркулирующих аутоантител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) у $1/3$ пациентов [1, 2]. К АНЦА-ассоциированным васкулитам (ААВ) также относятся гранулематоз с полиангиитом (ГПА) и микроскопический полиангиит (МПА). ЭГПА отличается от других ААВ наличием у пациентов тяжелой эозинофильной БА, легочных инфильтратов, нейропатии и риносинусита [3–5]. ЭГПА характеризуется рецидивирующим течением, при этом в среднем у 35 % пациентов рецидивы возникают менее чем через 5 лет после достижения первоначальной ремиссии [6].

Эозинофилы играют ключевую роль в патогенезе ЭГПА [1, 5]. Увеличение содержания эозинофилов в крови и тканях является результатом действия Th2-

цитокинов, особенно интерлейкина (IL)-5, наиболее мощного стимулятора пролиферации и активации эозинофилов [2, 7]. Хотя эозинофилы являются основными клетками, вызывающими повреждение тканей, ответы иммунных клеток Th1 и Th17 и активация В-лимфоцитов также играют важную роль в патогенезе ЭГПА [8]. Наличие АНЦА является еще одним аспектом патогенеза ЭГПА и проявляется как индикатор активации В-лимфоцитов [1, 4]. Возможные патогенетические механизмы ЭГПА представлены на рис. 1.

Поражение различных органов при ЭГПА может быть результатом прямой эозинофильной инфильтрации тканей и выделения цитотоксичных белков. Эозинофильный нейротоксин, эозинофильный катионный протеин (ЭКП), главный основной белок и эозинофильная пероксидаза представляют собой гранулярные белки, непосредственно участвующие в ремоделировании, фиброгенезе, кардиотоксичности и дегенерации нервных волокон. Эозинофилы также обладают прямой прокоагулянтной активностью, что приводит к тромботическим состояниям [10, 11].

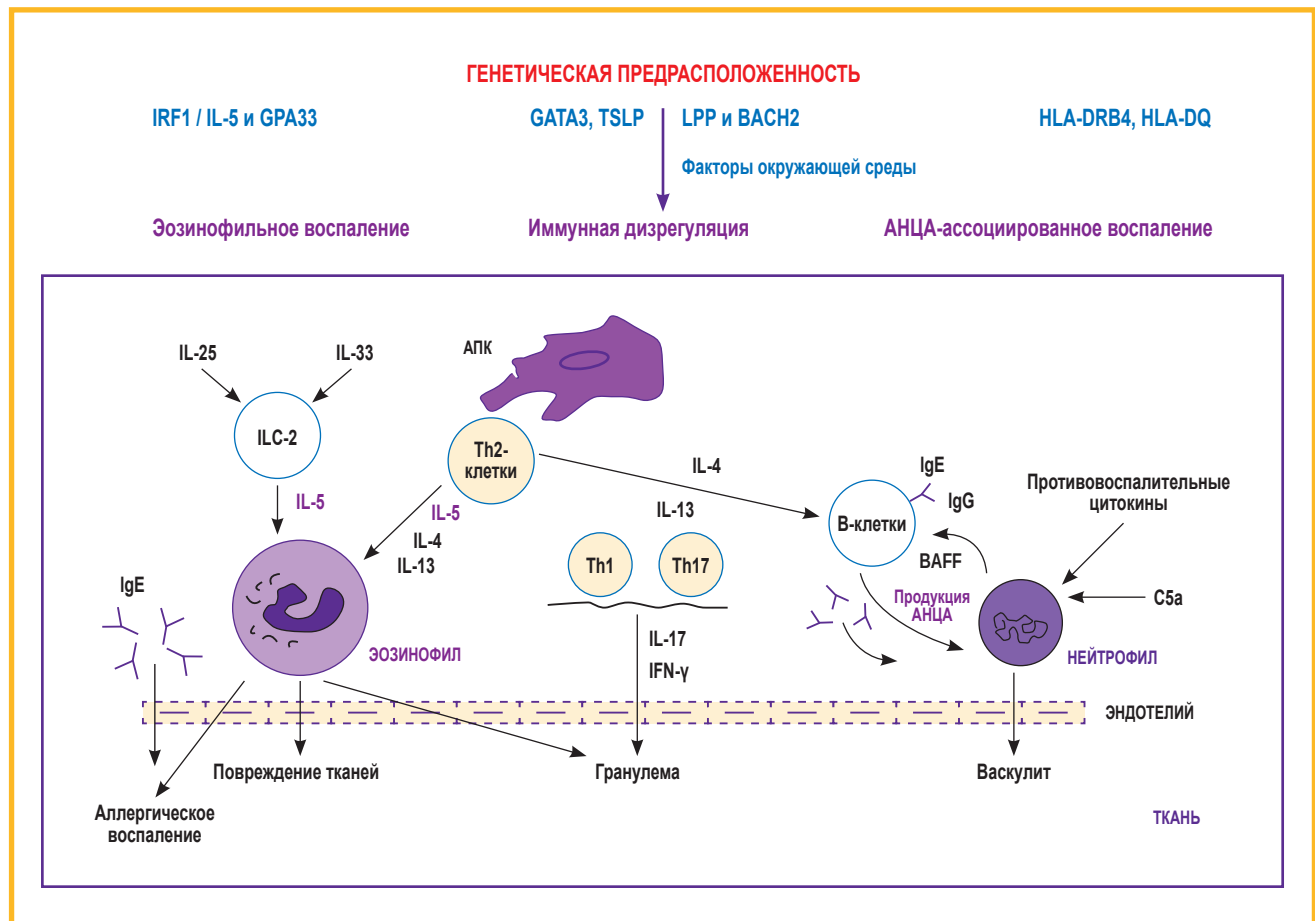


Рис. 1. Генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды и иммунная дисрегуляция в патогенезе эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (адаптировано из [9])

Примечание: IRF1 / IL-5 – фактор регуляции интерферона / интерлейкина-5; GPA33 – гликопротеин-33; GATA3 – GATA-связывающий белок-3; TSLP – тимусный стромальный лимфопоэтин; LPP – домен LIM, содержащий предпочтительного партнера по транслокации; BACH2 – домен BTB и гомолог CNC2; HLA-DRB4 – человеческий лейкоцитарный антиген DR бета 4; HLA-DQ – человеческий лейкоцитарный антиген DQ; IL – интерлейкин; Ig – иммуноглобулин; ILC-2 – лимфоидные клетки 2-го типа; Th – Т-хелперы; IFN – интерферон; C5a – компонент комплемента 5a; АНЦА – антинейтрофильное цитоплазматическое антитело; АПК – антиген-презентирующая клетка; BAFF – фактор активации В-клеток.

Figure 1. Genetic predisposition, environmental factors and immune dysregulation in the pathogenesis of EGPA (adapted from [9])

Доступные методы лечения ЭГПА направлены на достижение ремиссии, предотвращение рецидивов и уменьшение использования ресурсов здравоохранения и включают глюкокортикостероиды (ГКС) и / или иммунодепрессанты. Однако длительное применение этих препаратов связано с тяжелыми побочными эффектами [12]. Однако по данным недавно проведенных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показано, что биологические методы лечения эозинофилии, отличной от других ААВ, представляют собой эффективную и менее токсичную альтернативу ГКС и иммунодепрессантам при лечении тяжелых / рефрактерных форм ЭГПА.

Диагностика

Из-за многообразных проявлений и отсутствия единого диагностического метода диагноз ЭГПА основывается на клинических признаках, а не гистопатологических данных или лабораторных исследованиях. При эозинофильной БА с мультисистемным поражением врач должен выявить другие данные, подтверждающие ЭГПА.

Американской коллегией ревматологов (*American College of Rheumatology – ACR*) в 1990 г. были разработаны следующие 6 диагностических критериев ЭГПА [13]:

- бронхиальная астма;
- эозинофилия периферической крови ($> 10\%$);
- параназальный синусит;
- легочные инфильтраты (транзиторные);
- гистологически подтвержденный васкулит с внесосудистыми эозинофилами;
- множественный мононеврит или полинейропатия.

При сравнении пациентов ($n = 20$) с подтвержденным диагнозом ЭГПА и лиц контрольной группы ($n = 787$) показано, что при наличии ≥ 4 диагностических критериев отмечается 85%-ная чувствительность и 99,7%-ная специфичность [13].

В 2017 г. рабочей группой Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*) были предложены новые диагностические критерии ЭГПА, которые также используются в клинических исследованиях. Для постановки диагноза ЭГПА необходимо наличие 2 основных критериев и как минимум 2 дополнительных признаков [5].

Основные диагностические критерии:

- бронхиальная астма;
- эозинофилия крови ($> 1\,000$ клеток / мкл и / или $> 10\%$ лейкоцитов).

Дополнительные признаки:

- биопсия, подтверждающая гистопатологические признаки эозинофильного васкулита, или периваскулярной эозинофильной инфильтрации, или эозинофильного гранулематозного воспаления;
- моно- или полинейропатия (ограничение двигательной активности или нарушение нервной проводимости);
- инфильтративные изменения легких;
- патология носа и околоносовых пазух;

- кардиомиопатия (установленная при эхокардиографии или магнитно-резонансной томографии (МРТ));
- гломерулонефрит (гематурия, эритроцитурия, протеинурия);
- альвеолярное кровоизлияние (по анализу бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ));
- пальпируемая пурпура;
- положительные АНЦА (к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе-3).

Эозинофилия периферической крови ($> 10\%$ лейкоцитов или $> 1\,000$ клеток / мкл) является наиболее частым лабораторным признаком заболевания. Повышение иммуноглобулина E (IgE) сыворотки обнаруживается у 75 % пациентов с ЭГПА. Остальные лабораторные отклонения неспецифичны, включая нормоцитарную нормохромную анемию, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка и ревматоидного фактора.

АНЦА-позитивный ЭГПА диагностируется примерно в 40 % случаев. Обычный АНЦА-иммунофлуоресцентный паттерн – перинуклеарный, со специфичностью к МПО. В ретроспективном исследовании больных ЭГПА ($n = 74$) выявлена повышенная распространенность нейропатии и поражения центральной нервной системы (ЦНС) у серопозитивных пациентов [14]. С тех пор предпринимаются активные усилия по выявлению клинических фенотипов, коррелирующих с наличием АНЦА.

Французской группой по изучению васкулита (*French Vasculitis Study Group – FVSG*) показана более высокая распространенность почечной недостаточности и периферической нейропатии в подгруппе серопозитивных пациентов с ЭГПА ($n = 112$). В другом исследовании продемонстрирована аналогичная картина поражения органов-мишеней наряду с альвеолярным кровоизлиянием в подгруппе АНЦА-позитивных пациентов. В обоих исследованиях васкулит реже выявлялся у серонегативных пациентов, хотя обнаружена более высокая распространенность кардиомиопатии и таких системных проявлений, как недомогание и лихорадка [15, 16].

Для постановки диагноза необходимо выявление васкулита мелких сосудов у пациента с характерными клиническими проявлениями. Поражение почек при биопсии подтверждается выявлением очагов некроза и серповидных отложений, а также низкого содержания иммуноглобулина.

«Золотым стандартом» диагностики периферической нейропатии является биопсия икроножного нерва. Доказанная дегенерация аксонов относится к наиболее частым находкам, хотя некротический васкулит и периневральная эозинофильная инфильтрация могут быть подтверждены лишь в половине случаев.

Важное значение в диагностике ЭГПА имеют методы имидж-диагностики: мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки и МРТ сердца (рис. 2) [17]. МСКТ органов грудной клетки выявляет асимметричные диффузные двусторонние периферические, иногда мигрирующие инфильтраты по типу «матового стекла»

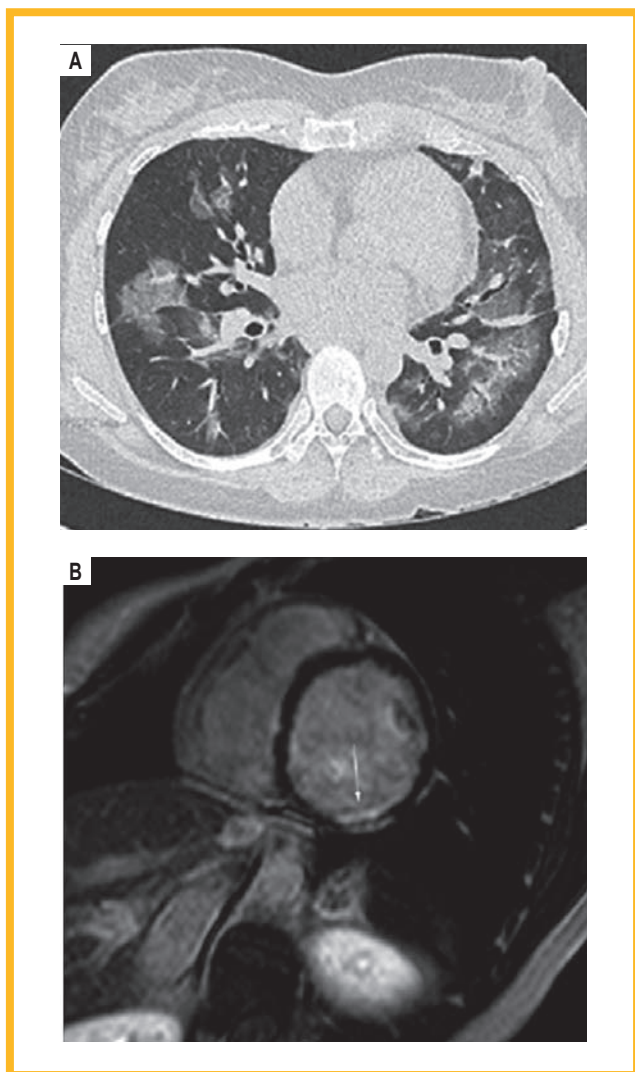


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки и магнитно-резонансная томография сердца пациента с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом: А — перибронховаскулярное неоднородное затемнение по типу «матового стекла» в обоих легких; В — поражение нижнелатеральной стенки левого желудочка с увеличением интенсивности магнитно-резонансного сигнала в субэндокардиальных отделах на поздних постконтрастных магнитно-резонансных последовательностях (стрелка)

Figure 2. Multispiral computed tomographic scans of chest organs and magnetic resonance imaging of heart of a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A, peribronchovascular inhomogeneous ground-glass opacities in both lungs; B, damage to the inferolateral wall of the left ventricle with an increased intensity of the magnetic resonance signal in the subendocardial regions on late post-contrast magnetic resonance sequences (arrow)

наряду с утолщением стенок бронхов. Также могут обнаруживаться двусторонние бронхоцентрические узелковые инфильтраты, но, в отличие от ГПА, без формирования полостей. Плевральный выпот наблюдается в 20–30 % случаев.

Поскольку поражение сердца свидетельствует о неблагоприятном прогнозе болезни, рекомендуется раннее выявление патологии с помощью МРТ сердца даже в отсутствие клинических симптомов. У пациентов с подозрением на ЭГПА также следует определить систолическую функцию сердца и исследовать коронарные артерии.

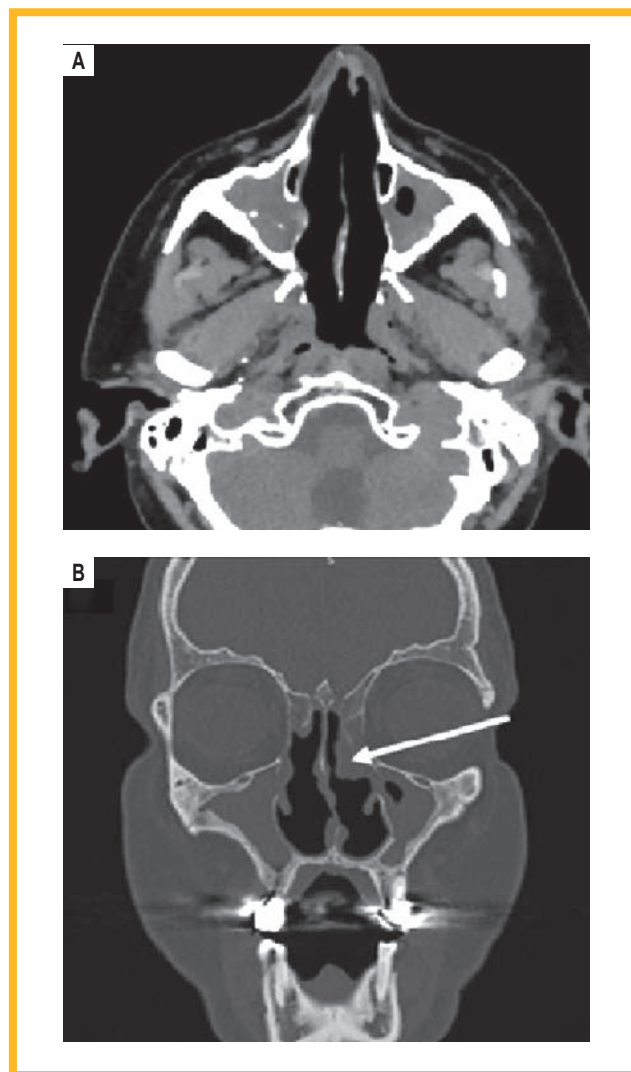


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография околоносовых пазух пациента с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом: А — двусторонний верхнечелюстной синусит; В — полип слизистой оболочки левой носовой полости (стрелка)

Figure 3. Multispiral computed tomographic scans of paranasal sinuses of a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A, bilateral maxillary sinusitis; B, polyp of the mucous membrane of the left nasal cavity (arrow)

При МСКТ околоносовых пазух выявляются полипы носа и / или придаточных пазух, синуситы (рис. 3), утолщение стенок придаточных пазух и слизистой оболочки носа без признаков эрозии кости, которая наблюдается при ГПА.

При исследовании функции легких у 70 % пациентов выявляется обструкция дыхательных путей. Несмотря на то, что объем форсированного выдоха за 1-ю секунду может временно улучшиться при терапии ГКС, обструкция дыхательных путей сохраняется у 40 % пациентов [18].

Поражение кожи — также наиболее частое клиническое проявление ЭГПА. На коже пациентов обнаруживаются внесосудистые гранулемы, наиболее распространенным кожным проявлением является нетромбоцитопеническая пальпируемая пурпура [19]. Биопсия кожи легко выполнима, но не является основным методом при установлении диагноза ЭГПА.

Дифференциальная диагностика

К состояниям, которые необходимо учитывать при дифференциальной диагностике и которые связаны с 2 основными характеристиками ЭГПА (эозинофильное заболевание легких и системный васкулит мелких и средних сосудов), относятся:

- *эозинофильные заболевания легких*:
 - идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония (ИХЭП);
 - идиопатическая острая эозинофильная пневмония (ИОЭП);
 - аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА);
 - паразитарные инвазии;
 - лекарственная эозинофилия;
 - синдром Леффлера;
 - идиопатический гиперэозинофильный синдром (ГЭС);
 - злокачественные гемобластозы;
- *васкулиты мелких и средних сосудов*:
 - ГПА;
 - узелковый полиартериит;
 - МПА.

Из эозинофильных заболеваний легких в первую очередь следует исключить паразитарные инвазии, реакции гиперчувствительности (прежде всего на лекарственные препараты) и злокачественные гемобластозы, в т. ч. лимфому Ходжкина. В отсутствие внелегочных проявлений также следует исключить синдром Леффлера, ИХЭП и АБЛА, которые часто развиваются у пациентов с БА и проявляются мигрирующими легочными инфильтратами [20]. Следует отметить, что большинство эозинофильных заболеваний легких отличаются от ЭГПА отсутствием мультисистемного поражения.

АБЛА может имитировать поражение легких при ЭГПА: дифференциальная диагностика достигается путем обнаружения *Aspergillus spp.* в бронхиальных смывах или специфических IgE к *Aspergillus fumigatus* в сыворотке, которые являются патогномоничными для аллергического аспергиллеза [21].

ИОЭП характеризуется легочными инфильтратами и выраженной эозинофилией БАЛ, но обычно начинается остро — лихорадкой, одышкой и гипоксемией, без эозинофилии периферической крови и поражения других органов.

Диагностика ИХЭП сложнее. У пациентов могут наблюдаться БА, эозинофилия крови и системные симптомы. Отсутствие поражения других органов и АНЦА могут помочь в дифференциации ИХЭП и ЭГПА [22].

При наличии у пациента внелегочных проявлений с эозинофилией следует проводить дифференциальную диагностику ГЭС и IgG4-ассоциированного заболевания.

ГЭС обычно возникает у пациентов без аллергических заболеваний в анамнезе и характеризуется эозинофилией периферической крови $> 1\,500$ клеток / мкл в течение > 6 мес. и беспричинным поражением органов. Сердечные и легочные проявления аналогич-

ны таковым у пациентов с ЭГПА, но у больных ГЭС обычно нет БА или таких проявлений васкулита, как кожная пурпура или гломерулонефрит. АНЦА при ГЭС не обнаруживаются, а при БА с поздним началом выявляются очень редко.

Также у всех пациентов с гиперэозинофилией следует исключить миелопролиферативный и лимфоцитарный варианты ГЭС. Для этого необходимо исследовать гибридные гены FIP1-подобного (*FIP1L1*) рецептора тромбоцитарного фактора роста (*PDGFRα*) или Т-клеточного рецептора для распознавания антигенов. Недавно проведенное молекулярно-генетическое исследование позволило идентифицировать мутации этих генов, специфичные для идиопатического ГЭС [23].

IgG4-ассоциированное заболевание характеризуется повышением уровня IgG4, продуцируемого плазматическими клетками, а также аллергическими / астматическими проявлениями, эозинофилией крови, легочными инфильтратами и синуситом. Th2-цитокины способствуют переключению класса Ig на IgG4. Уровень IgG4 в сыворотке и соотношение IgG4 / IgG повышены у пациентов с ЭГПА по сравнению с больными БА и здоровыми. Показано, что они коррелируют со степенью поражения органов и активностью заболевания [24]. Однако в продольном когортном исследовании выявлено, что у пациентов с ЭГПА ($n = 25$) уровни IgG4 в сыворотке и соотношение IgG4 / IgG достоверно не отражали активность ЭГПА [25]. Поэтому до сих пор не выяснена роль уровня сывороточного IgG4 в качестве биомаркера активности ЭГПА, хотя содержание IgG4 и CCL17 в сыворотке явно соотносится с активностью заболевания [26].

Таким образом, IgG4-ассоциированное заболевание может соответствовать критериям ACR или *Lanham*. Поэтому иногда сложно отличить его от серонегативного ЭГПА, особенно при отсутствии гистопатологического исследования костного мозга [20]. Однако при биопсии тканей у пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием выявляются фиброз и облитерирующий флебит без васкулита или эозинофильных гранул [27].

ЭГПА необходимо отличать от других ААВ. ГПА может имитировать ЭГПА, особенно у пациентов с эозинофилией крови, специфичностью АНЦА (к протеиназе-3, сANCA при ГПА), узелками и полостными образованиями в легких, некротизирующим поражением носа и придаточных пазух, поражением почек. Однако перфорация носовой перегородки часто наблюдается при ГПА, но не встречается у пациентов с ЭГПА. Хотя у пациентов с МПА обнаруживаются рANCA со специфичностью к МПО, он редко сопровождается эозинофилией крови, узелками или эозинофильными легочными инфильтратами [28]. Эти признаки позволяют клиницистам дифференцировать оба васкулита.

При дифференциальной диагностике основные исследования включают анализы крови (клинический анализ с подсчетом количества эозинофилов, СОЭ, С-реактивного белка, иммуноглобулинов с их

подклассами (особенно IgG), ревматоидного фактора, АНЦА, ЭКП, содержания V_{12} сыворотки (повышается при миелопролиферативных заболеваниях)), а также скрининг функции почек и анализ мочи. Определение АНЦА помогает при дифференцировании ЭГПА и других (особенно инфекционных и гематологических) эозинофильных заболеваний. На ранних этапах диагностики должны проводиться также исследования кала на яйца паразитов и определение гибридного гена *FIP1L1/PDGFR α* (обнаружение химерного гена указывает на миелопролиферативный ГЭС). Дифференциальная диагностика лимфоцитарных форм ГЭС является более сложной задачей, т. к. большинство лабораторий не проводят клональный анализ циркулирующих лимфоцитов или определение продуцируемых ими цитокинов.

Дополнительные исследования включают МСКТ легких и околоносовых пазух, а также функциональные методы, в частности, электромиографию и исследование легочной функции. Наконец, пациентам с тяжелыми и быстро прогрессирующими клиническими проявлениями проводятся биопсия почки и бронхоскопия со взятием БАЛ.

Лечение

Ранняя диагностика и своевременное начало лечения препаратами различных групп (ГКС, иммунодепрессанты и генно-инженерная биологическая терапия) способны значительно изменить течение болезни, улучшить прогноз и общую выживаемость пациентов с ЭГПА. ГКС обычно используются в качестве индукционной терапии: они уменьшают количество эозинофилов посредством прямого и косвенного механизмов [29], препятствуют увеличению их выживаемости и эффективны в ослаблении эозинофильного воспаления. В то время как начальная доза преднизолона при лечении нетяжелой формы заболевания составляет 1 мг / кг массы тела, индукция ремиссии при тяжелом заболевании в активной стадии достигается с помощью пульс-терапии метилпреднизолоном с циклофосфамидом или без него. Часто для лечения ЭГПА используется иммуносупрессивная терапия, представляющая собой комбинацию ГКС и иммунодепрессантов, которая повышает выживаемость больных, однако может быть ассоциирована с развитием грозных осложнений [8, 30]. В последние годы появились результаты крупных исследований успешного применения меполизумаба (гуманизированного моноклонального антитела к IL-5) при лечении пациентов с ЭГПА для достижения и поддержания ремиссии, а также при рефрактерной форме заболевания [31].

ЭГПА был исключен из большинства РКИ по ААВ из-за его редкости и уникальных особенностей, таких как участие эозинофилов в его патогенезе. В настоящее время нет четких рекомендаций по лечению пациентов с этим заболеванием [32].

FVSG по итогам 2 РКИ на большой смешанной когорте пациентов с ЭГПА, МПА и узелковым полиартериитом разработана стандартизированная схема лечения на основе пятифакторной шкалы (*Five-Factor*

Score — FFS), позволяющей прогнозировать риск смерти у пациентов с ААВ [33, 34]. Такими прогностическими факторами являются:

- возраст старше 65 лет;
 - сердечная недостаточность;
 - тяжелое поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (перфорация кишечника, кровотечение и панкреатит);
 - почечная недостаточность (креатинин > 150 мкмоль / л);
 - отсутствие симптомов со стороны уха, горла и носа.
- Согласно шкале FFS, степень тяжести заболевания определяется следующим образом:
- 0 (нет факторов) — нетяжелое;
 - ≥ 1 (наличие ≥ 1 фактора) — тяжелое.

Следует упомянуть, что показатель FFS у пациента длительное время широко используется в качестве предиктора иммуносупрессивной терапии, индукции ремиссии и поддерживающей терапии. При показателе по FFS ≥ 1 балла обычно рекомендовались иммунодепрессанты, но большинство подходов к лечению были экстраполированы на основе исследований, проведенных с участием больных ААВ.

У пациентов без неблагоприятных прогностических факторов монотерапия ГКС позволила достичь ремиссии в 93 % случаев. Но рецидивы болезни возникали часто, особенно при снижении дозы ГКС, что потребовало добавления циклофосфамида для индукции ремиссии или азатиоприна для поддерживающей терапии. Последующие исследования показали, что применение циклофосфамида при индукции ремиссии снижает смертность у пациентов с тяжелым течением ЭГПА и высоким показателем пятифакторной шкалы [33, 35].

Итак, хотя лечение ГКС с иммунодепрессантами или без них позволяет достичь ремиссии у большинства пациентов с ЭГПА [33], однако при уменьшении дозы ГКС часто развиваются рецидивы васкулита [36, 37], для предотвращения которых используется в основном длительная поддерживающая терапия иммунодепрессантами. Эффективность такого подхода к лечению дискутабельна. Крупные ретроспективные исследования продемонстрировали эффективность азатиоприна в качестве поддерживающей терапии [36], в то время как РКИ CHUSPAN2 с включением пациентов с нетяжелым течением заболевания ($n = 95$), в т. ч. с ЭГПА ($n = 51$), МПА ($n = 25$) и узелковым полиартериитом ($n = 19$), показало, что в предотвращении рецидивов азатиоприн не превосходил плацебо [38]. У пациентов с разными ААВ достоверность результатов была низкой для каждого васкулита. Кроме того, в этом исследовании азатиоприн применялся всего 12 мес. Эффективность длительной поддерживающей терапии азатиоприном при ЭГПА до сих пор неясна.

IL-5 играет ключевую роль в пролиферации, дифференцировке, выживании эозинофилов, миграции их в ткани, а также в предотвращении апоптоза [39–41]. Концентрация IL-5 в сыворотке у пациентов с ЭГПА повышена и коррелирует с активностью заболевания [7]. У пациентов с БА блокирование IL-5 со снижением числа циркулирующих эозинофилов приво-

дило к снижению частоты обострений и улучшению контроля над симптомами [42]. Исследования с использованием моноклональных антител к IL-5 у пациентов с ГЭС продемонстрировали резкое снижение числа эозинофилов периферической крови и потребности в ГКС [43, 44].

Эффективность меполизумаба у пациентов с ЭГПА впервые оценена в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании MIRRA, результаты которого опубликованы в 2017 г. [5]. В исследование были включены пациенты ($n = 136$; из них 90 % – АНЦА-негативные) с рецидивирующим или рефрактерным ЭГПА, несмотря на поддерживающую терапию ГКС (преднизолон $\geq 7,5$ мг в сутки) у всех пациентов и иммунодепрессантами у 50 %. Пациенты были случайным образом рандомизированы в 2 группы и дополнительно к стандартной терапии получали меполизумаб ($n = 68$) или плацебо ($n = 68$). Дозу ГКС снижали быстро в соответствии со стандартной схемой. Пациенты, получающие преднизолон в дозе ≤ 4 мг в сутки, были отнесены к группе ремиссии.

В группе пациентов, получающих меполизумаб (300 мг подкожно ежемесячно), по сравнению с группой плацебо длительность ремиссии составила > 24 нед. (28 % vs 3 %; отношение шансов (ОШ) – 5,91; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 2,68–13,03; $p < 0,001$), у большей доли пациентов ремиссия была достигнута на 36-й и 48-й неделях лечения (32 % vs 3 %; ОШ – 16,74; 95%-ный ДИ – 3,61–77,56; $p < 0,001$). В группе меполизумаба через 52 нед. лечения рецидивы уменьшились вдвое (56 % vs 82 %; ОШ – 0,32; 95%-ный ДИ – 0,21–0,50; $p < 0,001$); средняя доза преднизолона на 48–52-й нед. была ниже (ОШ – 0,20; 95%-ный ДИ – 0,09–0,41; $p < 0,001$), полностью отменить преднизолон удалось у 19 % vs 3 % пациентов в группе плацебо. Частота тяжелых нежелательных явлений была практически одинаковой в обеих группах (18 % vs 26 %; ОШ – 0,60; 95%-ный ДИ – 0,26–1,36; $p = 0,11$).

Таким образом, доказана эффективность меполизумаба с минимальными побочными эффектами, препарат был одобрен для лечения ЭГПА. Однако показано, что монотерапия меполизумабом или его сочетание с преднизолоном в дозе ≤ 4 мг в сутки не могут обеспечить стабильную ремиссию у большинства пациентов с рецидивирующим / рефрактерным течением ЭГПА. Ретроспективный анализ исследования MIRRA показал, что доля ремиссии при приеме преднизолона в дозе $\geq 7,5$ мг в сутки выше в группе меполизумаба по сравнению с таковой в группе плацебо (87 % vs 53 %; $p < 0,001$) [44]. Меполизумаб в настоящее время является предпочтительным препаратом при лечении пациентов с ЭГПА, особенно при снижении дозы ГКС у серонегативных пациентов [45].

Омализумаб (моноклональное антитело против IgE) иногда использовался при лечении больных ЭГПА и показал эффективность при тяжелой аллергической БА у таких пациентов [46], однако его эффективность при ЭГПА еще не доказана. По данным небольших открытых исследований применения мо-

ноклональных антител к рецептору IL-5 у пациентов с ЭГПА продемонстрирована эффективность и безопасность реслизумаба и бенрализумаба. [47–50].

В открытом пилотном исследовании, посвященном изучению эффективности реслизумаба в дозе 3 мг / кг массы тела, у пациентов с ЭГПА ($n = 10$) удалось снизить поддерживающую дозу ГКС [51]. В исследовании, включавшем пациентов с ЭГПА ($n = 11$), получающих поддерживающую терапию ГКС, на 24-й неделе лечения бенрализумабом удалось снизить дозу в среднем на 50 % [49]. В другом 40-недельном открытом пилотном исследовании показано снижение поддерживающей дозы ГКС во время лечения бенрализумабом пациентов с ЭГПА ($n = 10$), в т. ч. 5 пациентам удалось полностью отменить ГКС [50].

Результаты клинических испытаний таргетных препаратов, в частности, проводимое в настоящее время многоцентровое сравнительное исследование III фазы эффективности и безопасности бенрализумаба и меполизумаба у пациентов с рецидивирующим и рефрактерным течением ЭГПА, как и сравнительное исследование реслизумаба и бенрализумаба [51], предоставят дополнительную информацию об эффективности и безопасности этих препаратов.

До сих пор неясно, способствуют ли эозинофилы возникновению тяжелых обострений ЭГПА и влияет ли таргетная терапия на благоприятное течение болезни. В клинических исследованиях с использованием Бирмингемской шкалы активности васкулита (*Birmingham Vasculitis Activity Score – BVAS*) достижение 0 баллов у большей части пациентов, получающих терапию, направленную на деплецию эозинофилов, по сравнению с плацебо указывает на отсутствие васкулита и ключевую роль эозинофилов в его развитии [5]. Данные из реальной клинической практики о длительном ответе на IL-5 / IL-5R-таргетную терапию при ЭГПА будут информативными для понимания роли эозинофилов в развитии васкулита.

Наличие патогенетически значимых аутоантител (АНЦА), продуцируемых В-клетками, является одним из основных признаков ААВ. Деплеция В-клеток при лечении ритуксимабом (моноклональное антитело против CD20) уже признана частью стандартного лечения МПА и ГПА [32]. Ретроспективное исследование показало, что в дополнение к другим формам ААВ, ритуксимаб эффективен также у пациентов с ЭГПА [52]. Сообщалось, что у пациентов с ЭГПА ($n = 41$; рефрактерное заболевание ($n = 15$), рецидивирующее ($n = 21$), начало заболевания ($n = 5$)), которые получали лечение ритуксимабом, через 12 мес. состояние улучшилось в 88 % случаев, а снизить дозу ГКС удалось у всех пациентов. У 80 % АНЦА-позитивных пациентов достигнута ремиссия, у серонегативных пациентов ремиссии удалось достичь в 38 % случаев ($p < 0,05$). Это позволило предположить, что ритуксимаб более эффективен у серопозитивных пациентов с ЭГПА, чем у серонегативных. В настоящее время в 2 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (REOVAS и MAINRITSEG), проводимых FVSG, оценивается эффективность ритуксимаба в качестве индукционной терапии ЭГПА по сравнению

с циклофосфамидом и в качестве поддерживающей терапии по сравнению с азатиоприном.

Стратегия лечения частых рецидивов или тяжелого рефрактерного заболевания в основном зависит от поражения органов-мишеней. Плазмаферез эффективен и предпочтителен при быстро прогрессирующем гломерулонефрите или альвеолярном кровоизлиянии. Терапия высокими дозами внутривенных иммуноглобулинов эффективна при индукции ремиссии тяжелой формы болезни, а также при нейропатии или кардиомиопатии, рефрактерных к традиционной терапии [37].

Основываясь на небольшой выборке и доказанной эффективности лечения других ААВ, ритуксимаб и ингибиторы фактора некроза опухолей предложены в качестве альтернативных вариантов лечения [53]. Была показана эффективность интерферона (IFN)- α (3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно) при индукции ремиссии у пациентов с ЭГПА ($n = 7$), рефрактерных к терапии циклофосфамидом. Помимо модуляции цитокинов, активирующих эозинофилы, IFN- α снижает экспрессию IL-5 и IL-13. В другом небольшом исследовании показана эффективность IFN- α в поддержании ремиссии ЭГПА [54]. Тем не менее он не приводил к снижению частоты рецидивов в ходе годовичного наблюдения. Использование IFN- α также ограничивает его неблагоприятный профиль безопасности.

Таким образом, вариантов лечения ЭГПА становится больше, но стандартная терапия еще не определена. Эффективность монотерапии ГКС и комбинированного использования препаратов разных групп следует изучить в будущих исследованиях. В недавно проведенном полногеномном исследовании [55] показано, что стратегия лечения серопозитивных и серонегативных пациентов с ЭГПА может различаться.

Прогноз

При своевременном выявлении и лечении ЭГПА в 90 % случаев отмечены 5-летняя выживаемость и благоприятный прогноз [56].

Рецидивы наблюдаются примерно в 20–30 % случаев и проявляются небольшой лихорадкой, болями в суставах и системными симптомами.

Факторы риска рецидива ЭГПА включают:

- внезапное повышение уровня эозинофилов;
- повышение титра АНЦА;
- стойкую серопозитивность;
- поражение ЖКТ.

В разных исследованиях предложены факторы, связанные с плохим прогнозом и повышением смертности [57, 58]:

- протеинурия ($> 1,0$ г в сутки);
- почечная недостаточность (креатинин > 140 мкмоль / л);
- кардиомиопатия;
- тяжелое поражение ЖКТ;
- патология ЦНС.

Данные клинические проявления стали основой шкалы, используемой для определения неблагоприятного прогноза и более высокой смертности при ЭГПА.

Отсутствие любого из факторов предполагает улучшение прогноза (ОШ – 0,52; 95%-ный ДИ – 0,42–0,62; $p < 0,03$), а наличие ≥ 2 факторов повышает риск смерти (ОШ – 1,36; 95%-ный ДИ – 1,10–1,62; $p < 0,001$). Из всех факторов полностью независимым при ЭГПА является кардиомиопатия (ОШ – 3,39; 95%-ный ДИ – 1,6–7,3).

BVAS включает 66 вопросов для выявления поражения органов и широко используется в клинических испытаниях новых лекарственных препаратов [58]. Другой показатель – индекс повреждения васкулита (*Vasculitis Damage Index* – VDI) – позволяет определить повреждение органов, вызванное как самой болезнью, так и ее лечением. Он хорошо коррелирует со смертностью и заболеваемостью [59].

Осложнения

Несмотря на то, что заболевание имеет благоприятный прогноз при раннем выявлении и лечении, БА часто остается рефрактерной к терапии и оказывает негативное влияние на качество жизни пациента. Сохранение тяжелых симптомов БА часто требует гораздо более длительного курса лечения системными ГКС, чем при других васкулитах мелких сосудов. В исследованиях показана высокая распространенность побочных эффектов, вызванных ГКС, включая сахарный диабет, миопатию, остеопороз и переломы позвонков, некроз головки бедренной кости и другие [60]. Кроме того, у большинства пациентов с ЭГПА длительно сохраняются невралгии и миопатии, рефрактерные к терапии ГКС.

Заключение

ЭГПА представляет собой мультисистемное заболевание с двоякими проявлениями, основанными на эозинофильном или АНЦА-ассоциированном повреждении мелких и средних сосудов. Механизмы, составляющие основу гиперэозинофилии, эозинофильной инфильтрации тканей и васкулита, изучены недостаточно, при этом для диагностики и мониторинга болезни до настоящего времени используются неспецифические биомаркеры. В настоящее время «золотой стандарт» диагностики ЭГПА, особенно на ранней стадии, отсутствует.

Эффективность лекарственной терапии ЭГПА, независимо от механизма повреждения, прежде всего связана с ранним выявлением и своевременным началом лечения. Хотя ГКС и иммунодепрессанты, как правило, эффективны для индукции ремиссии, они связаны с серьезными побочными эффектами. Несмотря на достижение ремиссии, трудноконтролируемая БА, мышечная слабость и нейропатия могут оставаться длительное время. С учетом побочных эффектов терапии ГКС пациентам следует периодически проводить оценку гликемического профиля, денситометрию, профилактику переломов и инфекционных заболеваний. Биологические методы лечения, нацеленные на IL-5, эффективны и многообещающи. Меполизумаб одобрен для лечения ЭГПА, другие тар-

гетные препараты проходят клинические испытания. Для улучшения результатов лечения и прогноза заболевания необходимо согласованное ведение пациентов врачами-пульмонологами и ревматологами.

Литература / References

1. Nguyen Y., Guillevin L. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 39 (4): 471–481. DOI: 10.1055/s-0038-1669454.
2. Probst M., Slevogt H. Eosinophile granulomatose mit polyangiitis. *Pneumologie.* 2022; 76 (1): 15–16. DOI: 10.1055/a-1538-9531.
3. Furuta S., Iwamoto T., Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol. Int.* 2019; 68 (4): 430–436. DOI: 10.1016/j.alit.2019.06.004.
4. Navarro-Mendoza E.P., Tobón G.J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: newer therapies. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2018; 20 (5): 23. DOI: 10.1007/s11926-018-0736-2.
5. Wechsler M.E., Akuthota P., Jayne D. et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (20): 1921–1932. DOI: 10.1056/NEJMoa1702079.
6. Comarmond C., Pagnoux C., Khellaf M. et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (1): 270–281. DOI: 10.1002/art.37721.
7. Hellmich B., Csernok E., Gross W.L. Proinflammatory cytokines and autoimmunity in Churg-Strauss syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005; 1051: 121–131. DOI: 10.1196/annals.1361.053.
8. Marvisi C., Sinico R.A., Salvarani C. et al. New perspectives in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): report of the first meeting of the European EGPA Study Group. *Intern. Emerg. Med.* 2019; 14 (8): 1193–1197. DOI: 10.1007/s11739-019-02166-5.
9. Bayrak Durmaz M.S., Çelebi Sözen Z., Baybek S. Eosinophilic granulomatosis with polyangitis: a new target for biologicals. *Tuberk. Toraks.* 2022; 70 (1): 93–101. DOI: 10.5578/tt.20229911.
10. Khoury P., Grayson P.C., Klion A.D. Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014; 10 (8): 474–483. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.98.
11. Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Легочные эозинофилии: диагностика, подходы к терапии. *Пульмонология.* 2012; (4): 106–115. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-4-106-115. / Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. [Pulmonary eosinophilias, diagnosis and therapy approach]. *Pul'monologiya.* 2012; (4): 106–115. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-4-106-115 (in Russian).
12. Yasir M., Goyal A., Bansal P., Sonthalia S. Corticosteroid adverse effects. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;* 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/> [Accessed July 30, 2022].
13. Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990; 33 (8): 1094–1100. DOI: 10.1002/art.1780330806.
14. Keogh K.A., Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am. J. Med.* 2003; 115 (4): 284–290. DOI: 10.1016/s0002-9343(03)00359-0.
15. Yilmaz İ., Tutar N., Şimşek Z.Ö. et al. Clinical and serological features of eosinophilic and vasculitic phases of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a case series of 15 patients. *Turk. Thorac. J.* 2017; 18 (3): 72–77. DOI: 10.5152/TurkThoracJ.2017.16040.
16. Sinico R.A., Di Toma L., Maggiore U. et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (9): 2926–2935. DOI: 10.1002/art.21250.
17. Nanzer A.M., Wechsler M.E. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. In: Jackson D.J., Wechsler M.E., eds. *Eosinophilic lung diseases.* [ERS monograph]. Sheffield: European Respiratory Society; 2022: 177–192. DOI: 10.1183/2312508X.10029820.
18. Cottin V., Khouatra C., Dubost R. et al. Persistent airflow obstruction in asthma of patients with Churg-Strauss syndrome and long-term follow-up. *Allergy.* 2009; 64 (4): 589–595. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01854.x.
19. Kataoka H., Tomita T., Kondo M., Masaya Mukai M. Presence of purpura is related to active inflammation in association with IL-5 in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatol. Int.* 2021; 41 (2): 449–454. DOI: 10.1007/s00296-020-04672-8.
20. Geetha D., Jefferson J.A. ANCA-associated vasculitis: core curriculum 2020. *Am. J. Kidney Dis.* 2020; 75 (1): 124–137. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031.
21. Sinico R.A., Bottero P. Churg-Strauss angiitis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2009; 23 (3): 355–366. DOI: 10.1016/j.berh.2009.02.004.
22. Wechsler M.E. Pulmonary eosinophilic syndromes. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2007; 27 (3): 477–492. DOI: 10.1016/j.iac.2007.07.005.
23. Giffredi A., Maritati F., Oliva E., Buzio C. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Front. Immunol.* 2014; 5: 549. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00549.
24. Vaglio A., Strehl J.D., Manger B. et al. IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (3): 390–393. DOI: 10.1136/ard.2011.155382.
25. DeJaco C., Oppl B., Monach P. et al. Serum biomarkers in patients with relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *PLoS One.* 2015; 10 (3): e0121737. DOI: 10.1371/journal.pone.0121737.
26. Dallos T., Heiland G.R., Strehl J. et al. CCL17/thymus and activation-related chemokine in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (11): 3496–3503. DOI: 10.1002/art.27678.
27. Vaglio A., Zwerina J. IgG4-related disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (17): 1643–1647. DOI: 10.1056/NEJMc1202768.
28. Vaglio A., Casazza I., Grasselli C. et al. Churg-Strauss syndrome. *Kidney Int.* 2009; 76 (9): 1006–1011. DOI: 10.1038/ki.2009.210.
29. Schleimer R.P., Bochner B.S. The effects of glucocorticoids on human eosinophils. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994; 94 (6, Pt 2): 1202–1213. DOI: 10.1016/0091-6749(94)90333-6.
30. Новиков П.И., Зыкова А.С., Моисеев С.В. Современная терапия системных васкулитов: достижения и перспективы. *Терапевтический архив.* 2018; 90 (1): 76–85. DOI: 10.17116/terarkh201890176-85. / Novikov P.I., Zyкова A.S., Moiseev S.V. [The modern therapy of systemic vasculitides: perspectives and challenges]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2018; 90 (1): 76–85. DOI: 10.26442/terarkh201890176-85 (in Russian).]
31. Kahn J.E., Grandpeix-Guyodo C., Marroun I. et al. Sustained response to mepolizumab in refractory Churg-Strauss syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (1): 267–270. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.014.
32. Yates M., Watts R.A., Bajema I.M. et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (9): 1583–1594. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209133.
33. Ribi C., Cohen P., Pagnoux C. et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (2): 586–594. DOI: 10.1002/art.23198.
34. Guillevin L., Pagnoux C., Seror R. et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore).* 2011; 90 (1): 19–27. DOI: 10.1097/MD.0b013e-318205a4c6.
35. Cohen P., Pagnoux C., Mahr A. et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum.* 2007; 57 (4): 686–693. DOI: 10.1002/art.22679.
36. Saku A., Furuta S., Hiraguri M. et al. Long-term outcomes of 188 Japanese patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J. Rheumatol.* 2018; 45 (8): 1159–1166. DOI: 10.3899/jrheum.171352.
37. Tsurikisawa N., Taniguchi M., Saito H. et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2004; 92 (1): 80–87. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61714-0.
38. Puechal X., Pagnoux C., Baron G. et al. Adding azathioprine to remission-induction glucocorticoids for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss), microscopic polyangiitis or polyarteritis nodosa without poor prognosis factors: a randomized-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (11): 2175–2186. DOI: 10.1002/art.40205.

39. Tsukadaira A., Okubo Y., Kitano K. et al. Eosinophil active cytokines and surface analysis of eosinophils in Churg-Strauss syndrome. *Allergy Asthma Proc.* 1999; 20 (1): 39–44. DOI: 10.2500/108854199778681486.
40. Fagni F., Bello F., Emmi G. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: dissecting the pathophysiology. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 627776. DOI: 10.3389/fmed.2021.627776.
41. Rosenberg H.F., Phipps S., Foster P.S. Eosinophil trafficking in allergy and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (6): 1303–1310. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.03.048.
42. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380 (9842): 651–659. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
43. Rothenberg M.E., Klion A.D., Roufosse F.E. et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (12): 1215–1228. DOI: 10.1056/NEJMoa070812.
44. Stein M.L., Collins M.H., Villanueva J.M. et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118 (6): 1312–1319. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.09.007.
45. Steinfeld J., Bradford E.S., Brown J. et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (6): 2170–2177. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.11.041.
46. Jachiet M., Samson M., Cottin V. et al. Anti-IgE monoclonal antibody (Omalizumab) in refractory and relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): data on seventeen patients. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (9): 2274–2282. DOI: 10.1002/art.39663.
47. Wechsler M.E., Hickey L., Garin M. et al. Efficacy of reslizumab treatment in exacerbation-prone patients with severe eosinophilic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8 (10): 3434–3442. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.06.009.
48. Kent B.D., d'Ancona G., Fernandes M. et al. Oral corticosteroid-sparing effects of reslizumab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (1): 00311–2019. DOI: 10.1183/23120541.00311-2019.
49. Nanzer A.M., Dhariwal J., Kavanagh J. et al. Steroid-sparing effects of benralizumab in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (4): 00451–2020. DOI: 10.1183/23120541.00451-2020.
50. Guntur V.P., Manka L.A., Denson J.L. et al. Benralizumab as a steroid-sparing treatment option in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9 (3): 1186–1193. e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.09.054.
51. Manka L.A., Guntur V.P., Denson J.L. et al. Efficacy and safety of reslizumab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2021; 126 (6): 696–701.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2021.01.035.
52. Mohammad A.J., Hot A., Arndt F. et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (2): 396–401. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206095.
53. Roccatello D., Baldovino S., Alpa M. et al. Effects of anti-CD20 monoclonal antibody as a rescue treatment for ANCA-associated idiopathic systemic vasculitis with or without overt renal involvement. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008; 26 (3, Suppl. 49): S67–71. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18799057/>
54. Seeliger B., Förster M., Happe J. et al. Interferon- α for induction and maintenance of remission in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a single-center retrospective observational cohort study. *J. Rheumatol.* 2017; 44 (6): 806–814. DOI: 10.3899/jrheum.160907.
55. Lyons P., Peters J., Alberici F. et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat. Commun.* 2019; 10 (1): 5120. DOI: 10.1038/s41467-019-12515-9.
56. Mukhtyar C., Flossmann O., Hellmich B. et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European league against rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (7): 1004–1010. DOI: 10.1136/ard.2007.071936.
57. Mahr A., Moosig F., Neumann T. et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): evolutions in classification, etio-pathogenesis, assessment and management. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014; 26 (1): 16–23. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000015.
58. Gayraud M., Guillevin L., le Toumelin P. et al. Long-term follow-up of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum.* 2001; 44 (3): 666–675. DOI: 10.1002/1529-0131(200103)44:3<666::AID-ANR116>3.0.CO;2-A.
59. Exley A.R., Bacon P.A., Lughmani R.A. et al. Examination of disease severity in systemic vasculitis from the novel perspective of damage using the vasculitis damage index (VDI). *Br. J. Rheumatol.* 1998; 37 (1): 57–63. DOI: 10.1093/rheumatology/37.1.57.
60. Arbach O., Metzler C., Gause A. [Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients]. *Z. Rheumatol.* 2004; 63 (4): 339–340. DOI: 10.1007/s00393-004-0538-y (in German).

Поступила: 15.07.22

Принята к печати: 04.10.22

Received: July 15, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Анаев Эльдар Хусеевич — 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.: (499) 780-08-43; e-mail: el_anaev@hotmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>)

Eldar Kh. Anaev, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 780-08-43; e-mail: el_anaev@hotmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>)

Княжеская Надежда Павловна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-43; 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, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 780-08-43; e-mail: kniajeskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>)

Участие авторов

Анаев Э.Х. — разработка концепции и подготовка основного текста статьи

Княжеская Н.П. — редактирование текста

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

Authors Contribution

Anaev E.Kh. — development of the concept and preparation of the core text of the article

Knjaeskaia N.P. — text editing

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

Роль факторов метаболического синдрома в патогенезе респираторных нарушений

О.В.Воронкова , Ю.Г.Бирулина, Т.В.Саприна, И.Е.Есимова, И.А.Осиков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2

Резюме

Для клинической медицины проблема осложнений, развивающихся при метаболическом синдроме, является актуальной и требует мультидисциплинарного подхода, поскольку сам метаболический синдром давно перешел из сферы интересов эндокринологов и кардиологов в общемедицинскую практику. Наиболее часто при метаболическом синдроме развиваются сердечно-сосудистые и цереброваскулярные осложнения. В настоящее время одним из обсуждаемых является вопрос о влиянии компонентов метаболического синдрома на состояние органов дыхания. Установлена эпидемиологическая связь висцерального ожирения и инсулинорезистентности с хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой и синдромом обструктивного апноэ / гипопноэ сна. Несмотря на то, что нарушения функции внешнего дыхания у пациентов с клиническими эквивалентами метаболического синдрома встречаются часто, их патогенез изучен недостаточно. **Целью** работы явился анализ роли отдельных, наиболее значимых компонентов (патогенетических факторов) метаболического синдрома в патогенезе нарушений системы внешнего дыхания. **Заключение.** Клинико-лабораторные эквиваленты метаболического синдрома, такие как ожирение, гипергликемия и гиперинсулинемия, способствуют нарушению функции внешнего дыхания. Наиболее обсуждаемым процессом, который объединяет компоненты метаболического синдрома и ассоциированные с ним осложнения, является хроническое системное воспаление. В обзоре представлена концептуальная схема патогенеза респираторных нарушений при метаболическом синдроме, демонстрирующая роль его факторов в формировании качественных изменений аэрогематической мембраны и снижении диффузионной способности легких. Сформулирован ряд нерешенных вопросов, связанных с патогенезом нарушений функции внешнего дыхания при метаболическом синдроме, а также подчеркнута актуальность проведения экспериментальных исследований ранних механизмов формирования легочных нарушений с использованием животных моделей.

Ключевые слова: метаболический синдром, функция легких, ожирение, хроническое воспаление, патогенез.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (МК-3302.2022.1.4).

© Воронкова О.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Воронкова О.В., Бирулина Ю.Г., Саприна Т.В., Есимова И.Е., Осиков И.А. Роль факторов метаболического синдрома в патогенезе респираторных нарушений. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 552–558. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-2419

The role of metabolic syndrome factors in the pathogenesis of respiratory disorders

Olga V. Voronkova , Yulia G. Birulina, Tatyana V. Saprina, Irina E. Esimova, Ivan A. Osikhov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: Moskovskiy trakt 2, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

For clinical medicine the problem of complications associated with the metabolic syndrome is significant and requires a multidisciplinary approach, since the metabolic syndrome itself has long since moved from the sphere of interest of endocrinologists and cardiologists to general medical practice. Most commonly, the metabolic syndrome leads to cardiovascular and cerebrovascular complications. One of the topics currently under discussion is the question of the influence of the components of the metabolic syndrome on the condition of the respiratory system. An epidemiological association between visceral obesity and insulin resistance with chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, and obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome has been established. Although respiratory disorders are common in patients with clinical equivalents of the metabolic syndrome, their pathogenesis is not well understood. **Aim** of the study was to analyze the role of individual most significant components (pathogenetic factors) of the metabolic syndrome in the pathogenesis of respiratory disorders. **Conclusion.** Clinical and laboratory equivalents of the metabolic syndrome, such as obesity, hyperglycemia, and hyperinsulinemia, contribute to respiratory function impairment. The most discussed process that combines the components of the metabolic syndrome and its associated complications is chronic systemic inflammation. The review presents a conceptual scheme of the pathogenesis of respiratory disease in the metabolic syndrome and highlights the role of its factors in the development of qualitative changes in the air-blood barrier and a decrease in the diffusion capacity of the lungs. The authors pointed out a number of unresolved issues in the pathogenesis of respiratory disorders in the metabolic syndrome and also emphasized the relevance of experimental studies of early mechanisms of lung disease development using animal models.

Key words: metabolic syndrome, lung function, obesity, chronic inflammation, pathogenesis.

Conflict of interests. No conflict of interest was declared by the authors.

Funding. The study was supported by the Council for Grants of the President of the Russian Federation (МК-3302.2022.1.4).

© Voronkova O.V. et al., 2023

For citation: Voronkova O.V., Birulina Yu.G., Saprina T.V., Esimova I.E., Osikhov I.A. The role of metabolic syndrome factors in the pathogenesis of respiratory disorders. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 552–558 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-2419

Метаболический синдром (МС) представляет собой группу модифицируемых и взаимосвязанных факторов риска, таких как увеличение массы висцеральной жировой ткани, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемия, которые приводят к развитию нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии. По мнению большинства специалистов, основополагающими факторами развития МС являются абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность. При этом в литературе представлены данные, фрагментарно характеризующие и другие патогенетические факторы, такие как нарушение функционирования гормональных осей, контролируемых гипоталамо-гипофизарной системой, гипоксия, нарушения в системе гемостаза, хроническое воспаление.

Наиболее часто при МС развиваются сердечно-сосудистые и цереброваскулярные осложнения. Так, на основании ряда популяционных исследований было установлено, что среди больных с МС риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 3–4 раза выше, а смертность от ИБС и других причин в 2–3 раза выше по сравнению с соответствующими показателями у пациентов без метаболических нарушений [1–5]. Связь МС с цереброваскулярными нарушениями и инсультом подтверждается в исследовании ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*) — частота случаев развития ишемического инсульта у лиц с МС оказалась в 2 раза выше, чем у лиц без МС [6–8].

В ряде исследований как у пациентов с сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями, так и у лиц без сердечно-легочной патологии была обнаружена корреляционная взаимосвязь между отдельными компонентами МС (абдоминальное ожирение, дислипидемия, гипергликемия, гипертензия) и нарушениями дыхательной функции [9–13]. Несмотря на такую высокую частоту нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) у пациентов с клиническими эквивалентами МС, их патогенез изучен недостаточно. Поэтому в настоящее время одним из обсуждаемых является вопрос о влиянии компонентов МС на состояние органов дыхания.

Гипергликемия и гиперинсулинемия

Нарушения со стороны мембранного компонента системы внешнего дыхания, например качественные изменения аэрогематической мембраны, являются одной из причин снижения диффузионной способности легких в условиях патологии. Ранние респираторные нарушения при метаболическом синдроме могут быть обусловлены утолщением альвеолярно-капиллярной мембраны за счет микроангиопатических изменений и неэнзиматического гликозилирования белков, что впоследствии приводит к выраженным изменениям базальной мембраны альвеол и легочных капилляров [14, 15]. Было отмечено, что при сахарном диабете на фоне гипергликемии нарушения ФВД развиваются параллельно с развитием диабетической нефро- и ретинопатии, что дает основание предполагать сход-

ные механизмы формирования легочных осложнений по типу диабетической васкулопатии [16].

Ряд исследователей рассматривает гипергликемию как патогенетический фактор, опосредующий фиброз легких (см. рисунок). Так, при гистологическом исследовании легочной ткани, полученной при аутопсии у пациентов с сахарным диабетом, были обнаружены фиброзные гистопатологические изменения, характеризующиеся увеличением толщины альвеолярных стенок, альвеолярных капилляров и легочных артериол [17]. Обнаружение в легких участков узлового фиброза, окруженных лейкоцитарной инфильтрацией, позволило предположить, что в основе индуцированного гипергликемией фиброза легких лежит накопление белков, модифицированных конечными продуктами гликирования, что приводит к структурному ремоделированию и изменению свойств внеклеточного матрикса, которые необратимо модифицируют структуру ткани легкого и способствуют прогрессированию легочного фиброза.

Как известно, основу интерстициального легочного матрикса составляет рыхлая сеть коллагенов, эластина и фибронектина, прикрепленных к базальной мембране слоя эпителиальных клеток. Физиологические и патологические процессы посттрансляционной модификации матриксных белков способны повлиять на биомеханику и функцию внеклеточного легочного матрикса. Было показано, что на фоне гипергликемии при накоплении конечных продуктов гликирования уменьшается скольжение эластических волокон при одновременном увеличении их растяжимости. Окисление белков внеклеточного легочного матрикса активными формами кислорода дополнительно модулирует его свойства и опосредует нарушения взаимодействия клеток и межклеточной ткани. Разветвленная сеть волокон внеклеточного матрикса легких служит резервуаром для ряда факторов роста и цитокинов. Таким образом, биохимические и биомеханические сигналы, инициированные матриксом, модулируют функции резидентных и рекрутируемых клеток, направляют их дифференциацию и играют определяющую роль в процессах ремоделирования тканей и поддержания гомеостаза. Межклеточная ткань может образовывать т. н. иммобилизованные градиенты и генерировать локальные сигналы, имеющие решающее значение для миграции клеток. При этом инфильтрация ткани легких иммунными клетками способствует высвобождению большого количества провоспалительных и профибротических цитокинов (таких как тромбоцитарный фактор роста (*transforming growth factor-β* — TGF-β)), ускоряя прогрессирование фиброза легких [18, 19].

Наряду с гипергликемией, в качестве патогенетического фактора, способствующего респираторным нарушениям при метаболическом синдроме, рассматривается роль гиперинсулинемии (см. рисунок). Доказано, что инсулин участвует в развитии и функционировании бронхолегочной системы, способствует пролиферации и гипертрофии гладкомышечных (ГМ) клеток бронхов, а также субэпителиальному фиброзу, который лежит в основе гиперреактивности бронхов, как это было установлено при бронхиальной астме (БА) [20–22].

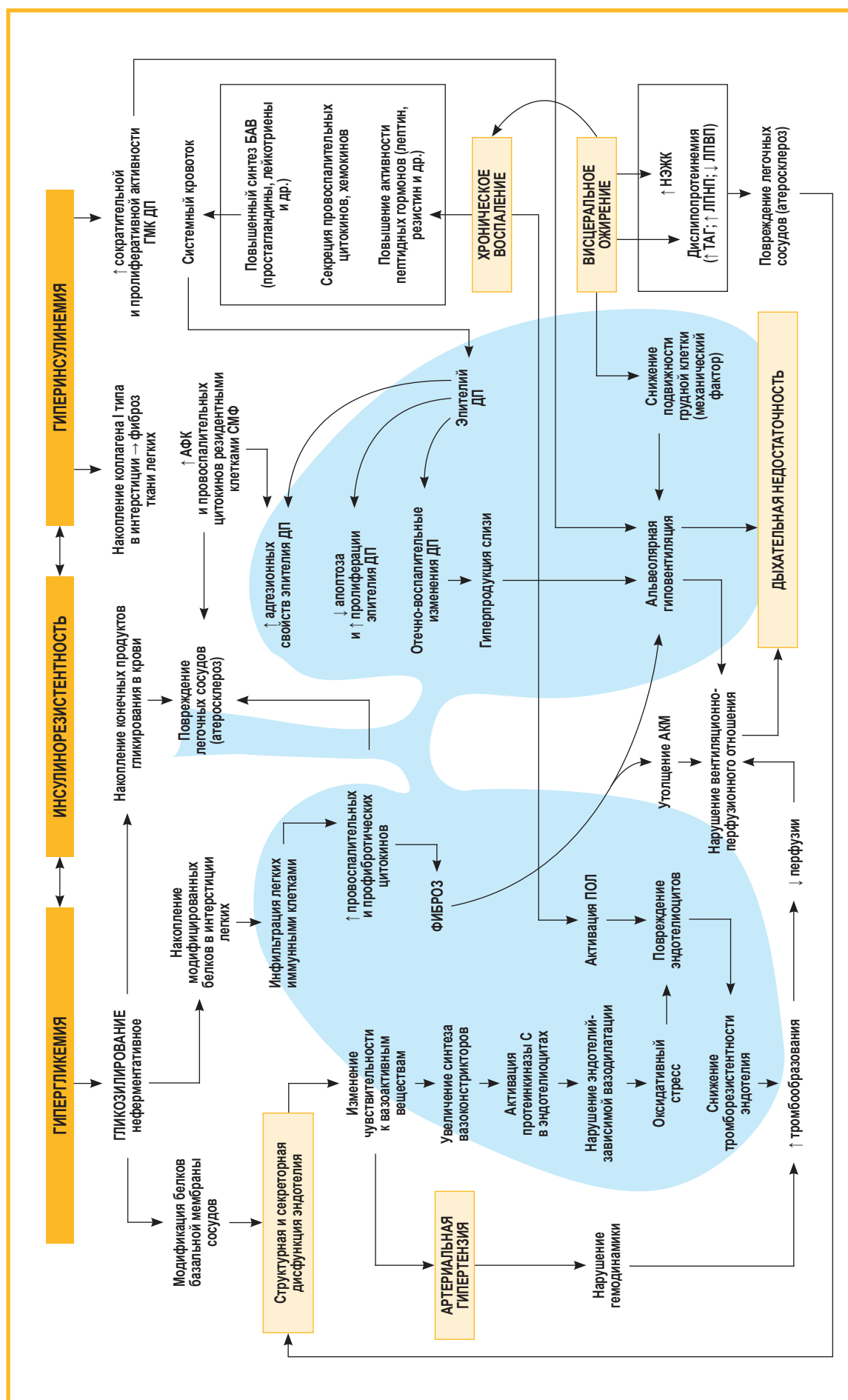


Рисунок. Патогенез респираторных нарушений при метаболическом синдроме

Рисунок. Патогенез респираторных нарушений при метаболическом синдроме

Примечание: ГМК – гладкомышечные клетки; АФК – активные формы кислорода; СМФ – система мононуклеарных фагоцитов; БАВ – биологически активные вещества; ДП – дыхательные пути; ПОЛ – перекисное окисление липидов; АКМ – альвеоларно-капиллярная мембрана; НЭЖК – незатерифицированные (свободные) жирные кислоты; ТАГ – триацилглицеролы; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Figure. Pathogenesis of respiratory disorders associated with metabolic syndrome

ГМ дыхательных путей содержат также функциональные рецепторы к инсулиноподобному фактору роста-1 (ИФР-1). Инсулин и ИФР-1 могут перекрестно активировать рецепторы друг друга через белки-субстраты инсулинового рецептора. В результате экспериментов на культуре клеток ГМ дыхательных путей человека было установлено, что инсулин оказывает активирующее влияние на их пролиферативную активность. Кроме того, высокий уровень инсулина вызывал сокращение ГМ-клеток и усиливал их сократительную реакцию на метахолин и хлорид калия [21, 23].

Предполагается, что проконтрактивный и пролиферативный эффект рекомбинантного инсулина опосредован β -катенином через сигнальный путь, зависимый от фосфатидилинозитол-3-киназы и протеинкиназы В. Так, в эксперименте на мышах было установлено, что интраназальное введение инсулина вызывает повышение уровня β -катенина в легких, способствует накоплению коллагена I типа (основного белка внеклеточного матрикса, участвующего в ремоделировании дыхательных путей) и развитию гиперчувствительности ГМ к метахолину. Таким образом, на фоне гиперинсулинемии функциональный фенотип ГМ-клеток дыхательных путей меняется на проконстриктивный и профибротический, что, в свою очередь, может привести к формированию смешанных обструктивных и рестриктивных нарушений функции легких [21, 24, 25].

Эндотелиальная дисфункция

Рассматривая вопрос о механизмах развития легочных осложнений при МС, ряд исследователей определяют в качестве основного патогенетического фактора дисфункцию сосудистого эндотелия [25, 26]. При МС, как правило, формируется комбинированный вариант эндотелиальной дисфункции, который включает в себя структурные и функциональные нарушения, такие как изменение чувствительности сосудистого эндотелия к вазоактивным веществам, изменение их концентрации в крови и тканевой жидкости, нарушение выработки эндотелием антитромбогенных факторов, нарушения со стороны клеточного и плазменного паттернов системы гемостаза (см. рисунок). Отмечено, что при МС снижается реакция сосудов на вазодилатационное и усиливается — на вазоконстрикторное воздействие, что обусловлено снижением активности оксида азота (NO), уменьшением образования простаглицлина и увеличением продукции вазоконстрикторных субстанций (эндотелин-1, тромбоксан A2, простагландин G2) [27–29].

В легочных артериях NO является основным вазоактивным фактором, отвечающим за эндотелий-зависимую релаксацию. Известно, что процесс эндотелий-зависимой релаксации включает в себя несколько этапов: кальций-зависимая активация синтазы, ведущая к синтезу NO в эндотелиоцитах; диффузия NO в соседние ГМ-клетки; активируемый NO синтез циклического гуанозинмонофосфата; активация протеинкиназы G с последующим изменением концентрации кальция в клетке. Установлено, что на фоне

гипергликемии все эти этапы сигнального пути NO в сосудах могут нарушаться. В частности, на фоне гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа C, который увеличивает проницаемость эндотелиоцитов для белков и нарушает эндотелий-зависимую вазодилатацию. Одним из эффектов протеинкиназы C является активация никотинамидадениндинуклеотидфосфат-(НАДФН)-оксидазы, которая, в свою очередь, катализирует окислительные реакции и обеспечивает наработку супероксидного радикала. Это еще один из механизмов эндотелиальной дисфункции, поскольку супероксид быстро реагирует с NO и инактивирует его [30–32].

Конечные продукты реакций гликозилирования способны изменять архитектуру стенки сосуда и снижать ее эластичность за счет образования межмолекулярных сшивок и захвата компонентов плазмы. Продукты перекисного окисления липидов, активирующегося на фоне гипергликемии, также угнетают сосудорасширяющую функцию эндотелия и оказывают повреждающее действие на клетки. Воздействие цитотоксических липоперекисей запускает тромбогенную трансформацию сосудистой стенки. Под действием свободных радикалов нарушается целостность эндотелиального монослоя, активируется тромбоцитарный компонент гемостаза, в т. ч. за счет снижения ингибирующего воздействия NO на тромбоциты [25, 26]. При этом повышаются концентрация и активность тромбогенных факторов, таких как фактор Виллебранда, фактор активации тромбоцитов, АТФ, тромбоксан A2, тканевой фактор, ингибиторы тканевого активатора плазминогена. Тромборезистентность эндотелия снижается, наблюдаются адгезия и агрегация тромбоцитов, активируется тромбогенез, угнетается фибринолиз. На фоне ангиопатии формируются условия для атеросклеротического повреждения легочных сосудов [32–34]. При преобладании процессов вазоконстрикции ламинарный характер кровотока меняется на турбулентный, что способствует тромбообразованию. Следствием всех описанных механизмов является дисбаланс процессов вентиляции и перфузии, нарушение диффузии газов в легких и развитие дыхательной недостаточности.

Ожирение и хроническое системное воспаление

Абдоминальному ожирению отводится значимая роль в механизмах влияния метаболического синдрома на ФВД. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что в среднем около 35 % пациентов с ожирением имеют признаки дыхательной недостаточности, при этом отмечена прямая зависимость степени тяжести нарушения газового состава крови от индекса массы тела.

В патогенезе нарушений легочной функции прежде всего рассматривается механическое влияние избыточного объема жировой ткани (см. рисунок) [2, 9, 35]. Вследствие увеличения объема жировой ткани нарушается подвижность костно-мышечного каркаса грудной клетки и расправление легких при вдохе. Вентиляция легочных альвеол снижается из-за по-

верхностного и неэффективного дыхания, снижается общий объем вдоха и выдоха. Было замечено, что у пациентов с ожирением потребление кислорода в покое в среднем на 25 % выше, чем у пациентов с нормальной массой тела. Предполагают, что это связано с индуцибельным метаболизмом свободных жирных кислот, образующихся в большом количестве в результате гидролиза триглицеридов, содержащихся в жировой ткани. Таким образом, для преодоления ригидности грудной клетки и сопротивления дыхательных путей затрачивается дополнительная энергия, возрастает работа дыхания, развиваются утомление дыхательной мускулатуры, одышка, дыхательная недостаточность, нарушается мукоцилиарный клиренс [36–38].

Системное воспаление, ассоциированное с жировой тканью, выступает в качестве одного из возможных эндогенных факторов, опосредующих нарушение функции легких при сочетанном течении метаболического синдрома и хронических заболеваний легких. Так, была установлена эпидемиологическая связь висцерального ожирения и инсулинорезистентности с хронической обструктивной болезнью легких, БА и синдромом обструктивного апноэ / гипопноэ сна [9, 10, 12].

В настоящее время представления о механизмах влияния факторов системного воспаления, ассоциированного с жировой тканью, на морфофункциональное состояние респираторной системы ограничены и в основном сводятся к определению в качестве основного патогенетического фактора нарушений микроциркуляции вследствие макро- и микроангиопатии, индуцированной факторами системного воспаления. Известно, что основные клетки жировой ткани (адипоциты) синтезируют целый ряд пептидных гормонов (лептин, адипонектин, резистин, висфатин), хемокинов и цитокинов (моноцитарный хемотаксический протеин, фактор некроза опухоли- α , IL-1, IL-6, IL-8), других биологически активных веществ (ингибитор активатора плазминогена-1, простагландины, лейкотриены и др.) [9, 10, 39]. Содержащиеся в жировой ткани клетки стромально-васкулярной фракции, резидентные и рекрутируемые иммунные клетки также обладают мощной секреторной активностью. Медиаторы воспаления, продуцируемые в жировой ткани, проникают в периферическое кровообращение и способствуют развитию субклинического хронического системного воспаления [40, 41].

В литературе обсуждается роль лептина в патогенезе неинфекционных заболеваний легких. Так, был исследован механизм влияния лептина на пролиферацию Т-лимфоцитов, баланс Th1 / Th2, активацию и привлечение моноцитов и макрофагов в очаг воспаления при БА. Установлено, что лептин напрямую связывается со своим рецептором в эпителиальных клетках дыхательных путей человека, активирует ядерный фактор транскрипции (*nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B-cells* – NF- κ B), что приводит к увеличению экспрессии молекул адгезии (в частности, *intercellular adhesion molecule-1* – ICAM-1), эотаксина-1 (*C-C motif chemokine ligand 11* – CCL11), фактора роста эндотелия сосудов (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (*granulocyte colony-stimulating factor* – G-CSF) и IL-6 [42]. В эпителиальных клетках бронхов лептин через IL-13-активированный JAK2 – STAT3 сигнальный путь способствует выработке белка муцина MUC5AC и гиперпродукции бронхиальной слизи. Кроме того, под действием лептина наблюдаются ингибирование апоптоза и усиление пролиферации эпителиальных клеток дыхательных путей [43].

Один из молекулярных механизмов провоспалительного эффекта лептина в тканях легких заключается в том, что самостоятельно либо в синергизме с IL-1 он способствует экспрессии генов цитозольной фосфолипазы A2, циклооксигеназы 2-го типа и НАДФН-оксидазы. Результатом повышенной активности ферментов являются наработка активных форм кислорода, простагландинов и провоспалительных цитокинов (IL-6 и IL-8), а также рекрутинг лейкоцитов из периферической крови в легочную ткань [44, 45].

Дислипидемия как один из патогенетических факторов МС и ожирения, также может вносить вклад в развитие системной воспалительной реакции и опосредовать нарушение функции легких. Установлено, что свободные жирные кислоты в высокой концентрации способны индуцировать функциональную активность клеток системы мононуклеарных фагоцитов легочной ткани через активацию паттерн-распознающих рецепторов, в частности TLR4 (*Toll-like receptor-4*). Рецептор-опосредованные сигнальные пути приводят к повышению активности транскрипционных факторов (NF- κ B, AP-1 и др.) и экспрессии генов, ответственных за наработку медиаторов воспаления [25]. Известно также, что насыщенные жирные кислоты через активацию Nod-подобных рецепторов семейства NALP (NLRP3) способствуют образованию в клетках легочной ткани инфламасом, на которых происходят процессинг и образование зрелой активной формы провоспалительных цитокинов (IL-1 β и IL-18) [15].

Заключение

Несмотря на то, что нарушения ФВД у пациентов с клиническими эквивалентами метаболического синдрома встречаются часто, их патогенез изучен недостаточно. Наиболее обсуждаемым процессом, который объединяет компоненты метаболического синдрома и ассоциированные с ним осложнения, является хроническое системное воспаление. Однако представления о механизмах влияния факторов системного воспаления на морфофункциональное состояние респираторной системы ограничены и в основном сводятся к определению (в качестве основного патогенетического фактора) нарушений микроциркуляции вследствие макро- и микроангиопатии. В определенной степени это связано с тем, что большая часть исследований носит клинический характер. Доля экспериментальных работ в данной области мала, при этом в подавляющем большинстве исследований используются животные модели сахарного диабета без учета метаболической активности висцеральной жировой ткани в качестве фактора, способствующего формированию бронхолегочной дисфункции.

Поскольку патологический процесс в бронхолегочной системе на фоне метаболического синдрома формируется медленно и клинические проявления дыхательной недостаточности значительно отсрочены, исследования ранних механизмов формирования легочных нарушений с использованием экспериментальных животных моделей метаболического синдрома представляются более целесообразными. В результате таких исследований могут быть получены ответы на следующие вопросы: являются ли легкие одним из органов-мишеней, поражаемых при метаболическом синдроме, осложненном сахарным диабетом и абдоминальным ожирением; существует ли обусловленная связь между патогенетическими факторами метаболического синдрома (гипергликемия, инсулинорезистентность, дислипидопроteinемия, хроническое воспаление) и морфофункциональными нарушениями в бронхолегочной системе; можно ли рассматривать респираторную дисфункцию как состояние, предшествующее клиническим проявлениям сахарного диабета и / или инсулинорезистентности; являются ли метаболические расстройства при ожирении факторами, предрасполагающими к развитию бронхолегочных заболеваний?

Литература / References

- Jussi K. Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. In: Gellman M., Turner J., eds. Encyclopedia of behavioral medicine. N.Y.: Springer; 2016. DOI: 10.1007/978-1-4614-6439-6_328-2.
- Laakso M., Kuusisto J., Stancakova A. et al. The metabolic syndrome in men study: a resource for studies of metabolic and cardiovascular diseases. *J. Lipid. Res.* 2017; 58 (3): 481–493. DOI: 10.1194/jlr.0072629.
- Richardson T.G., Sanderson E., Palmer T.M. et al. Evaluating the relationship between circulating lipoprotein lipids and apolipoproteins with risk of coronary heart disease: a multivariable Mendelian randomisation analysis. *PLoS Med.* 2020; 17 (3): e1003062. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003062.
- Holmes M.V., Asselbergs F.W., Palmer T.M. et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (9): 539–550. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv571.
- Virtanen H.E.K., Koskinen T.T., Voutilainen S. et al. Intake of different dietary proteins and risk of type 2 diabetes in men: the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Br. J. Nutr.* 2017; 117 (6): 882–893. DOI: 10.1017/S0007114517000745.
- Yeh H.C., Punjabi N.M., Wang N.Y. et al. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Diabetes Care.* 2008; 31 (4): 741–746. DOI: 10.2337/dc07-1464.
- Koton S., Sang Y., Schneider A.L.C. et al. Trends in stroke incidence rates in older US adults: an update from the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) cohort study. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (1): 109–113. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.3258.
- Mansour O., Golden S.H., Yeh H.C. Disparities in mortality among adults with and without diabetes by sex and race. *J. Diabetes Complications.* 2020; 34 (3): 107496. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2019.107496.
- Boriek A.M., Lopez M.A., Velasco C. et al. Obesity modulates diaphragm curvature in subjects with and without COPD. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2017; 313 (5): R620–629. DOI: 10.1152/ajpregu.00173.2017.
- Dixon A.E., Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2018; 12 (9): 755–767. DOI: 10.1080/17476348.2018.1506331.
- Будневский А.В., Малыш Е.Ю., Овсянников Е.С., Дробышева Е.С. Бронхиальная астма и метаболический синдром: клинико-патогенетические взаимосвязи. *Терапевтический архив.* 2015; 87 (10): 110–114. DOI: 10.17116/terarkh20158710110-114. / Budnevskiy A.V., Malysh E.Yu., Ovsyannikov E.S., Drobysheva E.S. [Asthma and metabolic syndrome: clinical and pathogenetic relationships]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2015; 87 (10): 110–114. DOI: 10.17116/terarkh20158710110-114 (in Russian).
- Будневский А.В., Овсянников Е.С., Лабзаниа Н.Б. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома: патофизиологические и клинические особенности. *Терапевтический архив.* 2017; 89 (1): 123–127. DOI: 10.17116/terarkh2017891123-127. / Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Labzhaniya N.B. [Chronic obstructive pulmonary disease concurrent with metabolic syndrome: pathophysiological and clinical features]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017; 89 (1): 123–127. DOI: 10.17116/terarkh2017891123-127 (in Russian).
- Choi H.S., Rhee C.K., Park Y.B. et al. Metabolic syndrome in early chronic obstructive pulmonary disease: gender differences and impact on exacerbation and medical costs. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 2873–2883. DOI: 10.2147/COPD.S228497.
- Kolachian S., Leiss V., Nürnberg B. Diabetic lung disease: fact or fiction? *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2019; 20 (3): 303–319. DOI: 10.1007/s11554-019-09516-w.
- Baffi C.W., Wood L., Winnica D. et al. Metabolic syndrome and the lung. *Chest.* 2016; 149 (6): 1525–1534. DOI: 10.1016/j.chest.2015.12.034.
- Kuziemski K., Specjalski K., Jassem E. Diabetic pulmonary microangiopathy – fact or fiction? *Endokrynol. Pol.* 2011; 62 (2): 171–176.
- Yang J., Xue Q., Miao L., Cai L. Pulmonary fibrosis: a possible diabetic complication. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011; 27 (4): 311–317. DOI: 10.1002/dmrr.1175.
- Burgstaller G., Oehrle B., Gerckens M. et al. The instructive extracellular matrix of the lung: basic composition and alterations in chronic lung disease. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (1): 1601805. DOI: 10.1183/13993003.01805-2016.
- Hu Y., Ma Z., Guo Z. et al. Type 1 diabetes mellitus is an independent risk factor for pulmonary fibrosis. *Cell. Biochem. Biophys.* 2014; 70 (2): 1385–1391. DOI: 10.1007/s12013-014-0068-4.
- Nie Z., Jacoby D.B., Fryer A.D. Hyperinsulinemia potentiates airway responsiveness to parasympathetic nerve stimulation in obese rats. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2014; 51 (2): 251–261. DOI: 10.1165/rcmb.2013-0452OC.
- Singh S., Bodas M., Bhatraju N.K. et al. Hyperinsulinemia adversely affects lung structure and function. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016; 310 (9): L837–845. DOI: 10.1152/ajplung.00091.2015.
- Wang Z., Li W., Guo Q. et al. Insulin-like growth factor-1 signaling in lung development and inflammatory lung diseases. *Biomed. Res. Int.* 2018; 6057589. DOI: 10.1155/2018/6057589.
- Berair R., Saunders R., Brightling C.E. Origins of increased airway smooth muscle mass in asthma. *BMC Med.* 2013; 11: 145. DOI: 10.1186/1741-7015-11-145.
- Pain M., Bermudez O., Lacoste P. et al. Tissue remodelling in chronic bronchial diseases: from the epithelial to mesenchymal phenotype. *Eur. Respir. Rev.* 2014; 23 (131): 118–130. DOI: 10.1183/09059180.00004413.
- Zheng H., Wu J., Jin Z., Yan L.J. Potential biochemical mechanisms of lung injury in diabetes. *Aging Dis.* 2017; 8 (1): 7–16. DOI: 10.14336/AD.2016.0627.
- Zheng H., Wu J., Jin Z., Yan L.J. Protein modifications as manifestations of hyperglycemic glucotoxicity in diabetes and its complications. *Biochem. Insights.* 2016; 9: 1–9. DOI: 10.4137/BCI.S36141.
- Green C.E. Lung function and endothelial dysfunction: is there a relationship without the presence of lung disease? *Respirology.* 2020; 25 (1): 49–50. DOI: 10.1111/resp.13573.
- Hancox R.J., Thomas L., Williams M.J.A., Sears M.R. Associations between lung and endothelial function in early middle age. *Respirology.* 2020; 25 (1): 89–96. DOI: 10.1111/resp.13556.
- Wheatley C.M., Baldi J.C., Cassuto N.A. et al. Glycemic control influences lung membrane diffusion and oxygen saturation in exercise-trained subjects with type 1 diabetes: alveolar-capillary membrane conductance in type 1 diabetes. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2011; 111 (3): 567–578. DOI: 10.1007/s00421-010-1663-8.
- Wasserman D.H., Wang T.J., Brown N.J. The vasculature in prediabetes. *Circ. Res.* 2018; 122 (8): 1135–1150. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311912.
- Wu X., Lu W., He M. et al. Structural and functional definition of the pulmonary vein system in a chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension rat model. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2020; 318 (3): C555–569. DOI: 10.1152/ajpcell.00289.2019.
- Grandl G., Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Semin. Immunopathol.* 2018; 40 (2): 215–224. DOI: 10.1007/s00281-017-0666-5.

33. Santilli F., Vazzana N., Liani R. et al. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obes. Rev.* 2012; 13 (1): 27–42. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2011.00930.x.
34. Lei H., Li H., Tian H., et al. Icariside II ameliorates endothelial dysfunction by regulating the MAPK pathway via miR-126/SPRED1 in diabetic human cavernous endothelial cells. *Drug. Des. Devel. Ther.* 2018; 12: 1743–1751. DOI: 10.2147/DDDT.S166734.
35. Peters U., Suratt B.T., Bates J.H.T. et al. Obesity and lung disease. *Chest.* 2018; 153 (3): 702–709. DOI: 10.1016/j.chest.2017.07.010.
36. Melo L.C., Silva M.A., Calles A.C. Obesity and lung function: a systematic review. *Einstein (Sao Paulo).* 2014; 12 (1):120–125. DOI: 10.1590/s1679-45082014rw2691.
37. Huang L., Ye Z., Lu J. et al. Effects of fat distribution on lung function in young adults. *J. Physiol. Anthropol.* 2019; 38 (1): 7. DOI: 10.1186/s40101-019-0198-x.
38. He S., Yang J., Li X. et al. Visceral adiposity index is associated with lung function impairment: a population-based study. *Respir. Res.* 2021; 22 (1): 2. DOI: 10.1186/s12931-020-01599-3.
39. Agrawal M., Kern P.A., Nikolajczyk B.S. The immune system in obesity: developing paradigms amidst inconvenient truths. *Curr. Diab. Rep.* 2017; 17 (10): 87. DOI: 10.1007/s11892-017-0917-9.
40. McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin. Dermatol.* 2018; 36 (1): 14–20. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004.
41. Крюков Н.Н., Гинзбург М.М., Киселева Е.В. Современный взгляд на роль асептического воспаления жировой ткани в генезе ожирения и метаболического синдрома. *Артериальная гипертензия.* 2013; 19 (4): 305–310. / Kryukov N.N., Ginzburg M.M., Kiseleva E.V. [Sovremennyy vzglyad na rol' asepticheskogo vospaleniya zhirovoy tkani v geneze ozhireniya i metabolicheskogo sindroma]. *Arterial'naya gipertenziya.* 2013; 19 (4): 305–310 (in Russian).
42. Suzukawa M., Koketsu R., Baba S. et al. Leptin enhances ICAM-1 expression, induces migration and cytokine synthesis, and prolongs survival of human airway epithelial cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2015; 309: L801–811. DOI: 10.1152/ajplung.00365.2014.
43. Hao W., Wang J., Zhang Y. et al. Leptin positively regulates MUC5AC production and secretion induced by interleukin-13 in human bronchial epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 493: 979–984. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.106.
44. La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine.* 2017; 98: 51–58. DOI: 10.1016/j.cyt.2016.10.011.
45. Hsu P.S., Lin C.M., Chang J.F. et al. Participation of NADPH oxidase-related reactive oxygen species in leptin-promoted pulmonary inflammation: regulation of cPLA2 α and COX-2 expression. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (5): 1078. DOI: 10.3390/ijms20051078.

Поступила 09.09.21

Принята к печати 04.10.22

Received: September 9, 2021

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Воронкова Ольга Владимировна — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой биологии и генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01 (доб. 1945); e-mail: Voronkova-ov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9478-3429>)

Olga V. Voronkova, Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Biology and Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (3822) 90-11-01 (add. 1945); e-mail: Voronkova-ov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9478-3429>)

Бирулина Юлия Георгиевна — к. б. н., доцент кафедры биофизики и функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01 (доб. 1912); e-mail: birulina20@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1237-9786>)

Yulia G. Birulina, Candidate of Biology, Associate Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (3822) 90-11-01 (add. 1912); e-mail: birulina20@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1237-9786>)

Саприна Татьяна Владимировна — д. м. н., доцент, заведующий эндокринологическим отделением клиник, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01 (доб. 1900); e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9011-8720>)

Tatyana V. Saprina, Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Endocrinology Department of Clinics, Professor, Department of Faculty Therapy with a Course of Clinical Pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (3822) 90-11-01 (add. 1900); e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9011-8720>)

Есимова Ирина Евгеньевна — д. м. н., старший преподаватель кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, старший преподаватель кафедры биологии и генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01 (доб. 1946); e-mail: orevi@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7508-2878>)

Irina E. Esimova, Doctor of Medicine, Senior Lecturer, Department of Biochemistry and Molecular Biology with a course of clinical laboratory diagnostics, Senior Lecturer, Department of Biology and Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (3822) 90-11-01 (add. 1946); e-mail: orevi@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7508-2878>)

Осиков Иван Анатольевич — к. м. н., доцент кафедры биологии и генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01 (доб. 1946); e-mail: osikhov.25-88@ya.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4873-7680>)

Ivan A. Osikhov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Biology and Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (3822) 90-11-01 (add. 1946); e-mail: osikhov.25-88@ya.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4873-7680>)

Участие авторов

Воронкова О.В. — разработка концепции, составление плана рукописи, анализ публикаций, сбор и систематизация данных, написание основного текста статьи, формулировка заключения, редактирование рукописи

Бирулина Ю.Г. — анализ публикаций, сбор и систематизация данных по отдельным разделам рукописи

Саприна Т.В. — редактирование рукописи, внесение важных правок

Есимова И.Е. — анализ публикаций, сбор и систематизация данных по отдельным разделам рукописи, оформление рисунка

Осиков И.А. — анализ публикаций, сбор и систематизация данных по отдельным разделам рукописи

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за целостность всех частей статьи и за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors Contribution

Voronkova O.V. — development of the concept, drawing up a plan of the manuscript, analysis of publications, collection and systematization of data, writing the main text of the article, formulation of the conclusion, editing the manuscript

Birulina Yu.G. — analysis of publications, collection and systematization of data on individual sections of the manuscript

Saprina T.V. — review of the manuscript, making important changes

Esimova I.E. — analysis of publications, collection and systematization of data on individual sections of the manuscript, design of the figure

Osikhov I.A. — analysis of publications, collection and systematization of data on individual sections of the manuscript

All authors approved the final version of the article before publication, agreed to take responsibility for the integrity of all parts of the article and for all aspects of the work, which implies the proper investigation and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Кожный тест на основе антигенов *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) для выявления туберкулезной инфекции в мировой практике

О.Е.Русских¹, Е.В.Савинцева¹, Д.А.Кудлай^{2,3}, Н.П.Докторова⁴ ✉, П.Г.Сысоев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 426034, Россия, Республика Удмуртия, Ижевск, ул. Коммунаров, 281

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, 4, корп. 2

Резюме

По оценкам специалистов, 2 млрд человек в мире инфицированы возбудителем туберкулеза. Приоритетной задачей в диагностике туберкулезной инфекции (ТБИ) является использование точных, доступных и масштабируемых инструментов. В настоящее время для диагностики ТБИ применяются кожный туберкулиновый тест (*Tuberculin Skin Test* – TST), или проба Манту, а также анализ на выявление интерферона- γ (*Interferon Gamma Release Assay* – IGRA). В 2022 г. Всемирной организацией здравоохранения выделен принципиально новый класс кожных проб для раннего выявления ТБИ (*Mycobacterium tuberculosis antigen-based skin tests* – TBST) – Диаскинтест (Россия), С-Тб (Индия) и С-TST (Китай). Эти тесты представляют собой альтернативу туберкулиновой кожной пробе и IGRA-тестам. Целью работы явился систематический обзор отечественных и зарубежных источников литературы по применению российского кожного теста на основе антигенов *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) для выявления ТБИ в мировой практике. **Заключение.** Согласно литературным данным, в т. ч. опубликованным результатам метаанализов применения кожных тестов, показано, что проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) как новый кожный тест на основе антигенов *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) – TBST, обладает высокой чувствительностью и специфичностью в обнаружении ТБИ – существенно более высокой по сравнению с таковой при использовании туберкулиновой пробы. Результаты кожной пробы TBST сопоставимы с таковыми при выполнении IGRA-тестов, обладают благоприятным профилем безопасности в сочетании с высокой специфичностью лабораторных тестов и простотой исполнения и оценки результата по одному отсечению (*cut-off* > 0 мм; любой размер папулы оценивается как положительный результат). Таким образом, TBST является ценным инструментом для раннего выявления ТБИ. Учитывая объем научных клинических исследований по применению Диаскинтеста в мировой практике и более чем 10-летний опыт его применения в клинической практике в России и странах СНГ, можно сделать вывод, что на данный момент Диаскинтест является ведущим тестом для массовой диагностики ТБИ не только в России, но и в мире.

Ключевые слова: туберкулезная инфекция, кожный тест, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, Диаскинтест.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

© Русских О.Е. и соавт., 2023

Для цитирования: Русских О.Е., Савинцева Е.В., Кудлай Д.А., Докторова Н.П., Сысоев П.Г. Кожный тест на основе антигенов *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) для выявления туберкулезной инфекции в мировой практике. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 559–567. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-559-567

Skin test based on *Mycobacterium tuberculosis* antigens (ESAT-6 and CFP-10) for the detection of tuberculosis infection in world practice

Oleg E. Russkikh¹, Elena V. Savintseva¹, Dmitry A. Kudlay^{2,3}, Natalia P. Doktorova⁴ ✉, Pavel G. Sysoev¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Izhevsk State Medical Academy”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Kommunarov 281, Udmurt Republic, Izhevsk, 426034, Russia

² National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115522, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119048, Russia

⁴ Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Dostoyevskogo 4, build. 2, Moscow, 127473, Russia

Abstract

According to experts, 2 billion people in the world are infected with the causative agent of tuberculosis. A priority task in the diagnosis of tuberculosis infection is the use of accurate, accessible and scalable tools. The tuberculin skin test (TST), or Mantoux test, and the interferon gamma release assay (IGRA) are currently used to diagnose tuberculosis infection. In 2022, the World Health Organization (WHO) identified a fundamentally new class of skin tests for the early detection of tuberculosis infection, the so-called *Mycobacterium tuberculosis* antigen-based skin tests (TBST). These tests include Diaskintest (Russia), C-Tb (India), and C-TST (China) and pose an alternative to the tuberculin skin test and the IGRA. **The aim** of this work was to conduct a systematic review of domestic and foreign literature sources on the use of a new skin test based on *M. tuberculosis* antigens (ESAT-6 and CFP-10) to detect tuberculosis infection (Diaskintest) in world practice. **Conclusion.** According to the literature data, including the published results of meta-analyses on the use of skin tests, it has been shown that recombinant tuberculous allergen test, as a new skin test based on *M. tuberculosis* antigens (ESAT-6 and CFP-10), or TBST, has high sensitivity and specificity for the detection of tuberculosis infection. Its sensitivity and specificity are significantly higher than those of the tuberculin test. TBST skin test results are comparable to those of IGRA, have a favorable safety profile, combined with high laboratory test specificity and ease of performance and assessment of the result in one cut (cut-off > 0 mm – any size papule is considered positive). Thus, TBST is a valuable tool for early detection of TB infection. Taking into account the volume of scientific clinical studies on recombinant tuberculous allergen test in the world practice, more than 10 years of experience in clinical practice in Russia and the CIS countries, it can be concluded that recombinant tuberculous allergen test is currently the leading test for mass diagnosis of tuberculosis infection not only in Russia, but also in the world.

Key words: tuberculosis infection, skin test, test with tuberculosis recombinant allergen, Diaskintest.

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

Funding. There was no research funding or sponsorship.

© Russkikh O.E. et al., 2023

For citation: Russkikh O.E., Savintseva E.V., Kudlay D.A., Doktorova N.P., Sysoev P.G. Skin test based on *Mycobacterium tuberculosis* antigens (ESAT-6 and CFP-10) for the detection of tuberculosis infection in world practice. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 559–567 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-559-567

Туберкулез (ТБ) продолжает оставаться актуальной проблемой во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) инфицированы 1/3 населения земного шара, следовательно, у таких лиц отмечается высокий риск заболевания активными формами ТБ [1]. ТБ наиболее распространен в развивающихся странах Южной Африки, Индии, азиатско-тихоокеанского региона. Согласно результатам исследования [2], в разных странах мира на долю детей приходится 3–25 % от общего числа больных ТБ. Заболеваемость ТБ среди детей считается важным прогностическим показателем, отражающим общую эпидемическую ситуацию по данной инфекции в регионе [3].

В настоящее время для диагностики туберкулезной инфекции (ТБИ) в мире широко используются кожный туберкулиновый тест (*Tuberculin Skin Test* – TST) и тесты *in vitro*, основанные на измерении сенсibilизированных Т-лимфоцитов и их продукции интерферона-гамма (IFN- γ) в ответ на стимуляцию белками ESAT-6 и CFP-10 (*Interferon Gamma Release Assay* – IGRA). Туберкулиновые пробы основаны на определении повышенной чувствительности замедленного типа, возникшей вследствие заражения МБТ. Кроме того, данная чувствительность может проявиться при инфицировании нетуберкулезными микобактериями (НТБМ) или иммунизации вакциной *Bacillus Calmette – Guérin* (BCG), т. к. большинство антигенов, содержащихся в туберкулине, присутствует в вакцинном штамме *M. bovis* BCG и НТБМ [4–6]. TST обладает достаточно высокой чувствительностью (частота положительных реакций при ТБ) [7], тогда как специфичность (частота отрицательных реакций при отсутствии туберкулеза) различается в зависимости от количества ложноположительных результатов, вызванных вакцинацией BCG или сенсibilизацией НТБМ [8], в связи с этим результаты при использовании TST довольно часто могут быть ложноположительными [9, 10].

В 1998 г. усилиями молекулярных биологов из Великобритании, США, Франции и Дании завершена расшифровка генома МБТ. По результатам сравнительных исследований геномов *Mycobacterium bovis* и *M. bovis* BCG, *M. tuberculosis* H37 Rv идентифицированы зоны RD1, присутствующей во всех штаммах *M. tuberculosis* и патогенных штаммах *M. bovis*, но отсутствующей в штаммах вакцины *M. bovis* BCG и большинстве НТБМ. В этой зоне кодируется секрция 2 белков – ESAT-6 и CFP-10. Поскольку эти белки-антигены отсутствуют у микобактерий всех штаммов BCG и НТБМ окружающей среды, вероятность ложноположительных результатов сведена до минимума [11].

В свою очередь, во многих странах для диагностики ТБИ разрешены к применению лабораторные IGRA-тесты, показавшие высокую специфичность, т. к. не зависят от вакцинации BCG и инфицирования НТБМ. Существуют 2 варианта тестов IGRA:

- T-SPOT.TB, при проведении которого используется техника *Elispot* для измерения количества моноклеарных клеток периферической крови, продуцирующих IFN- γ ;
- QFT-GIT (квантифероновый тест), при проведении которого используется твердофазный иммуносorbентный анализ для измерения антиген-специфичной продукции IFN- γ циркулирующими Т-клетками цельной крови.

Эти тесты обладают высокой прогностической значимостью в диагностике ТБИ и рекомендованы для использования в Российской Федерации и других странах. Недостатками IGRA-тестов являются высокая стоимость (в среднем в 5–6 раз выше, чем кожные тесты), потребность в оснащенной лаборатории, специально обученный медицинский персонал, внутривенные манипуляции, что создает серьезные препятствия для использования при массовом скрининге ТБИ [12–17].

Таким образом, приоритетной задачей является формирование доказательной базы для массового применения точных, доступных и масштабируемых диагностических тестов на ТБИ, используемых в Российской Федерации (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) – Диаскинтест, АО «Генериум», Россия) [18].

Целью работы явился систематический обзор отечественных и зарубежных источников литературы по применению нового кожного теста на основе антигенов *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) для выявления ТБИ в мировой практике.

Результаты

Проведен систематический обзор отечественных и зарубежных источников литературы по применению нового кожного теста (Диаскинтест) на основе антигенов *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) для выявления ТБИ. Для подготовки обзора проведен поиск в базах данных *MedLine (PubMed)*, сайте ВОЗ и российских (*e-Library*) базах данных глубиной 10 лет с использованием терминов «ESAT-6», «CFP-10», «кожная проба», «туберкулез», «Диаскинтест». В обзор включены данные оригинальных исследований, опубликованных метаанализов и систематических обзоров.

По результатам проведенной ВОЗ оценки (2022), новые кожные тесты на основе антигенов *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) признаны точными, приемлемыми, выполнимыми и экономически эффективными, в т. ч. у детей и лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Новые кожные тесты выделены в новую группу принципиально нового класса кожных проб для раннего выявления ТБИ – TBST (*Mycobacterium tuberculosis antigen-based skin tests*) [18]. Эти тесты представляют собой альтернативу туберкулиновой кожной пробе и IGRA-тестам. Данное заявление ВОЗ распространяется на тесты только 3 производителей – Диаскинтест (АО «Генериум», Россия), С-Тб (*Serum Institute of India*, Индия); С-TST (*Anhui Zhifei Longcom*, Китай) [19].

По данным литературы [18] и метаанализа применения кожных тестов показано, что эффективность сходна с результатами IGRA-тестов на ТБИ: результаты чувствительности новых кожных тестов совпали в среднем на 80 %, специфичности – на ≥ 98 %. Совпадение результатов IGRA-тестов между Диаскинтестом и TST, по-видимому, различалось в зависимости от характеристик тестируемой группы (например, ВИЧ-статуса и возраста участников (дети по сравнению с взрослыми)) и, соответственно, в зависимости от порогового значения для положительного результата TST. Тем не менее эффективность теста была аналогичной данному порогу положительного результата TST, поскольку применялись стратифицированные пороговые значения, что максимизирует специфичность TST для этой субпопуляции [20].

Систематический обзор и метаанализ диагностической эффективности новых кожных тестов на ТБИ, представленный в журнале *Lancet*, насчитывает 1 466 исследований, 427 из которых – на русском языке [18].

Диагностическая эффективность пробы с АТР оценена в 29 исследованиях ($n = 7\,111$). По данным российских исследований [21–24], в смешанной когорте лиц с ТБ и без такового суммарное совпадение результатов Диаскинтеста с IGRA составило 87,16 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 79,47–92,24), что значительно выше такового между TST и IGRA – 51,38 % (95%-ный ДИ – 42,05–60,60) и кожной пробы с АТР при результатах туберкулинового теста с пороговым значением 5 мм (TST – 5 мм) – 55,45 % (95%-ный ДИ – 46,08–64,45).

Чувствительность Диаскинтеста составила 91,18 % (95%-ный ДИ – 81,72–95,98), 88,24 % (95%-ный ДИ – 78,20–94,01) – для TST 5 мм, 89,66 % (95%-ный ДИ – 78,83–95,28) – для IGRA QuantiFERON и 90,91 % (95%-ный ДИ – 79,95–96,16) – для T-SPOT.TB.

По результатам этого же метаанализа [18], полученным на основании данных зарубежных источников [25–30], совпадение результатов тестов С-Тб с IGRA у лиц с активным ТБ составило 79,80 % (95%-ный ДИ – 76,10–83,07) по сравнению с TST с порогом 5 / 15 мм – 78,92 % (95%-ный ДИ – 74,65–82,63). При использовании TST 5 / 15 мм показан порог для положительного результата в когортах, для которых применялись следующие стратифицированные пороговые значения:

- 5 мм – для ВИЧ-инфицированных и лиц с ослабленным иммунитетом или ранее не вакцинированных BCG;
- 15 мм – для иммунокомпетентных лиц, вакцинированных BCG.

Чувствительность С-Тб составила 74,52 % (95%-ный ДИ – 70,39–78,25) по сравнению с таковой для TST 5 / 15 мм – 78,18 % (67,75–85,94) и IGRA-тестов – 71,67 % (63,44–78,68); специфичность для С-Тб – 97,85 % (95%-ный ДИ – 93,96–99,25) по сравнению с TST – 93,31 % (90,22–95,48) с порогом 15 мм и IGRA-тестов – 99,15 % (79,66–99,97).

Чувствительность кожной пробы С-TST составила 86,06 % (95%-ный ДИ – 82,39–89,07). Специфичность С-TST или совпадение с результатами TST или IGRA-тестов не оценивались.

Диагностические характеристики TBST представлены в таблице, сформированной на основании данных, полученных по результатам работы [18].

Таким образом, продемонстрировано, то на сегодняшний день Диаскинтест обладает наилучшими диагностическими параметрами.

По результатам анализов сайтов производителей новых кожных тестов показано, что информация о Диаскинтесте широко представлена как для специалистов, так и для пациентов, в т. ч. на английском языке. В свою очередь, информация о С-Тб и С-TST-тестах на сайтах производителей не представлена, что затрудняет изучение данных тестов специалистами.

Следует отметить, что российские ученые по праву могут считаться новаторами в разработке новых тестов *in vivo*. Группой специалистов лаборатории биотехнологии Института молекулярной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Москов-

Таблица

Диагностическая характеристика новых кожных тестов на основе антигенов *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) для выявления туберкулезной инфекции; % (доверительный интервал)

Table

Diagnostic characteristics of new skin tests based on *Mycobacterium tuberculosis* antigens (ESAT-6 and CFP-10) to detect tuberculosis infection; % (confidence interval)

Тесты <i>in vivo</i>	Совпадение с результатами		Чувствительность тестов по результатам сравниваемых исследований			
	IGRA-тестов	туберкулиновой пробы	изучаемый тест	туберкулиновый тест	T-SPOT.TB	QuantIFERON
Диаскинтест (проба с АТР)	87,16 (79,47–92,24)	55,45 (46,08–64,45)	91,18 (81,72–95,98)	88,24 (78,20–94,01)	90,91 (79, 95–96,16)	89,66 (78,83–95,28)
С-Тб	79,80 (76,10–83,07)	78,92 (74,65–82,63)	74,52 (70,39–78,25)	78,18 (67,75–85,94)	71,67 (63,44–78,68)	
С-TST (панель – EC-skin test)	–	–	86,06 (82,39–89,07)	–	–	–

ский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)) под руководством академика Российской академии наук (РАН) *М.А.Пальцева* и члена-корреспондента РАН профессора *В.И.Киселева* впервые в мире разработан препарат для внутрикожного теста – Диаскинтест.

Препарат представляет собой гибридный рекомбинантный белок ESAT-6 / CFP-10. Доклинические исследования этого препарата в 2004–2005 гг. проведены *Д.Т.Леви* и *М.Л.Рухаминой*, в 2006 г. – *И.В.Бочаровой*, *А.В.Демин* и др. Установлено, что по результатам пробы с АТР дифференцируются иммунные реакции, обусловленные инфекцией МБТ, а также поствакцинальные реакции после введения BCG и реакции, возникающие при инфицировании НТБМ.

Клинические исследования по изучению препарата проводились в 2007–2008 гг. специалистами Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»), Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России) [31]. По результатам многоцентровых клинических исследований в 2008 г. Диаскинтест был зарегистрирован, а в 2009 г. – внедрен в практику российского здравоохранения [32, 33].

Одно из первых научных исследований проведено сотрудниками ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» под руководством *Л.В.Слогоцкой*. В результате обследования взрослых ($n = 732$) и детей ($n = 945$), больных ТБ органов дыхания, определена высокая чувствительность и специфичность Диаскинтеста в различных клинических ситуациях. Показано, что Диаскинтест обладает высокой чувствительностью у больных ТБ детей и подростков (в целом – 96,5 % (95%-ный ДИ – 94,5–97,8)) [34].

Кроме того, специфичность Диаскинтеста составила 94,6 % отрицательных реакций при нетуберкулезных заболеваниях легких и 89,5 % – при внелегочных локализациях, что значительно превышает таковую пробы Манту [35].

Под руководством специалистов ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России и ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) выполнено исследование последовательного (4-этапного) применения Диаскинтеста на территориях Москвы, Самарской и Рязанской областей, а в дальнейшем – 72 регионов Российской Федерации. Доказано, что Диаскинтест в качестве диагностического и скринингового метода обследования детей и подростков в условиях противотуберкулезной и общей лечебной сети способствуют выявлению лиц с высоким риском заболевания ТБ. При этом значительно повышается эффективность работы фтизиопедиатров по раннему обнаружению ТБИ [36, 37]. По данным *В.И.Литвинова*, чувствительность этого теста в группе больных активным ТБ детей и подростков достигала 95 %. В свою очередь, специфичность метода у здоровых лиц, вакцинированных BCG, также составляла 95 % [4]. По данным научных исследований, проведенных специалистами консультативно-диагностического центра и отделения терапии туберкулеза легких ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России подтверждена высокая информативность теста при обследовании подростков ($n = 112$) с подозрением на ТБ. Положительная реакция на Диаскинтест зарегистрирована у 96,7 % больных ТБ [38].

По результатам крупного метаанализа 61 публикации показано, что общая точность Диаскинтеста составила 95,1 % (95%-ный ДИ – 95,06–95,1), у ВИЧ-положительных лиц – 92,4 % (95%-ный ДИ – 91,9–92,7). Чувствительность пробы с АТР у пациентов с ТБ составила 86,0 % (95%-ный ДИ – 80,0–92,0), у детей с ТБ – 100 % [39]. По данным крупного объединенного анализа установлено, что расчетные чувствительность и специфичность Диаскинтеста у подростков составили 100 и 97,9 %, в то время как при применении пробы Манту – 100 и 10,2 % соответственно [37].

Начиная с 2009 г., после введения Диаскинтеста в клиническую практику, в отечественных и международных электронных базах данных обнаружены 1 093

публикации результатов исследований по применению этого кожного теста в различных областях медицины [40, 41]. По результатам метаанализа 121 исследования (34 – когортных, 53 – проспективных, 5 – ретроспективных, 8 – группа-контроль) (2009–2019) и обзора данных иммунологических исследований по опыту применения Диаскинтеста представлены данные обследования детей 0–14 лет ($n = 2\,126\,386$) и наглядно продемонстрированы возможность его эффективного применения в условиях массовой вакцинации и высокий риск низкой эффективности использования пробы Манту с 2 ТЕ с целью корректной и своевременной диагностики ТБИ у детей [37].

Российскими учеными в 2013–2015 гг. проведен сравнительный анализ результатов пробы Манту с 2 ТЕ, Диаскинтеста, QFT-GIT и T-SPOT.TB. В исследовании принимали участие дети ($n = 654$) в возрасте 1 года – 14 лет, вакцинированные BCG / BCG-M. Следует отметить отсутствие достоверных различий по результатам Диаскинтеста и IGRA-тестов у детей с различной чувствительностью к туберкулину по пробе Манту, что свидетельствует о сопоставимости результатов тестов между собой. Параллельно 2 теста (Диаскинтест и IGRA-тесты) были проведены у 358 детей. У 21 (5,9 %) пациента с положительным результатом Диаскинтеста выявлены отрицательные результаты IGRA-тестов. Положительные результаты IGRA-тестов и Диаскинтеста совпали в 73,5 % случаев по T-SPOT.TB и в 84,7 % случаев – по QFT-GIT [42]. Показана более высокая чувствительность IGRA-тестов по сравнению с таковой при проведении пробы Манту с 2 ТЕ, а их результаты сопоставимы с таковыми, полученными при кожной пробе с АТР.

По результатам проведенных в Республике Беларусь (2015) исследований с участием детей ($n = 155$) с различными проявлениями ТБИ, положительная реакция на Диаскинтест у пациентов с активным ТБ органов дыхания установлена в 93,6 % случаев, что сопоставимо с таковой пробы Манту (92,4 %), а при внелегочном ТБ – в 60,0 % случаев. Реакция на Диаскинтест была более выраженной по сравнению с пробой Манту. Так, у 54,8 % детей наблюдалась гиперергическая реакция (в 2 раза выше доли гиперергических реакций на пробу Манту). У всех детей с пост-BCG осложнениями и положительной реакцией на пробу Манту отмечена отрицательная реакция на Диаскинтест.

По данным сравнительного анализа результатов Диаскинтеста и QFT-GIT выявлен высокий уровень совпадений положительных ($n = 26$) и отрицательных ($n = 15$) результатов как при активном ТБ, так и при латентной ТБИ – 93–94 %. При спонтанно излеченном ТБ и BCG-осложнениях результаты тестов совпали у 100 % обследованных детей [43]. Доказано, что при получении положительного результата на кожную пробу с АТР необходимо проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК), при которой повышается частота диагностики ТБ у детей по сравнению с таковой при обзорной рентгенографии [44]. Ведущими фтизиатрами России на основании результатов исследова-

ний, проведенных совместно со специалистами по лучевой диагностике, разработаны новые критерии диагностики ТБ внутригрудных лимфатических узлов в детской практике, что отражено в нормативных документах и клинических рекомендациях [45, 46].

Необходимо отметить, что у больных ВИЧ-инфекцией количество $CD4^+$ -лимфоцитов существенно уменьшается и отмечается высокий риск развития ТБ. Поэтому диагностика латентной ТБИ у ВИЧ-инфицированных становится важным условием борьбы с ТБ [47]. Показано, что положительная чувствительность Диаскинтеста у ВИЧ-инфицированных как наиболее сложной для диагностики латентной ТБИ группы больных колеблется от 30 до 40 %, что, несомненно, играет большую роль при комплексном обследовании таких пациентов [48]. По данным Л.В. Слогоцкой и соавт. показано, что при сопоставлении результатов пробы с клиническими проявлениями туберкулезного процесса положительная реакция чаще наблюдалась у лиц с ограниченными формами ТБ органов дыхания ($p < 0,05$) по сравнению с таковой у пациентов с распространенным ТБ органов дыхания и при сочетании с внелегочным ТБ [49]. Установлена зависимость между результатами пробы и количеством $CD4^+$ -лимфоцитов. У больных, число $CD4^+$ -лимфоцитов у которых составляет > 400 мкл $^{-1}$, положительная ответная кожная реакция на Диаскинтест может встречаться чаще по сравнению с таковой при $CD4^+ < 200$ мкл $^{-1}$ (95%-ный ДИ – 23–73 %; $p < 0,05$) и 200–400 мкл $^{-1}$ (95%-ный ДИ – 1–53 %; $p < 0,05$).

При оценке валидности отрицательного результата Диаскинтеста для исключения активного ТБ у детей (2022) установлена 100%-ная валидность отрицательного результата Диаскинтеста для исключения активного ТБ у детей, не относящихся к группе риска по ТБ на территориях с благополучной эпидемической ситуацией по заболеванию. Отрицательный результат Диаскинтеста сопровождался отсутствием изменений на МСКТ ОГК (конкордантность – 100 %) [50]. Полученные данные согласуются с результатами других исследований по установлению специфичности Диаскинтеста [4, 51]. По результатам анализа также установлено, что проба Манту с 2 ТЕ у детей не позволяет однозначно принимать решение о наличии поствакциной или инфекционной аллергии, либо активной ТБИ.

В 2023 г. проведено мультицентровое исследование специфичности Диаскинтеста [52] на выборке здоровых добровольцев ($n = 150$). Показано, что у лиц с отрицательным результатом теста T-SPOT.TB специфичность кожной пробы с АТР составила 97 % (95%-ный ДИ – 92–99 %) при установленном *cut-off* (наличие уплотнения в месте инъекции любого размера) > 0 мм. Полученные результаты подтверждают ранее опубликованные данные (95%-ный ДИ – 94–100). При оценке безопасности Диаскинтеста в течение 28 дней наблюдения у участников не зарегистрировано местных и системных нежелательных реакций, имевших причинно-следственную связь с Диаскинтестом. По результатам работ, опубликованных в 2023 г., показано, что специфичность статистически значимо

не изменилась по сравнению с данными, опубликованными в 2009 г. ($p = 0,898$). В 2009 г. специфичность составила 1,00 (95%-ный ДИ — 0,94–1,00), в 2021 г. — 0,97 (95%-ный ДИ — 0,92–0,99).

При проведении противотуберкулезных мероприятий в отношении ТБ, в т. ч. скрининга у детей и подростков с применением Диаскинтеста, продемонстрировано улучшение эпидемической ситуации по ТБ в России. Так, показатель заболеваемости ТБ детей в возрасте 0–14 лет снизился на 7,2 % (в 2018 г. — 8,3; в 2019 г. — 7,7 на 100 000 детей), а начиная с 2012 г., когда отмечался максимальный показатель (в 2012 г. ТБ заболели 3 688 детей в возрасте 0–14 лет; 16,4 случая на 100 000 детей), — на 53,0 %.

Показатель заболеваемости ТБ детей в возрасте 15–17 лет в 2019 г. также снизился по сравнению с 2018 г. на 8,8 % (с 18,1 до 16,5 на 100 000 детей), а с 2006 г., когда отмечался максимальный показатель (39,0 случая на 100 000 детей), — на 57,7 %.

Таким образом, по данным российских и зарубежных исследований продемонстрировано, что Диаскинтест сочетает высокую специфичность лабораторных тестов, простоту исполнения и оценки результата по одному отсечению ($cut-off > 0$ мм (любой размер папулы оценивается как положительный результат)) и является ценным инструментом для раннего выявления ТБИ.

Заключение

По данным систематического обзора литературы сделан вывод о том, что кожная проба с АТР (Диаскинтест) как новый кожный тест, разработанный на основе антигенов *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) — TBST, обладает существенно более высокими чувствительностью и специфичностью при обнаружении ТБИ по сравнению с таковыми при проведении туберкулиновой пробы и сопоставим с параметрами IGRA-тестов. Отмечен также благоприятный профиль безопасности Диаскинтеста.

На сегодняшний день Диаскинтест является ведущим тестом для массовой диагностики ТБИ не только в Российской Федерации, но и в мире, что подтверждено результатами многочисленных научных клинических исследований по его использованию в мировой практике и более чем 10-летним опытом применения в клинической практике в Российской Федерации и странах постсоветского пространства.

Литература / References

- World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233>
- Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стериликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть I. Заболеваемость и распространенность туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 96 (6): 9–21. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21. / Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterilikov S.A. [Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and the Russian Federation. Part 1.

- Tuberculosis incidence and prevalence*. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 96 (6): 9–21. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21 (in Russian).
- Аксенова В.А., Гордина А.В. Вопросы туберкулеза у детей и подростков в российской федерации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021; (1): 80–84. DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-80-84. / Aksenova V.A., Gordina A.V. [Issues of tuberculosis in children and adolescents in the Russian Federation]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2021; (1): 80–84. DOI: 10.34215.1609-1175-2021-1-80-84 (in Russian).
- Литвинов В.И., Слогодская Л.В., Сельцовский П.П. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции. *Российский медицинский журнал*. 2009; (1): 52–56. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12137281> / Litvinov V.I., Slogotskaya L.V., Seltsovsky P.P. et al. [A new skin test for the diagnosis of tuberculosis infection]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; (1): 52–56. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12137281> (in Russian).
- Vukmanovic-Stejić M., Reed J.R., Lacy K.E. et al. Mantoux Test as a model for a secondary immune response in humans. *Immunol. Lett*. 2006; 107 (2): 93–110. DOI: 10.1016/j.imlet.2006.08.002.
- Affronti L., Lind A., Ouchterlony O. et al. An evaluation of the polyacrylamide gel electrophoresis fractionation method for the production of *Mycobacterium tuberculosis* skin test preparations. I. Production, physicochemical characterization and serological analyses. *J. Biol. Stand*. 1986; 14 (3): 177–186. DOI: 10.1016/0092-1157(86)90002-8.
- Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow. *Plos One*. 2018; 13 (12): e0208705. DOI: 10.1371/journal.pone.0208705.
- Palmer C.E., Edwards L.B. Tuberculin test in retrospect and prospect. *Arch. Environ. Health*. 1967; 15 (6): 792–808. DOI: 10.1080/00039896.1967.10664998.
- Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., Кудлай Д.А. Современное состояние вопроса заболеваемости детей туберкулезом, препараты для профилактики и диагностики инфекции. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2017; 17 (3): 145–151. Доступно на: <https://www.biopreparats.ru/jour/article/view/96> / Aksenova V.A., Levi D.T., Alexandrova N.V., Kudlay D.A. [Current tuberculosis incidence among children: medicines for prevention and diagnosis of TB]. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2017; 17 (3): 145–151. Available at: <https://www.biopreparats.ru/jour/article/view/96> (in Russian).
- Довгалюк И.Ф., Старшинова А.А., Галкин В.Б. и др. Туберкулез у детей в Северо-Западном регионе Российской Федерации: эпидемиология, эффективность профилактических и диагностических мероприятий. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019; 98 (3): 274–279. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-274-279. / Dovgalyuk I.F., Starshinova A.A., Galkin V.B. et al. [Tuberculosis in children in the North West region of the Russian Federation: epidemiology and diagnostic measures efficacy]. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2019; 98 (3): 274–279. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-274-279 (in Russian).
- Слогодская Л.В., Иванова Д.А., Кочеткова Я.А. и др. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10, ESAT-6, и лабораторного теста QuantiFERON — GIT. *Туберкулез и болезни легких*. 2012; 89 (10): 27–32. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20410047> / Slogotskaya L.V., Ivanova D.A., Kochetkova Ya.A. et al. [Comparative results of a skin test with a drug containing recombinant protein CFP-10, ESAT-6, and a laboratory test QuantiFERON — GIT]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2012; 89 (10): 27–32. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20410047> (in Russian).
- Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95 (5): 7–14. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-7-16. / Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. [WHO global tuberculosis reports: compilation and interpretation]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (5): 7–14. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-7-16 (in Russian).
- Герпрт В.Я., Еремеев В.В. Проблемы иммунодиагностики при туберкулезе. *Вестник ЦНИИТ*. 2019; (1): 5–11. DOI: 10.7868/

- S2587667819010011. / Gergert V.Ya., Ereemeev V.V. [Problems of immunodiagnosics in tuberculosis]. *Vestnik TsNIIT*. 2019; (1): 5–11. DOI: 10.7868/S2587667819010011 (in Russian).
14. Литвинова Н.В., Иванушкина Т.Н., Слогодская А.В. и др. Безопасность и эффективность применения рифампицина при лечении туберкулеза органов дыхания с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; 91 (4): 46–51. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21438822> / Litvinova N.V., Ivanushkina T.N., Slogotskaya A.V. et al. [Safety and efficacy of rifampicin in the treatment of respiratory tuberculosis with preserved drug sensitivity of the pathogen]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; 91 (4): 46–51. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21438822> (in Russian).
 15. Синицын М.В., Кравцова Д.В., Белиловский Е.М. и др. Экономическая эффективность диагностики латентной туберкулезной инфекции и химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ инфекцией. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2018; (3): 4–12. Доступно на: <http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/Tub3-18.pdf> / Sinitsyn M.V., Kravtsova D.V., Belilovsky E.M. et al. [Economic efficiency of latent tuberculosis infection diagnostics and chemoprophylaxis of tuberculosis in patients with HIV-infection]. *Tuberkulez i sotsial'no znachimye zabolovaniya*. 2018; (3): 4–12. Available at: <http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/Tub3-18.pdf> (in Russian).
 16. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D. et al. Sensitivity and specificity of new skin with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis, and individuals with non-tuberculosis diseases. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (Suppl. 57): 1995. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/1995
 17. Русских О.Е., Кудлай Д.А. Место IGRA-тестов (тесты на определение интерферона-гамма) в диагностике туберкулезной инфекции. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (6): 231–235. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-231-235. / Russkikh O.E., Kudlay D.A. [The place of IGRA-tests (interferon-gamma detection tests) in the diagnosis of tuberculosis infection]. *Pediatriya. Zhurnal imenii G.N.Speranskogo*. 2020; 99 (6): 231–235. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-231-235 (in Russian).
 18. Krutikov M., Faust L., Nikolayevskiy V. et al. The diagnostic performance of novel skin-based in vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon- γ assays: a systematic review and meta-analysis. *Lancet. Infect. Dis.* 2022; 22 (2): 250–264. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00261-9.
 19. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240058347>.
 20. Abubakar I., Drobniowski F., Southern J. et al. Prognostic value of interferon- γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2018; 18 (10): 1077–1087. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30355-4.
 21. Лозовская М.Э., Белушков В.В., Гурина О.П. и др. Сравнительная оценка инновационных тестов в диагностике латентной и активной туберкулезной инфекции у детей. *Педиатр*. 2014; 5 (3): 46–50. DOI: 10.17816/PED5346-50. / Lozovskaya M.E., Belushkov V.V., Gurina O.P. et al. [Comparative evaluation of innovative diagnostic tests for latent and active TB infection in children]. *Pediatr*. 2014; 5 (3): 46–50. DOI: 10.17816/PED5346-50 (in Russian).
 22. Лозовская М.Э., Белушков В.В., Гурина О.П. и др. Сопоставление лабораторных тестов QuantiFERON, Тубинферон и Диаскинтеста у детей с туберкулезной инфекцией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61 (12): 838–842. Доступно на: <https://clinlabdia.ru/article/sopostavlenie-laboratornyh-testov-quantiferon/> / Losovskaya M.E., Belushkov V.V., Gurina O.P. et al. [The comparison of laboratory tests QuantiFERON, TubinFERON and Diaskintest in children with tuberculosis infection]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61 (12): 838–842. Available at: <https://clinlabdia.ru/article/sopostavlenie-laboratornyh-testov-quantiferon/> (in Russian).
 23. Starshinova A., Zhuravlev V., Dovgaluk I. et al. A comparison of intradermal test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest) with other immunologic tests in the diagnosis of tuberculosis infection. *Int. J. Mycobacteriol.* 2018; 7 (1): 32–39. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_17_18.
 24. Старшинова А.А., Истомина Е.В., Зинченко Ю.С. и др. Диагностическое значение специфических иммунных комплексов в определении активности туберкулезной инфекции. *Медицинская иммунология*. 2019; 21 (2): 269–278. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-2-269-278. / Starshinova A.A., Istomina E.V., Zinchenko Y.S. et al. [Diagnostic value of specific immune complexes in detection of active tuberculosis infection]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2019; 21 (2): 269–278. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-2-269-278 (in Russian).
 25. Hoff S.T., Peter J.G., Theron G. et al. Sensitivity of C-Tb: a novel RD-1-specific skin test for the diagnosis of tuberculosis infection. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (3): 919–928. DOI: 10.1183/13993003.01464-2015.
 26. Aggerbeck H., Ruhwald M., Hoff S.T. et al. Interaction between C-Tb and PPD given concomitantly in a split-body randomised controlled trial. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2019; 23 (1): 38–44. DOI: 10.5588/ijtld.18.0137.
 27. Aggerbeck H., Ruhwald M., Hoff S.T. et al. C-Tb skin test to diagnose Mycobacterium tuberculosis infection in children and HIV-infected adults: a phase 3 trial. *PLoS One*. 2018; 13 (9): e0204554. DOI: 10.1371/journal.pone.0204554.
 28. Ruhwald M., Aggerbeck H., Gallardo R.V. et al. Safety and efficacy of the C-Tb skin test to diagnose Mycobacterium tuberculosis infection, compared with an interferon γ release assay and the tuberculin skin test: a phase 3, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (4): 259–268. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30436-2.
 29. Li F., Xu M., Qin C. et al. Recombinant fusion ESAT6-CFP10 immunogen as a skin test reagent for tuberculosis diagnosis: an open-label, randomized, two-centre phase 2a clinical trial. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016; 22 (10): 889.e9–889.e16. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.07.015.
 30. Zhang H., Wang L., Li F. et al. Induration or erythema diameter not less than 5 mm as results of recombinant fusion protein ES-AT6-CFP10 skin test for detecting M. tuberculosis infection. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20 (1): 685. DOI: 10.1186/s12879-020-05413-9.
 31. Киселев В.И., Барановский П.М., Рудых И.В. и др. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2009; 86 (2): 11–16. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12195092> / Kiselev V.I., Baranovsky P.M., Rudykh I.V. et al. [Clinical trials of the new skin test Diaskintest for the diagnosis of tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2009; 86 (2): 11–16. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12195092> (in Russian).
 32. Слогодская Л.В., Богородская Е.М., Леви Д.Т. и др. 10 лет кожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) и 110 лет туберкулиновой пробе Манту – сравнение эффективности. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2017; 17 (2): 67–77. Доступно на: <https://www.biopreparations.ru/jour/article/view/84/53> / Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Levi D.T. et al. [Comparison of efficacy of Diaskintest®, a skin test with a recombinant tuberculosis allergen, used for 10 years and Mantoux tuberculin sensitivity test used for 110 years]. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2017; 17 (2): 67–77. Available at: <https://www.biopreparations.ru/jour/article/view/84/53> (in Russian).
 33. Аксенова В.А., Клевню Н.И., Барышникова Л.А. и др. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена – Диаскинтест: методические указания. М.: Первый МГМУ имени И.М.Сеченова; 2011. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26212406> / Aksenova V.A., Klevno N.I., Baryshnikova L.A. et al. [Detection of tuberculosis and tactics of dispensary observation of persons from risk groups using recombinant tuberculosis allergen – Diaskintest: Guidelines]. Moscow: First Moscow State Medical University named after I.M.Sechenov; 2011. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26212406>
 34. Слогодская Л.В., Сенчихина О.Ю., Богородская Е.М. Чувствительность теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, содержащим белок ESAT6-CFP10, у впервые выявленных больных туберкулезом детей и подростков в городе Москве. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2013; (1): 37–44. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25611116> / Slogotskaya L.V., Senchikhina O.Yu., Bogorodskaya E.M. [Sensitivity of the test with a

- tuberculosis recombinant allergen containing ESAT6-CFP10 protein in the first identified patients with tuberculosis in the city of Moscow]. *Tuberkulez i sotsial'no zdravnyye zabolevaniya*. 2013; (1): 37–44. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25611116> (in Russian).
35. Слогоцкая Л.В. Туберкулинодиагностика и новые тесты для выявления инфекции. *Медицинский вестник*. 2013; (17–18 (630–631)): 16–17. Доступно на: https://pharmstd.ru/news3files/_medizinskii_vestnik_slogozkaja_no.17.pdf / Slogotskaya L.V. [Tuberkulinodiagnostics and new tests to detect infection]. *Meditsinskiy vestnik*. 2013; (17–18 (630–631)): 16–17. Available at: https://pharmstd.ru/news3files/_medizinskii_vestnik_slogozkaja_no.17.pdf (in Russian).
36. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. и др. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10 (4): 16–22. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-skrininga-i-diagnosticski-razlichnyh-proyavleniy-tuberkuleznoy-infeksii-u-detei-i-podrostkov-v-rossii/viewer> / Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. et al. [New possibilities of screening and diagnostics of various manifestations of tuberculosis infection in children and adolescents in Russia]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2011; 10 (4): 16–22. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-skrininga-i-diagnosticski-razlichnyh-proyavleniy-tuberkuleznoy-infeksii-u-detei-i-podrostkov-v-rossii/viewer> (in Russian).
37. Кудлай Д.А., Старшинова А.А., Довгальчук И.Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). *Педиатрические аспекты фтизиатрии*. 2020; 99 (3): 272–280. Доступно на: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=376§ion=5905> / Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. [Recombinant tuberculosis allergen: 10 years of experience with the test in children and adolescents in the Russian Federation (meta analysis data)]. *Pediatricheskie aspekty ftiziatrii*. 2020; 99 (3): 272–280. Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=376§ion=5905> (in Russian).
38. Павлова М.В., Старшинова А.А., Сапожникова Н.В. и др. Диагностика и клинко-рентгенологическая характеристика туберкулеза органов дыхания у подростков. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; (1): 10–14. Доступно на: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/324/325> / Pavlova M.V., Starshinova A.A., Sapozhnikova N.V. et al. [Diagnosis and clinical and X-ray characteristics of pulmonary tuberculosis in adolescents]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2015; (1): 10–14. Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/324/325> (in Russian).
39. Starshinova A., Dovgalyuk I., Malkova A. et al. Recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) in tuberculosis diagnostic in Russia (meta-analysis). *Int. J. Mycobacteriol.* 2020; 9 (4): 335–346. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_131_20.
40. Старшинова А.А., Ананьев С.М., Овчинникова Ю.Э. и др. Результаты применения иммунологических тестов нового поколения у детей в условиях массовой вакцинации против туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95 (5): 46–52. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-46-52 / Starshinova A.A., Ananyev S.M., Ovchinnikova Yu.E. et al. [Results of immunological testing of new generation in children under massive vaccination against tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (5): 46–52. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-46-52 (in Russian).
41. Русских О.Е., Сысоев П.Г., Романова А.И. и др. Современные иммунологические кожные тесты в ранней диагностике туберкулеза. *Теория и практика современной науки*. 2018; (6 (36)): 814–817. Доступно на: <https://sciup.org/sovremennye-immunologicheskie-kozhnye-testy-v-rannej-diagnostike-tuberkuleza-140273639?ysclid=lyjdccewtr13010347> / Russkikh O.E., Sysoev P.G., Romanova A.I. et al. [Modern immunological skin tests in the early diagnosis of tuberculosis]. *Teoriya i praktika sovremennoy nauki*. 2018; (6 (36)): 814–817. Available at: <https://sciup.org/sovremennye-immunologicheskie-kozhnye-testy-v-rannej-diagnostike-tuberkuleza-140273639?ysclid=lyjdccewtr13010347> (in Russian).
42. Старшинова А.А., Ананьев С.М., Овчинникова Ю.Э. и др. Результаты применения иммунологических тестов нового поколения у детей в условиях массовой вакцинации против туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95 (5): 46–52. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-46-52 / Starshinova A.A., Ananyev S.M., Ovchinnikova Yu.E. et al. [Results of immunologi-
- cal testing of new generation in children under massive vaccination against tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (5): 46–52. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-46-52 (in Russian).
43. Кривошеева Ж.И., Бабченко И.В., Морозкина Н.С. и др. Основные итоги применения в детской фтизиатрической практике аллергена туберкулезного рекомбинантного – Диаскинтест. В кн.: ВИЧ-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, клинические и социальные аспекты: материалы международной научно-практической конференции. Гродно: Гродненский государственный медицинский университет; 2015: 292. / Krivosheeva Zh.I., Babchenko I.V., Morozkina N.S. et al. [The main results of the use of tuberculosis recombinant allergen – Diaskintest in pediatric phthisiological practice]. In: [HIV-associated tuberculosis: epidemiological, clinical and social aspects: materials of the international scientific and practical conference]. Grodno: Grodno State Medical University; 2015: 292. (in Russian).
44. Старшинова А.А., Довгальчук И.Ф., Корнева Н.В. и др. Современные возможности в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; (11): 23–29. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-11-19-26. / Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F., Korneva N.V. et al. [Current possibilities in the diagnosis of intrathoracic lymph node tuberculosis in children]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; (11): 23–29. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-11-19-26 (in Russian).
45. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. М.: Здоровье человека; 2015. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25570132> / Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. et al. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in children]. Moscow: Zdorov'e cheloveka; 2014. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25570132> (in Russian).
46. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» № 951 от 29.12.14. Доступно на: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840> / Ministry of Health of the Russian Federation. [Order “On approval of methodological recommendations for improving the diagnosis and treatment of tuberculosis of the respiratory system” No.951 (December 29, 2014)]. Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840> (in Russian).
47. Русских О.Е. Латентная туберкулезная инфекция: возможности диагностики и лечения у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2019; 9 (2): 99–104. DOI: 10.18565/epidem.2019.9.2.99-104. / Russkikh O.E. [Latent tuberculosis infection: the possibilities of diagnosis and treatment in HIV-infected patients]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2019; 9 (2): 99–104. DOI: 10.18565/epidem.2019.9.2.99-104 (in Russian).
48. Al-Oraimey I.O. Diagnosis of latent tuberculosis: Can we do better? *Ann. Thorac. Med.* 2009; 4 (1): 5–9. DOI: 10.4103/1817-1737.44778.
49. Слогоцкая Л.И., Литвинов В.И., Сельцовский П.П. и др. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией. *Пульмонология*. 2011; (1): 60–64. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-1-60-64 / Slogotskaya L.I., Litvinov V.I., Seltsovsky P.P. et al. [A skin test with recombinant allergen of mycobacterium tuberculosis (Diaskintest®) to detect tuberculosis in HIV patients]. *Pul'monologiya*. 2011; (1): 60–64. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-1-60-64 (in Russian).
50. Аксенова В.А., Васильева И.А., Клевно Н.И. и др. Валидность отрицательного результата кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для исключения активного туберкулеза у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2022; 101 (4): 43–49. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-43-49. / Aksenova V.A., Vasilyeva I.A., Klevno N.I. et al. [Validity of a negative skin test result with recombinant tuberculosis allergen in order to exclude the active tuberculosis in children]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2022; 101 (4): 43–49. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-43-49 (in Russian).
51. Кудлай Д.А. Научная платформа, разработка и внедрение эффективной иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации. *Медицинский академический журнал*. 2021; 21 (1): 75–84. DOI: 10.17816/MAJ59248. / Kudlay D.A. [Scientific platform, development and implementation of effective

immunodiagnosis of tuberculosis infection in the Russian Federation]. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal*. 2021; 21 (1): 75–84. DOI: 10.17816/MAJ59248 (in Russian).

52. Vasilyeva I.A., Aksanova V.A., Kazakov A.V. et al. Evaluation of the specificity of an intradermal test with recombinant tuberculosis allergen in Bacillus Calmette–Guérin–vaccinated healthy volun-

teers. *Front. Med. (Lausanne)*. 2023; 10: 1042461. DOI: 10.3389/fmed.2023.1042461.

Поступила: 03.06.23

Принята к печати: 13.07.23

Received: June 03, 2023

Accepted for publication: July 13, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Русских Олег Евгеньевич — д. м. н., заведующий кафедрой фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (912) 872-71-06; e-mail: oleg22@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7163-640X>)

Oleg E. Russkikh, Doctor of Medicine, Head of the Department of Phthisiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Izhevsk State Medical Academy”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (912) 872-71-06; e-mail: oleg22@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7163-640X>)

Савинцева Елена Валерьевна — ассистент кафедры фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (950) 167-38-77; e-mail: dzuseov@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8815-1150>)

Elena V. Savintseva, Assistant, Department of Phthisiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Izhevsk State Medical Academy”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (950) 167-38-77; e-mail: dzuseov@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8815-1150>)

Кудлай Дмитрий Анатольевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; профессор кафедры фармакологии Института фармации Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 749-79-10; e-mail: D624254@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>)

Dmitry A. Kudlay, Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor, Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University); tel.: (499) 749-79-10; e-mail: D624254@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>)

Докторова Наталья Петровна — к. м. н., научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (910) 439-93-01; e-mail: drndok@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8890-8958>)

Natalia P. Doktorova, Candidate of Medicine, Researcher, Scientific Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Combined Infections, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (910) 439-93-01; e-mail: drndok@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8890-8958>)

Сысоев Павел Геннадьевич — к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (904) 316-28-12; e-mail: docspg@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-4550>)

Pavel G. Sysoev, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Phthisiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Izhevsk state medical academy”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (904) 316-28-12; e-mail: docspg@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-4550>)

Участие авторов

Русских О.Е., Савинцева Е.В., Кудлай Д.А., Докторова Н.П., Сысоев П.Г. — разработка концепции статьи, концепции и дизайна исследования, написание текста, обзор литературы, анализ материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, сбор и обработка материала

Савинцева Е.В. — перевод на английский язык

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

Authors Contribution

Russkikh O.E., Savintseva E.V., Kudlay D.A., Doktorova N.P., Sysoev P.G. — concept of the article, study concept and design, text development, collection and processing of material, literature review, material analysis, approval of the final version of the article

Savintseva E.V. — translation into English

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 accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Бронхиальная астма, резистентная к фармакотерапии: почему нет ответа на лечение?

Т.О.Амирова¹ ✉, М.П.Фабрика², Д.Г.Солдатов³, И.В.Кунеевская⁴, А.А.Камелева⁴

¹ Клиника "Laboratoires Reunis, Dr. Amirova": 119296, Россия, Москва, Ленинский просп., 62 / 1

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени М.Е.Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы»: 121374, Москва, Можайское шоссе, 14

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

Резюме

Несмотря на очевидный и простой диагноз, всегда встречаются пациенты, не отвечающие на стандартную терапию. Почему возникает фармакорезистентность? Ответ на этот вопрос неоднозначен, при этом в каждом клиническом случае требуется его внимательное изучение. Представлено клиническое наблюдение за пациенткой с бронхиальной астмой (БА) без вредных привычек и профессиональных вредностей, получавшей адекватную лекарственную терапию. Тем не менее состояние ее ухудшалось от приступа к приступу. При исследовании полного экзоста методом массового параллельного секвенирования (*next generation sequencing* — NGS) определен спектр патогенных мутаций, каждая из которых вносит свой вклад в патологический процесс и фармакорезистентность. Причиной развития заболевания и поддержки патологического процесса, обусловившего развитие БА, стала атопия, обусловленная дисфункцией гена филлагрина (*FLG*). Также выяснилось, что организм пациентки не способен обезвреживать бактериальный флагеллин, воспалительный ответ на него снижен вследствие дефицита *Toll*-подобного рецептора-5 (TLR5) — одного из механизмов развития аллергической БА. Кроме того, у пациентки выявлено снижение кросс-презентации антигенов дендритными клетками, т. е. снижение иммунного ответа в отсутствие инфекции вследствие полной потери функции гена *UNC93B1*. **Заключение.** Таким образом, атопическая реакция на фоне сниженного адаптивного иммунитета привела к развитию тяжелой IgE-ассоциированной аллергии и торпидному течению БА. Этот вывод позволил определить мишень для терапевтического воздействия, которой явилась атопическая сенсибилизация как основное ядро запуска патологических процессов. Для этой цели использовалось моноклональное антитело — омализумаб, обладающее способностью связывать и снижать количество IgE. Благодаря таргетной терапии БА симптоматика была прервана, что позволило добиться полной ремиссии заболевания.

Ключевые слова: фармакорезистентная бронхиальная астма, исследование полного экзоста, омализумаб.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована при поддержке компании АО «Генериум».

Этическая экспертиза. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. У пациентки получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

© Амирова Т.О. и соавт., 2023

Для цитирования: Амирова Т.О., Фабрика М.П., Солдатов Д.Г., Кунеевская И.В., Камелева А.А. Бронхиальная астма, резистентная к фармакотерапии: почему нет ответа на лечение? *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 568–574. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-568-574

Bronchial asthma resistant to pharmacotherapy: why there is no response to the treatment?

Tatyana O. Amirova¹ ✉, Marina P. Fabrika², Dmitry G. Soldatov³, Irina V. Kuneevskaya⁴, Anastasiya A. Kameleva⁴

¹ Clinic "Laboratoires Reunis, Dr. Amirova": Leninskiy prosp. 62/1, 119296, Moscow, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City "City Clinical Hospital named after M.E.Zhadkevich of Moscow Department of Health": Mozhayskoye shosse 14, Moscow, 121374, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

⁴ State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow "City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health": ul. Odinnadstaya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

Abstract

Despite the obvious and simple diagnosis, in practice we meet patients who do not respond to standard therapy. Why does drug resistance occur? The answer to this question is not unambiguous and requires careful investigation in each clinical case. Here we present a clinical case of a patient with bronchial asthma, who had no bad habits and occupational hazards and received adequate drug therapy. However, her condition worsened from attack to attack. Whole exome sequencing by NGS allowed us to determine the spectrum of pathogenic mutations which contribute to the pathological process and drug resistance. Atopy due to dysfunction of filaggrin gene (*FLG*) triggered the disease and supported the pathological

process that led to bronchial asthma. Furthermore, the patient's body is not able to neutralize the bacterial flagellin. The inflammatory response is reduced due to a *Toll*-like receptor 5 (TLR5) deficiency. This is one of the mechanisms underlying development of allergic bronchial asthma. In addition, the patient has reduced cross-presentation of antigens by dendritic cells, that is, a reduced immune response in the absence of infection, due to the complete loss of *UNC93B1* gene function. **Conclusion.** Thus, an atopic reaction based on reduced adaptive immunity led to severe IgE allergy and torpid course of bronchial asthma. This conclusion supports atopic sensitization as the target for therapeutic action and the main core of pathological processes. For this purpose, we used a monoclonal antibody omalizumab that is capable of binding and reducing the amount of IgE. Targeted treatment of bronchial asthma made it possible to interrupt the symptoms and achieve complete remission.

Key words: drug-resistant asthma, whole exome study, omalizumab.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. The article was published with the support of JSC Generium.

Ethical expertise. This study was carried out in accordance with Declaration of Helsinki principles. The patient signed a written informed consent to participate in the study.

© Amirova T.O. et al., 2023

For citation: Amirova T.O., Fabrika M.P., Soldatov D.G., Kuneevskaya I.V., Kameleva A.A. Bronchial asthma resistant to pharmacotherapy: why there is no response to the treatment? *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 568–574 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-568-574

В терапевтической практике нередко приходится сталкиваться с ситуациями полиморбидной патологии, когда пациент не отвечает на стандартное лечение. Современные возможности молекулярно-генетического скрининга методом массового полноэкзомного параллельного секвенирования (*next generation sequencing* — NGS) позволяют осуществить глубокий подход к пониманию патологических процессов и в каждом конкретном клиническом случае расширяют способность предсказывать, какие виды лечения эффективны, а какие — нет.

При нормальном фенотипе человека для генерации функционального белка требуется наличие 2 копий гена «дикого» типа. Когда 1 копия гена удалена или содержит мутацию с потерей функции, дозировки нормального продукта, генерируемого одним геном «дикого» типа, для полной функции недостаточно. Это состояние гаплонедостаточности. Патологические состояния, возникающие в результате гаплонедостаточности, обычно вызываются мутациями в генах, кодирующих белки, необходимые в больших количествах, или в генах, кодирующих регуляторные молекулы, концентрации которых точно титруются в организме.

Изменения структуры и функции белков могут являться причиной заболевания или обуславливать особенности его течения, при которых в случае выбора терапевтической стратегии требуется нестандартный подход.

Приводится описание клинического наблюдения за пациенткой с бронхиальной астмой (БА), не отвечающей на стандартную терапию. При проведении полноэкзомного секвенирования (NGS) с анализом нарушенных метаболических путей определен молекулярный «портрет» патологического процесса, что позволило успешно справиться с выбором эффективных терапевтических мероприятий.

Клиническое наблюдение

Пациентка 1960 года рождения. Клинический диагноз — неконтролируемая БА, atopическая, аспириновая форма. Рецидивирующие бактериальные, грибковые и вирусные инфекции дыхательных путей: гнойно-обструктивный бронхит. Хронический риносинусит. Множественные ангиоотеки. Тяжелый вульгарный псориаз, псориатическая

артропатия. *Herpes zoster*. Хронический гепатит, преходящая портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода I степени. Артериальная гипертензия с повышением артериального давления (АД) до 220 / 150 мм рт. ст. Метаболический синдром (увеличение массы тела, нарушение обмена липидов). Вторичная надпочечниковая недостаточность.

Жалобы на неконтролируемые приступы удушья, одышку; кашель с отделением желто-зеленой мокроты в виде слепков и нитей; затруднение носового дыхания, насморк со слизисто-гнойным отделяемым; генерализованный зуд и жжение кожи; общая слабость; боли в коленных и тазобедренных суставах; подъемы АД до 220 / 150 мм рт. ст. на фоне приема сандиммуна и иммуновенина.

Анамнез заболевания:

- в середине 1990-х гг. после перенесенного сильного эмоционального стресса впервые возникла сухость кожи;
- с 2000 г. — частые гаймориты, бронхиты, при которых требовались массивная антибактериальная терапия, системные глюкокортикостероиды и β_2 -агонисты. Через 2 года состоялась клинически выраженная БА. Выявлена аллергия к бытовым и грибковым аллергенам, пенициллину, кондитерским изделиям. Назначена терапия симбиортом 4,5 / 160 мкг по 2 ингаляции 2 раза в сутки — без стабильного клинического эффекта. Обострения БА сопровождаются множественными ангиоотеками губ, лица, стоп, гортани;
- с 2003 г. присоединился псориаз, осложнившийся псориатической артропатией.

Получает стандартную антипсориатическую терапию, однако каждое следующее обострение протекает все тяжелее.

Предпринята попытка терапии инфликсимабом (ингибитор фактора некроза опухоли- α) — без эффекта. Состояние медленно ухудшается. В 2013 г. терапия сандиммуном 900 мг в сутки в течение 2 мес. осложнилась побочными эффектами — подъемом АД до 220 / 150 мм рт. ст., потерей сознания. Терапию пришлось отменить. В 2013–2015 гг. удалось добиться положительного эффекта по псориазу лечением метотрексатом 15 мг. Однако на фоне приема метотрексата участились обострения БА, синусита, системного кандидоза, *Herpes zoster*. Проводилось лечение изопринозином, зовираксом, фамвиром, орунгалом, флуконазолом. В это же время выявлен гепатоз с признаками преходящей портальной гипертензии, отмечен положительный эффект на лечение гепатопротекторами. Однако одновременно течение псориаза ухудшилось. Терапия иммуномодуляторами, препаратами интерферона — без эффекта. Отмечено нарастание частоты приступов БА. Больная госпитализирована по поводу обострения БА до 2–3 раз в год с временным улучшением.

Анамнез жизни: не курит, никогда не курила. Замужем, имеет сына. Дома 2 собаки. Профессиональных вредностей не отмечено.

Семейный анамнез отягощен — мать страдает БА и бронхоэктазией.

Лекарственная аллергия на пенициллины и цефалоспорины, которая проявляется ангиоотечком лица, гортани.

Клинический анализ крови при поступлении в клинику:

- эозинофилия — от 40 (2007) до 26 % (2018);
- иммуноглобулин (Ig) E — 160–250 МЕ / мл;
- высокий уровень IgG к герпетическим вирусам;
- эозинофильный катионный белок — 160 нг / мл (норма < 24);
- С-реактивный белок — 5,5–22,0 мг / л;
- галактоманнан — 0,49 (норма);
- уровень Ig A, -G, -M, циркулирующих иммунных комплексов — норма;
- IgG к паразитам — отрицательные;

Анализ кала на наличие паразитов — отрицательный. Ингибиторы C3- и C4-комплемента — отрицательные. Аутоантитела к компонентам цитоплазмы нейтрофилов — отрицательные.

Мокрота:

- эозинофилы — ≥ 50 в поле зрения;
- спирали Куршмана.

Посев мокроты:

- аспергиллы, кандиды и зеленящий стрептококк.

Спирометрия:

- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 75 %_{долж.};
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — 50 %;
- ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 72 %;
- коэффициент бронходилатации — 16 %;
- остаточный объем легких — 202 %;
- функциональная остаточная емкость легких — 165 %.

Диффузионная способность легких:

- 92 % (норма).

По данным компьютерной томографии (КТ) легких выявлен локальный пневмофиброз S4, 10; очаговых и инфильтративных теней нет; по результатам КТ пазух носа — тотальный полипоз пазух носа.

Ультразвуковое исследование сердца:

- фракция выброса — 60 %;
- систолическое давление в легочной артерии — 21 мм рт. ст.

При обращении в клинику проведено лечение обострения БА. Назначена базисная терапия — высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов; β_2 -агонисты; монтелукаст 10 мг в сутки; плазмаферез; инфликсимаб; цитостатические препараты, иммуномодуляторы, препараты интерферона; антибактериальная терапия, противовирусные и противогрибковые препараты; иммуноглобулин (Ig) G в высоких дозах.

В дальнейшем установлено отсутствие ответа на терапию и ухудшение состояния.

С целью определения молекулярного «портрета» полиморбидной патологии и наиболее оптимальной терапевтической мишени принято решение о проведении NGS всех кодирующих областей экзона.

Геномный анализ

Картирование прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19) проводилось при

помощи алгоритма BWA-MEM, качество исходных данных, выравнивания, обогащения и покрытия целевых регионов проверялось с помощью FastQC, BAMQC и NGSrich.

Дедупликация, рекалибровка и поиск нуклеотидных вариаций выполнялись с помощью GATK4+Strelka2, полученный VCF-файл обрабатывался с помощью программы SnpSift (глубина прочтения > 10) и аннотировался с помощью SnpEff (анализ всех транскриптов), ANNOVAR (анализ частот аллелей в ExAC, 1000G и ESP6500, алгоритмы проверки функциональной значимости SIFT, PolyPhen2, MutationTaster, FATMM, CADD, DANN, M-CAP, REVEL), баз данных dbSNP, ClinVar, HGMD Professional 2019.4, BRCA Exchange.

По результатам исследования полного экзона выявлен пул патогенных мутаций, связанных с фенотипом пациентки (см. таблицу).

По результатам анализа возможного вклада каждой патогенной мутации в развитие патологического процесса сделан вывод о том, что атопия, обусловленная мутацией в гене **филагтрина (FLG)**, стала триггером развития заболевания и поддерживала «атопический марш» к развитию БА.

Комплекс симптомов, наблюдаемых у пациентки, определяется дисфункциональным состоянием гена *FLG*, кодирующем филлагтрин. Одна из копий этого гена содержит патогенную (по определению *ClinVar*) мутацию с.7339C>T (p.Arg2447Ter) (R2447X), приводящую к появлению преждевременного стоп-кодона и формированию слишком короткого нефункционального белка. Данная мутация соответствует геному региону высокого покрытия (фрагменты, соответствующие аллелю «дикого» типа ($n = 257$); фрагменты, соответствующие мутантному аллелю ($T = 171$)).

Филлагтрин — один из ключевых белков эпидермиса. Потеря функции гена *FLG* связана с дезорганизацией нитей кератина, нарушением синтеза ламеллярных телец и архитектоники пластинчатого биослоя (рис. 1).

Филлагтрин в норме способствует образованию белково-липидного конверта ороговевающих клеток. Он заменяет плазматическую мембрану при дифференциации кератиноцитов. Образуется барьер, предотвращающий потерю воды и минимизирующий проникновение аллергенов и микроорганизмов. Продукты распада филлагтрина способствуют гидратации эпидермиса, тем самым повышая барьерную функцию кожи, вносят вклад в формирование определенной кислотности кожи.

Мутации гена *FLG* — важный генетический фактор риска развития атопического дерматита (АтД). «Атопический марш» — тенденция к развитию пищевой аллергии, БА и аллергического ринита у больных АтД. Мутации гена *FLG* являются фактором риска для каждого шага в пролонгированном процессе — формирования устойчивого АтД, аллергической сенсибилизации, развития БА (тип, связанный с АтД). Мутации гена *FLG* — основной фактор риска развития АтД у пациентов с БА. Обнаруженная у больной мутация p.R501X — одна из наиболее часто встречаю-

Таблица
Патогенные мутации, связанные с фенотипом

Table
Pathogenic mutations associated with the patient's phenotype

Ген	Мутация	Белок	Последствия
<i>FLG</i>	Гетерозиготная мутация с.7339C>T (p.Arg2447Ter)	Короткий нефункциональный белок филаггрин	Атопия
<i>IGSF3</i>	Гетерозиготная мутация rs139013364	Короткий нефункциональный Ig-подобный мембранный белок, содержащий несколько Ig-подобных доменов V-типа	Тяжелая БА
<i>TLR5</i>	Гетерозиготная мутация R392X, rs5744168)	Очень короткий нефункциональный белок Toll-подобный рецептор-5	Тяжелая БА
<i>UNC93B1</i>	Гомозиготная мутация	Полное отсутствие белка unc-93 homolog B1	Снижение адаптивного ответа на бактериальные инфекции Аллергия
<i>HYDIN</i>	Гетерозиготные мутации	Потеря функций белков ресничек и жгутиков дыхательных путей	Цилиарные дискинезии
<i>DNAH11</i>			
<i>CCDC40</i>			
<i>CARD14</i>	Гетерозиготная мутация (rs11658460)	Активация кератиноцитов и увеличение активности протеина NF-κB	Псориаз

щихся. В европейской популяции у носителей этой мутации шанс заболеть АтД практически в 5 раз выше по сравнению с контролем. По данным исследований продемонстрирована статистически значимая ассоциация мутаций гена *FLG* с БА, но при этом БА сочеталась с АтД [1].

Мутации гена *FLG* играют роль в переходе в хроническое течение заболевания и IgE-сенситизации у пациентов с АтД.

Важно подчеркнуть, что около 40 % носителей мутации гена *FLG* вообще не страдают АтД или БА. Среди здоровых лиц северной Европы частота носительства мутаций достигает 12 % [2].

Присутствие мутаций гена *FLG* недостаточно для реализации АтД и / или Th2-адаптивного иммунного

ответа. Также важны условия, в которых находится кожа. «Кислотная мантия» рогового слоя обладает противомикробным эффектом. При выполнении простых рекомендаций состояние пациентки еще в начале развития заболевания могло бы улучшиться: для предотвращения atopических реакций и запуска астматического каскада пациентке следовало находиться в условиях увлажненного воздуха и обрабатывать кожу кислотной косметикой и увлажнителями, но не щелочной [3] (рис. 2).

Кроме того, для реализации фенотипа атопии необходимы и другие генетические дефекты, которые были обнаружены.

Выявлена патогенная мутация (R392X, rs5744168), het в гене *TLR5* (Toll-подобный рецептор-5), приводящая

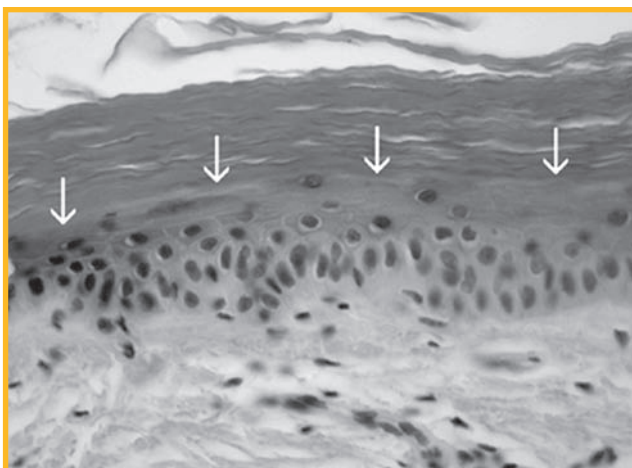


Рис. 1. Гистологическая картина с компактным гиперкератозом и отсутствием зернистого слоя (стрелки). Парафиновый срез, окрашенный гематоксилином и эозином; × 400

Figure 1. Histology with compact hyperkeratosis and absence of a granular layer (arrows). Hematoxylin- and eosin-stained paraffin section; × 400



Рис. 2. Нефункциональный филаггрин. «Кислотная мантия» рогового слоя обладает противомикробным эффектом

Figure 2. Non-functional filaggrin. The “acid mantle” of the stratum corneum has an antimicrobial effect

к появлению преждевременного стоп-кодона и формированию слишком короткого нефункционального белка.

Toll-подобный рецептор-5 (TLR5) — это мембранный белок. Как и другие *Toll*-подобные рецепторы, он обеспечивает функционирование врожденного иммунитета. TLR5 распознает патоген-связанные молекулярные структуры. Лигандом для TLR5 является флагеллин — бактериальный белок — главный компонент жгутиков, сходный у многих видов бактерий.

У представленной пациентки функционирует только 1 копия гена *TLR5*. Это часто встречающаяся мутация, однако в данном организме она играет специфическую роль. С одной стороны, рецептор *TLR5* связывает находящийся в домашней пыли бактериальный белок флагеллин, способный запускать механизм аллергической БА. С другой стороны, воспалительный ответ на бактериальный флагеллин снижен, что означает снижение способности к быстрому адаптивному ответу на бактериальные инфекции. При тяжелом течении БА еще больше снижается экспрессия единственной копии гена *TLR5* в легких, что вызывает значительную предрасположенность к легочным инфекциям и их торпидному течению [4].

Выявлена **патогенная мутация (rs139013364), het в гене *IGSF3*** (Ig-суперсемейство, член 3) приводящая к появлению преждевременного стоп-кодона и формированию слишком короткого нефункционального белка. Белок, кодируемый этим геном, представляет собой Ig-подобный мембранный белок, содержащий несколько Ig-подобных доменов V-типа.

У больной функционирует только 1 копия гена *IGSF3*. В исследованиях, выполненных методом GWAS, этот ген показал себя как 2-й по значимости в связи с тяжелой БА у детей в европейских популяциях (*rs17036023*, *IGSF3*, *p*-value = $2,04 \times 10^{-7}$).

У пациентки снижена кросс-презентация антигенов дендритными клетками, т. е. снижен иммунный ответ при отсутствии инфекции вследствие **патогенной гомозиготной мутации в гене *UNC93B1*** (мутация 3d) с полной потерей его функции [5]. *UNC93B1* (*protein unc-93 homolog B1*) — белок, играющий важную роль во врожденном и адаптивном иммунитете. Он регулирует передачу сигналов, чувствительных к нуклеотидному сигналу *Toll*-подобного рецептора.

При «кросс-презентации» дендритные клетки активируют адаптивный иммунитет, захватывая аллогенные или собственные клеточно-ассоциированные антигены, а также частично или полностью процессированные чужеродные антигены эффекторами, которые не смогли выполнить свои функции. Предположительно, данные антигены поступают в форме апоптотических клеток или некротического клеточного дебриса [5].

Выявлены гетерозиготные мутации потери функции в генах *HYDIN*, *DNAH11*, *CCDC40*. Все эти гены кодируют белки — компоненты цилий (ресничек или жгутиков), которые представляют собой эволюционно консервативные органеллы, расположенные на апикальной поверхности эукариотических клеток. Все найденные мутации в гомозиготном состоянии опре-

деляют цилиарные дискинезии, сопровождающиеся упорными ринитами. Каждая из этих гетерозиготных мутаций по отдельности «погоды не делает», но в сумме они могут замедлить излечение ринитов и других цилиарных патологий при наличии постоянной или периодической провокации.

Больная является носителем гетерозиготной мутации сдвига рамки считывания в гене *CARD14* (*rs11658460*) — белок 14, содержащий домен рекрутирования каспазы. Гетерозиготные мутации этого гена активируют кластеры генов в кератиноцитах, вызывающих псориаз. Мутации *CARD14* увеличивают активность протеина NF- κ B, запуская воспалительные циклы псориаза.

Псориаз оказывает влияние на жизненный цикл клеток, вызывая их быстрое созревание в течение всего нескольких дней, что приводит к образованию толстых шелушащихся бляшек. У пациентов с мутацией *CARD14* генная активность увеличена в верхних слоях кожи, чем объясняется шелушение, характеризующее псориаз.

Мутации гена *CARD14* встречаются как при бляшечном псориазе, так и при пустулярной форме псориаза и псориатическом дегенеративном артрите. Мутации *CARD14* самой по себе достаточно для возникновения псориаза. Заболевание возникает при наличии любой инфекции в качестве триггера.

Атопическая реакция на фоне сниженного адаптивного иммунитета привела к развитию тяжелой IgE-аллергии. При массивной антибактериальной терапии погибла нормальная микрофлора, развилась резистентность и усугубился иммунодефицит. Наличие генов-кандидатов атопии и иммунодефицита привело к фенотипической реализации псориаза и БА (рис. 3).

В связи с этим принято решение воздействовать на атопическую сенсibilизацию как основное ядро запуска патологических процессов. Для этой цели



Рис. 3. Взаимосвязь патологических процессов в организме больной

Figure 3. Interconnection of pathological processes in the patient's body

выбран препарат омализумаб. В настоящий момент на территории Российской Федерации зарегистрированы два препарата омализумаба: Ксолар® («Новартис Фарма», Швейцария) и Генолар® (АО «Генериум», Россия).

Омализумаб представляет собой IgG1- κ -антитело, содержащее человеческую структурную основу с определяющими комплементарность участками мышиного антитела, связывающими IgE. Омализумаб связывается с IgE и предотвращает его взаимодействие с высокоаффинным Fc ϵ RI-рецептором. Таким образом, происходит снижение количества свободного IgE, который является пусковым фактором для каскада аллергических реакций. При применении препарата у пациентов с atopической БА отмечается заметное уменьшение количества Fc ϵ RI-рецепторов на поверхности базофилов.

Пациентка получила 5 инъекций по 300 мг 1 раз в месяц. Улучшение клинического состояния отмечено уже после 1-й инъекции. По окончании курса лечения симптомы БА прекратились. Псориаз вошел в стадию ремиссии. Пациентка вернулась к труду.

Обсуждение

Казуативных мутаций БА у пациентки не выявлено. Однако при сочетании нескольких патогенных мутаций, определяющих дефектность ряда ключевых белков, запустился каскад иммунопатологических и воспалительных реакций, которые обусловили торпидное течение БА и псориаза.

Возможность «реконструкции» причинно-следственных связей развития патологического процесса обусловлена использованием NGS. В ситуации полиморбидной патологии, когда традиционные диагностические и лечебные подходы не дают необходимого результата, использование NGS позволило идентифицировать мутации, вызывающие заболевания, прогнозировать молекулярный «портрет» текущего патологического процесса и определить мишень терапевтического воздействия.

Заключение

На сегодняшний момент поиск генов-кандидатов, ответственных за развитие заболеваний, часто осуществляется с использованием стандартных методов генотипирования. Однако из-за отрицательного отбора полиморфизмы, вызывающие тяжелые заболевания, в т. ч. редкие, встречаются с малой аллельной частотой

и могут оставаться неидентифицированными. Кроме того, при стандартном подходе не выявляются мутации в генах-модификаторах, способных значительно изменять фенотипическое проявление заболевания.

NGS по сравнению с моногенным анализом дает возможность идентифицировать мутации в генах, не подвергшихся тестированию ранее ввиду нетипичного клинического проявления. Информация, получаемая из анализа полного экзона, должна стать частью рутинной клинической оценки пациентов с подозрениями на генетические заболевания с неясным диагнозом.

Литература

1. Sandilands A., Terron-Kwiatkowski A., Hull P.R. et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat. Genet.* 2007; 39 (5): 650–654. DOI: 10.1038/ng2020.
2. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat. Genet.* 2006; 38 (4): 441–446. DOI: 10.1038/ng1767.
3. Lee H.J., Lee N.R., Kim B.K. et al. Acidification of stratum corneum prevents the progression from atopic dermatitis to respiratory allergy. *Exp. Dermatol.* 2017; 26 (1): 66–72. DOI: 10.1111/exd.13144.
4. Montal M. Reconstitution of channel proteins from excitable cells in planar lipid bilayer membranes. *Rev. J. Membr. Biol.* 1987; 98 (2): 101–115. DOI: 10.1007/BF01872123.
5. Maschalidi S., Nunes-Hasler P., Nascimento C.R. et al. UNC93B1 interacts with the calcium sensor STIM1 for efficient antigen cross-presentation in dendritic cells. *Nat. Commun.* 2017; 8 (1): 1640. DOI: 10.1038/s41467-017-01601-5.

Поступила: 23.01.23

Принята к печати: 20.04.23

References

1. Sandilands A., Terron-Kwiatkowski A., Hull P.R. et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat. Genet.* 2007; 39 (5): 650–654. DOI: 10.1038/ng2020.
2. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat. Genet.* 2006; 38 (4): 441–446. DOI: 10.1038/ng1767.
3. Lee H.J., Lee N.R., Kim B.K. et al. Acidification of stratum corneum prevents the progression from atopic dermatitis to respiratory allergy. *Exp. Dermatol.* 2017; 26 (1): 66–72. DOI: 10.1111/exd.13144.
4. Montal M. Reconstitution of channel proteins from excitable cells in planar lipid bilayer membranes. *Rev. J. Membr. Biol.* 1987; 98 (2): 101–115. DOI: 10.1007/BF01872123.
5. Maschalidi S., Nunes-Hasler P., Nascimento C.R. et al. UNC93B1 interacts with the calcium sensor STIM1 for efficient antigen cross-presentation in dendritic cells. *Nat. Commun.* 2017; 8 (1): 1640. DOI: 10.1038/s41467-017-01601-5.

Received: January 23, 2023

Accepted for publication: April 20, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Амирова Татьяна Олеговна — врач персонализированной медицины, генетик Клиники «Laboratoires Reunis, Dr. Amirova», член исследовательской группы по изучению системных биологических моделей полигенных заболеваний, аффилированной со Школой системной биологии, Университет Джорджа Мейсона (Фэрфакс, США), руководитель Школы прецизионной метаболомной медицины, Институт PreventAge, член Коалиции персонализированной медицины, преподаватель UniCapital Corp.; тел.: (495) 347-09-39; e-mail: dr.amirova2000@gmail.com

Tatyana O. Amirova, Doctor of personalized medicine, geneticist at Laboratoires Reunis, Member of polygenic diseases biological modelling research group, affiliated with School of Systems Biology, George Mason University (Fairfax, USA), Head of Precision Metabolomic Medicine School, PreventAge Institute; Member of Personalized Medicine Coalition, Faculty member of UCPC; tel.: (495) 347-09-39; e-mail: dr.amirova2000@gmail.com

Фабрика Марина Петровна — к. м. н., врач аллерголог-иммунолог, врач-консультант Государственного бюджетного учреждения здраво-

охранения города Москвы «Городская клиническая больница имени М.Е.Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (926) 525-17-74; e-mail: fabrikaMP@mail.ru

Marina P. Fabrika, Candidate of Medicine, Allergist-Immunologist, Consultant Doctor, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “City Clinical Hospital named after M.E.Zhadkevich of Moscow Department of Health”; tel.: (926) 525-17-74; e-mail: fabrikaMP@mail.ru

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 (SPIN-код: 6676-9683; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Dmitry G. Soldatov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (SPIN-code: 6676-9683; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Кунеевская Ирина Валентиновна — врач-аллерголог отделения аллергологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 965-21-05; e-mail: alira73@mail.ru

Irina V. Kuneevskaya, Allergist, Department of Allergology, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”; tel.: (495) 965-21-05; e-mail: alira73@mail.ru

Камелева Анастасия Андреевна — к. м. н., врач аллерголог-иммунолог консультативно-диагностического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 465-58-92; e-mail: Yurenkova84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5895-2982>)

Anastasiya A. Kameleva, Candidate of Medicine, Allergist-Immunologist, Consultative and Diagnostic Department, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”; tel.: (495) 465-58-92; e-mail: Yurenkova84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5895-2982>)

Участие авторов

Амирова Т.О. — генетический анализ, написание текста (40 %)

Фабрика М.П. — лечение, обработка клинических данных (20 %)

Солдатов Д.Г. — обсуждение текста рукописи и редактирование (20 %)

Кунеевская И.В. — участие в сборе клинических и лабораторных данных (10 %)

Камелева А.А. — участие в сборе клинических и лабораторных данных (10 %)

Все авторы внесли существенный вклад при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Amirova T.O. — genetic analysis, writing text of the manuscript (40%)

Fabrika M.P. — treatment, processing of the clinical data (20%)

Soldatov D.G. — editing and discussion of the manuscript text (20%)

Kuneevskaya I.V. — collection of clinical and laboratory material (10%)

Kameleva A.A. — collection of clinical and laboratory material (10%)

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

Врожденный центральный гиповентиляционный синдром (синдром Ундины)

Ю.Л. Мизерницкий

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

Резюме

Врачам-педиатрам, неонатологам нередко приходится сталкиваться с разнообразными причинами нарушения дыхания. Большинство алгоритмов диагностики и лечения таких состояний достаточно разработаны. Тем не менее диагностика некоторых редких причин дыхательных нарушений до сих пор проблематична. **Целью** работы явился обзор современных данных литературы об очень редком аутосомно-доминантном заболевании — врожденном центральном гиповентиляционном синдроме (синдром Ундины), который проявляется отсутствием самостоятельного дыхания вследствие врожденного генетического дефекта — экспансии полиаланинового тракта в гене *RHOX2B* хромосомы 4p12. **Заключение.** Обсуждаются вопросы патогенеза, диагностики, клинические варианты, лечение и прогноз этого заболевания.

Ключевые слова: дети, врожденный центральный гиповентиляционный синдром, хроническая трахеостома, искусственная вентиляция легких, орфанные заболевания.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Этическая экспертиза. При описании клинического наблюдения использованы данные пациента в соответствии с подписанным добровольным информированным согласием.

Финансирование. Спонсорская и финансовая поддержка исследования отсутствовала.

© Мизерницкий Ю.Л., 2023

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л. Врожденный центральный гиповентиляционный синдром (синдром Ундины). *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 575–579. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-575-579

Congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse)

Yuri L. Mizernitskiy

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

Abstract

Pediatricians and neonatologists often deal with a variety of causes of respiratory failure. Most algorithms for the diagnosis and treatment of such conditions are well developed. However, the diagnosis of some rare causes of respiratory disorders is still challenging. **The aim** of this review is to present current literature data on a very rare autosomal dominant disorder — congenital central hypoventilation syndrome (*Ondine's curse*). This syndrome is manifested by the absence of spontaneous breathing due to a congenital genetic defect, namely the expansion of the polyalanine tract in the *RHOX2B* gene on chromosome 4p12. **Conclusion.** Issues of pathogenesis, diagnosis, clinical variants, treatment, and prognosis of this disease are discussed.

Key words: children, congenital central hypoventilation syndrome, chronic tracheostomy, mechanical ventilation, orphan diseases.

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

Ethical expertise. The patient's data were used in the presented clinical case in accordance with the signed voluntary informed consent.

Financing. This study was not sponsored.

© Mizernitskiy Y.L., 2023

For citation: Mizernitskiy Y.L. Congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 575–579 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-575-579

Врачам-педиатрам, неонатологам нередко приходится сталкиваться с разнообразными причинами нарушения дыхания. Большинство алгоритмов диагностики и лечения таких состояний достаточно разработаны. Тем не менее диагностика некоторых редких причин дыхательных нарушений до сих пор составляет проблему. Одной из редчайших причин респираторных нарушений является идиопатический врожденный центральный гиповентиляционный синдром (*congenital central hypoventilation syndrome* — CCHS).

Целью работы явился обзор современных данных литературы об очень редком аутосомно-доминантном заболевании — врожденном центральном гиповентиляционном синдроме (синдром Ундины), который проявляется отсутствием самостоятельного дыхания вследствие врожденного генетического дефекта — экспансии полиаланинового тракта в гене *RHOX2B* хромосомы 4p12. Это аутосомно-доминантное заболевание (код по системе мониторинга проведения диспансеризации детей-сирот и детей, находящихся

в трудной жизненной ситуации, и прохождения несовершенными медицинскими осмотрами (ORPHA) 661; по медицинской базе данных известных заболеваний с генетическим компонентом и генов, ответственных за их развитие, «Менделевское наследование у человека» (*Online Mendelian Inheritance in Man* – OMIM) – 209880; по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – G47.3), характеризуемое нарушением автономного вегетативного контроля над дыханием в отсутствие нервно-мышечных, легочных, кардиологических заболеваний или поражения ствола мозга [1–4].

Другое известное название этой патологии – синдром Ундины – связано с преданием из немецкого фольклора, которое повествует о любви храброго рыцаря Лоуренса и приемной дочери рыбака – вечно молодой красавицы русалки Ундины. Он клятвою обещал ей, что «дыханье каждого его утреннего пробуждения будет залогом его вечной любви и верности». Поверив, Ундина согласилась выйти за него замуж, даже зная о том, что, родив ребенка, она потеряет дар бессмертия. Через год она родила сына. Когда Ундина начала стареть и терять красоту, рыцарь нашел себе молодую девушку. Убитая горем, экс-русалка прокляла Лоуренса: «Ты поклялся мне своим утренним дыханием! Так знай – пока ты бодрствуешь, оно будет при тебе, но как только ты уснешь, дыхание покинет твоё тело, и ты умрешь». Так и случилось [5]. Название «синдром проклятия русалки», или «синдром Ундины» стало неофициальным названием синдрома остановки дыхания во сне, описываемого в настоящее время как идиопатический врожденный центральный гиповентиляционный синдром – одного из трех редких генетических расстройств дыхательного контроля наряду с синдромами Ретта и Прадера–Вилли, общим признаком которых является спонтанное появление опасной для жизни гиповентиляции [6]. Поскольку ССНС может привести к летальному исходу, прежде всего во время сна, его часто путают с синдромом внезапной младенческой смерти [7].

Впервые ССНС описан R.B.Mellins (1970), а затем Y.Y.Haddad (1978) и др. [8, 9]. Нарушение автономного контроля над дыханием приводит к неадекватному вентиляционному ответу на гиперкапнию и гипоксемию.

ССНС встречается с частотой 1 на 200 000 новорожденных [1]. Ввиду сложности своевременной диагностики смертность чрезвычайно высока. В настоящее время в мире известны не более 1 000 выживших больных, а в отечественной литературе имеются лишь отдельные сообщения, в т. ч. из Клиники пульмонологии Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации [10–16].

При бодрствовании дыхание пациентов нормальное, но во сне у больных наблюдается гиповентиляция

(неглубокое дыхание с нормальной частотой). В наиболее тяжелых случаях гиповентиляция наблюдается как во сне, так и при бодрствовании. У таких детей заболевание проявляется уже с первых часов жизни цианозом и гиперкапнией. Однако наблюдались пациенты и с более поздней манифестацией гиповентиляционного синдрома. Поскольку ССНС обычно проявляется в период новорожденности и маскируется под многочисленные заболевания, при дифференциальной диагностике требуется исключение разнообразных состояний, сопровождающихся альвеолярной гиповентиляцией, в т. ч. врожденной миастенией, ряда миопатий, дисфункции диафрагмы, различных пороков развития легких и сердца и т. п.

Наиболее частой молекулярно-генетической причиной гиповентиляционного синдрома является экспансия полиаланинового тракта в гене *PHOX2B* (*Paired-like homeobox 2B*) хромосомы 4p12 (*polyalanine repeat mutation* – PARM). В норме у здоровых людей в этом локусе 4-й пары хромосом располагается по 20 аминокислот, такой генотип обозначается как 20/20 (здоровый). При врожденном центральном гиповентиляционном синдроме в данном участке могут выявляться 24–39 аланиновых повторов, такие генотипы соответственно обозначаются как 20/24 – 20/39. При этом тяжесть заболевания прямо согласуется с числом повторов [17]. Неполная пенетрантность объясняется возможностью носительства мутации, выявляемой у некоторых взрослых – родителей пациентов с ССНС.

Мутации гена *PHOX2B* обнаруживаются у 90 % пациентов и наследуются по аутосомно-доминантному типу. Большинство людей с ССНС гетерозиготны по патогенному варианту гена *PHOX2B*. У некоторых пациентов такие мутации возникают впервые в семье (*de novo*). До 25 % детей с ССНС имеют 1 бессимптомного родителя, у которого определяется мозаицизм по гену *PHOX2B*, т. е. наличие в тканях генетически различающихся клеток. У каждого ребенка пациента с ССНС имеется 50%-ный шанс унаследовать патогенный вариант *PHOX2B*; риск для потомства человека, у которого определяется мозаицизм по гену *PHOX2B*, составляет ≤ 50 % [3, 18].

Гомозиготность по доминантному аллелю встречается крайне редко и наблюдается преимущественно при близкородственных браках. Поскольку гомозиготный фенотип обычно более тяжелый, чем гетерозиготный, мутантные аллели в данном случае являются полудоминантными [19].

По результатам количественного генотипического анализа выявлена значимая ассоциация между длиной мутировавших нуклеотидных повторов полиаланина в гене *PHOX2B* и числом симптомов генерализованной дисфункции автономной нервной системы ($p = 0,021$) [20, 21]. Значимая ассоциация наблюдалась также между распределением длины мутационных повторов и ежедневной продолжительностью требуемой вентиляционной поддержки ($p = 0,03$). Очень редко молекулярно-генетической причиной заболевания могут быть мутации в других генах – *RET*, *GDNF*, *EDN3*, *BDNF* и *ASCL1* [22].

За рецессивный тип наследования отвечают мутации гена *MYO1H*. Дефекты гена *MYO1H* являются причиной очень редкой рецессивной формы врожденной центральной гиповентиляции. Ген кодирует миозин 1H, который функционирует в качестве моторного белка при внутриклеточном транспорте и переносе пузырьков. *MYO1H* важен для развития чувствительности к CO_2 и контроля над дыханием [23].

СЧНС представляет собой экстремальную манифестацию дисфункции / дизрегуляции автономной нервной системы, являясь своего рода уникальным нарушением респираторного контроля [1, 24–26].

В отличие от нарушений дыхания во сне, связанных с обструктивными или центральными апноэ сна, синдром альвеолярной вентиляции сопряжен с отсутствием вегетативного контроля над процессом дыхания [27–30].

Классический СЧНС характеризуется адекватной вентиляцией при бодрствовании, но гиповентиляцией с нормальной частотой дыхания и поверхностным дыханием во сне. В период новорожденности и младенческом возрасте у пациентов, как правило, гиповентиляция наблюдается постоянно. При этом часто отмечаются физиологические и анатомические проявления генерализованной дисфункции автономной нервной системы — нарушения регуляции автономной нервной системы, нарушения развития структур, происходящих из «неврального гребня», нейрокринопатии, включающие болезнь Гиршпрунга (врожденное отсутствие парасимпатических внутренних ганглиозных клеток переднего отдела кишечника, которое наблюдается у 16–20 % пациентов с СЧНС). Такая сочетанная патология по имени впервые описавшего ее врача получила наименование *HADDAD-syndrome* (ORPHA99803 / OMIM — 209880; МКБ-10 — G47.3) [9]. При этом у 5–6 % детей с СЧНС обнаруживаются опухоли, происходящие из неврального гребня, — нейробластома, ганглио-нейрома и ганглио-нейробластома [1].

Иным редким вариантом СЧНС (в мире описаны всего 75–100 таких больных) является *RONNAT*-синдром, обусловленный, как правило, точковыми мутациями, приводящими к дизрегуляции вегетативной нервной системы вследствие поражения гипоталамуса. При этом заболевание манифестирует у детей в более позднем (старше 2 лет) возрасте, начинается с неожиданной остановки роста и развития ожирения, существенно отличается от описанной клинической картины, проявляясь, наряду с дыхательными нарушениями, альвеолярной гиповентиляцией, а также полидипсией, полиурией, гипернатриемией, несахарным диабетом, гипотиреозом, надпочечниковой недостаточностью и другими расстройствами [29, 31–35].

Таким образом, клиническая картина СЧНС может существенно различаться в зависимости от вовлеченных в генез заболевания генов [36].

Для многих больных характерны лицевые дизморфизмы (уплощенное лицо, изгиб наружной части каймы верхней губы, выступающий кончик носа, уменьшенная верхняя часть лица и пр.). Помимо гиповентиляции и ослабленной реакции на гиперкапнию /

гипоксемию, у пациентов с СЧНС обращают на себя внимание другие клинические симптомы дизрегуляции вегетативной нервной системы — сниженная реакция зрачков на свет, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта и склонность к запорам, профузная потливость, нарушение терморегуляции, сниженное восприятие тревоги и т. п.) [13, 37].

Алгоритм диагностики СЧНС сводится в первую очередь к раннему выявлению гиповентиляции и гиперкапнии и исключению их связи с поражением сердечно-сосудистой системы, ствола мозга, миопатий, нервно-мышечных повреждений легочных мышц и диафрагмы, метаболических нарушений, клинических признаков синдромов Прадера–Вилли и *RONHAD*. При этом огромную помощь оказывают системы мониторинга дыхания с определением уровня CO_2 . При диагностике СЧНС и такой необычной кислородозависимости у ребенка в первую очередь следует задуматься о возможности наличия этого редкого заболевания, окончательным подтверждением которого является обнаружение соответствующего генетического дефекта [38].

Терапевтические методы лечения неэффективны [39]. При оказании медицинской помощи пациентам с СЧНС требуется междисциплинарный подход [40].

Возраст некоторых пациентов с СЧНС, получающих эффективную вентиляционную поддержку, на сегодня составляет более 20 лет, что предполагает нормальную продолжительность жизни у лиц с классическим вариантом заболевания, несмотря на генетический дефект. Причина смерти пациентов с СЧНС связана с невозможностью обеспечения адекватной легочной вентиляции.

В течение длительного периода автором настоящего сообщения наблюдалась девочка с тяжелым врожденным центральным гиповентиляционным синдромом, которая с рождения получала искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) и уже в 1,5-месячном возрасте была прооперирована по поводу ректосигмоидальной формы болезни Гиршпрунга. Ребенка никак не удавалось перевести на самостоятельное дыхание, требовалась круглосуточная вентиляционная поддержка. По данным генетического обследования выявлена характерная для врожденного центрального гиповентиляционного синдрома экспансия полиаланинового тракта в гене *RHOX2B*. У девочки выполнена трахеостомия и установлена домашняя вентиляционная система для хронической ИВЛ (родители прошли соответствующее обучение), что позволило выписать ребенка домой и прервать бесконечную контаминацию госпитальной флорой [11, 12]. В дальнейшем проявления гиповентиляции в дневное время уменьшились и сохранялись только в период сна. Для улучшения качества жизни в дальнейшем детям с врожденным центральным гиповентиляционным синдромом необходима имплантация стимулятора диафрагмального нерва, что в настоящее время выполняется торакоскопически [38]. Однако до того, как это произойдет, необходимо использовать различные виды вентиляционной поддержки.

Заключение

Таким образом, в числе причин нарушения дыхания у детей и необычной труднообъяснимой кислородозависимости следует иметь ввиду возможность такого редкого наследственного заболевания, как идиопатический врожденный центральный гиповентиляционный синдром (ССНС). Спасти жизнь пациентов позволяют своевременная диагностика и длительная адекватная респираторная поддержка.

Литература / References

- Weese-Mayer D.E., Berry-Kravis E.M., Ceccherini I. et al. An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (6): 626–644. DOI: 10.1164/rccm.200807-1069ST.
- Мизерницкий Ю.Л. Врожденный центральный гиповентиляционный синдром (синдром Ундины). В кн.: Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. Орфанные заболевания легких у детей. М.: Медпрактика-М; 2015: 198–200. / Mizernitskiy Yu.L. [Congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's syndrome)]. In: Rozinova N.N., Mizernitskiy Yu.L. [Orphan lung diseases in children]. Moscow: Medpraktika-M; 2015: 198–200 (in Russian).
- Zaidi S., Gandhi J., Vatsia S. et al. Congenital central hypoventilation syndrome: An overview of etiopathogenesis, associated pathologies, clinical presentation, and management. *Auton. Neurosci.* 2018; 210: 1–9. DOI: 10.1016/j.autneu.2017.11.003.
- Maloney M.A., Kun S.S., Keens T.G., Perez I.A. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. *Expert Rev. Respir. Med.* 2018; 12 (4): 283–292. DOI: 10.1080/17476348.2018.1445970.
- Suslo R., Trnka J., Siewiera J., Drobniak J. Ondine's curse – Genetic and Iatrogenic central hypoventilation as diagnostic options in forensic medicine. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 861: 65–73. DOI: 10.1007/5584_2015_143.
- Gallego J. Genetic diseases: congenital central hypoventilation, Rett, and Prader – Willi syndromes. *Compr. Physiol.* 2012; 2 (3): 2255–2279. DOI: 10.1002/cphy.c100037.
- Ramirez J.M., Ramirez S.C., Anderson T.M. Sudden infant death syndrome, sleep, and the physiology and pathophysiology of the respiratory network. In: Duncan J.R., Byard R.W., eds. SIDS sudden Infant and early childhood death: the past, the present and the future. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2018. Ch. 27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513387/>
- Mellins R.B., Balfour H.H.Jr., Turino G.M., Winters R.W. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). Report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1970; 49 (6): 487–504.
- Haddad G.G., Mazza N.M., Defendini R. et al. Congenital failure of automatic control of ventilation, gastrointestinal motility and heart rate. *Medicine (Baltimore)*. 1978; 57 (6): 517–526. DOI: 10.1097/00005792-197811000-00003.
- Кривцова Л.А., Сафонова Т.И., Дорофеева Л.К. и др. Клинический случай врожденного центрального гиповентиляционного синдрома. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2010; 2 (2): 40–43. / Krivtsova L.A., Safonova T.I., Dorofeeva L.K. et al. [Clinical case of congenital central hypoventilation syndrome]. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2010; 2 (2): 40–43 (in Russian).
- Острейков И.Ф., Соколов Ю.Ю., Мизерницкий Ю.Л. и др. Врожденный центральный гиповентиляционный синдром (клинический случай синдрома Ундины). *Земский врач*. 2012; 13 (2): 39–41. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdennyi-tsentralnyy-gipoventilyatsionnyy-sindrom-klinicheskii-sluchay-sindroma-undiny/viewer> / Ostreykov I.F., Sokolov Yu.Yu., Mizernitskiy Yu.L. et al. [Congenital central hypoventilation syndrome (clinical case of Ondine's syndrome)]. *Zemskiy vrach*. 2012; 13 (2): 39–41. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdennyi-tsentralnyy-gipoventilyatsionnyy-sindrom-klinicheskii-sluchay-sindroma-undiny/viewer> (in Russian).
- Мизерницкий Ю.Л. Врожденный центральный гиповентиляционный синдром: клиническое наблюдение (катамнез). *Доктор.Ру. Спец. выпуск «Клинические случаи в практике педиатра»*. 2014; (4 (8)): 17–19. Доступно на: <https://journaldoctor.ru/archive/spetsvypusk/doktor-ru-chelovek-i-lekarstvo-spetsvypusk-3-7-2014/> / Mizernitskiy Yu.L. [Congenital central hypoventilation syndrome: clinical observation (catamnesis)]. *Doktor.Ru. Spets.vypusk «Klinicheskie sluchai v praktike pediatrii»*. 2014; (4 (8)): 17–19. Available at: <https://journaldoctor.ru/archive/spetsvypusk/doktor-ru-chelovek-i-lekarstvo-spetsvypusk-3-7-2014/> (in Russian).
- Толстова Е.М., Зайцева Н.С., Зайцева О.В. и др. Синдром врожденной центральной гиповентиляции «Синдром проклятия Ундины». *Русский медицинский журнал*. 2018; 5 (II): 92–95. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Sindrom_vrozhdennoy_tsentralnoy_gipoventilyatsii_sindrom_proklyatiya_Undiny/ / Tolstova E.M., Zaytseva N.S., Zaytseva O.V. et al. [Syndrome of congenital central hypoventilation “Ondine's Curse Syndrome”]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 5 (II): 92–95. Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Sindrom_vrozhdennoy_tsentralnoy_gipoventilyatsii_sindrom_proklyatiya_Undiny/ (in Russian).
- Зрячкин Н.И., Зайцева Г.В., Хмилевская С.А. и др. Синдром центральной врожденной гиповентиляции (два случая из одной семьи). *Российский педиатрический журнал*. 2017; 20 (3): 180–184. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-vrozhdennoy-tsentralnoy-gipoventilyatsii-dva-sluchaya-iz-odnoy-semi> / Zryachkin N.I., Zaytseva G.V., Khmlevskaya S.A. et al. [Congenital central hypoventilation syndrome (two cases from the same family)]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2017; 20 (3): 180–184. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-vrozhdennoy-tsentralnoy-gipoventilyatsii-dva-sluchaya-iz-odnoy-semi> (in Russian).
- Шень Н.П., Мухачева С.Ю., Швечкова М.В., Бочкарева Н.А. Клинический случай синдрома врожденной центральной гиповентиляции у родильницы. *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 61 (6): 453–455. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskii-sluchay-sindroma-vrozhdennoy-tsentralnoy-gipoventilyatsii-u-rodilnitsy/viewer> / Shen' N.P., Mukhacheva S.Yu., Shvchekova M.V., Bochkareva N.A. [Clinical case of the innate central hypoventilation syndrome in the parturient]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2016; 61 (6): 453–455. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskii-sluchay-sindroma-vrozhdennoy-tsentralnoy-gipoventilyatsii-u-rodilnitsy/viewer> (in Russian).
- Чугунова О.Л., Бабак О.А., Семенова Н.А. и др. Врожденный центральный гиповентиляционный синдром, обусловленный *de novo* делецией в гене *PHOX2B*. *Педиатрия им. Г.Н.Сперанского*. 2019; 98 (2): 235–238. Доступно на: <http://pediatriajournal.ru/archive?show=369§ion=5528> / Chugunova O.L., Babak O.A., Semenova N.A. et al. [Congenital central hypoventilation syndrome, caused by *de novo* deletion in the *PHOX2B* gene]. *Pediatriya im. G.N.Speranskogo*. 2019; 98 (2): 235–238. Available at: <http://pediatriajournal.ru/archive?show=369§ion=5528> (in Russian).
- Забенкова В.В., Галеева Н.М., Чухрова А.Л., Поляков А.В. Синдром врожденной центральной гиповентиляции: клинические особенности, молекулярно-генетические причины, ДНК-диагностика. *Медицинская генетика*. 2017; 16 (3): 46–52. Доступно на: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/251/0> / Zabenkova V.V., Galeeva N.M., Chukhrova A.L., Polyakov A.V. [Congenital central hypoventilation syndrome: clinical features, molecular genetic basis, DNA diagnostics]. *Meditsinskaya genetika*. 2017; 16 (3): 46–52. Available at: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/251/0> (in Russian).
- Sivan Y., Zhou A., Jennings L.J. et al. Congenital central hypoventilation syndrome: Severe disease caused by co-occurrence of two *PHOX2B* variants inherited separately from asymptomatic family members. *Am. J. Med. Genet. A*. 2019; 179 (3): 503–506. DOI: 10.1002/ajmg.a.61047.
- Trochet D., de Pontual L., Estéva M.H. et al. Homozygous mutation of the *PHOX2B* gene in congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *Hum Mutat.* 2008; 29 (5): 770. DOI: 10.1002/humu.20727.
- Weese-Mayer D.E., Silvestri J.M., Huffman A.D. et al. Case/control family study of autonomic nervous system dysfunction in idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 100 (3): 237–245. DOI: 10.1002/ajmg.1249.

21. Bachetti T., Ceccherini I. Causative and common PHOX2B variants define a broad phenotypic spectrum. *Clin. Genet.* 2020; 97 (1): 103–113. DOI: 10.1111/cge.13633.
22. Bishara J., Keens T.G., Perez I.A. The genetics of congenital central hypoventilation syndrome: clinical implications. *Appl. Clin. Genet.* 2018; 11: 135–144. DOI: 10.2147/TACG.S140629.
23. Spielmann M., Hernandez-Miranda L.R., Ceccherini I. et al. Mutations in *MYO1H* cause a recessive form of central hypoventilation with autonomic dysfunction. *J. Med. Genet.* 2017; 54 (11): 754–761. DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-104765.
24. Bajaj R., Smith J., Trochet D. et al. Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease in an extremely preterm infant. *Pediatrics.* 2005; 115 (6): e737–738. DOI: 10.1542/peds.2004-1910.
25. Patwari P.P., Lareau S., Sockrider M., Weese-Mayer D.E. Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 4–5. Available at: <https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/congenital-central-hypoventilation-syndrome-6>
26. Marazita M.L., Maher B.S., Cooper M.E. et al. Genetic segregation analysis of autonomic nervous system dysfunction in families of probands with idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 100 (3): 229–236. DOI: 10.1002/ajmg.1284.
27. Cartwright R.D. Alcohol and NREM parasomnias: evidence versus opinions in the international classification of sleep disorders, 3rd Edn. *J. Clin. Sleep Med.* 2014; 10 (9): 1039–1040. DOI: 10.5664/jcsm.4050.
28. Muza R.T. Central sleep apnoea—a clinical review. *J. Thorac Dis.* 2015; 7 (5): 930–937. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.45.
29. Балькова Л.А., Ивянская Н.В., Самошкина Е.С. и др. Синдром rohhad (обзор литературы и клинический случай). *Практическая медицина.* 2018; 16 (8): 84–91. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-8-84-91. / Balykova L.A., Ivyanskaya N.V., Samoshkina E.S. et al. [Rohhad syndrome (literature review and case report)]. *Prakticheskaya meditsina.* 2018; 16 (8): 84–91. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-8-84-91 (in Russian).
30. Sanklecha M., Sundaresan S., Udani V. ROHHAD syndrome: The girl who forgets to breathe. *Indian Pediatr.* 2016; 53 (4): 343–344. DOI: 10.1007/s13312-016-0849-5.
31. Тозлиян Е.В. ROHHAD-синдром. Клиническое наблюдение. *Практика педиатра.* 2019; (1): 43–51. Доступно на: https://medi.ru/pp/arhiv/zhurnal_praktika_pediatra_arhiv_zh_2019_god/_1_2019_fevral/15525/ / Tozliyan E.V. [ROHHAD syndrome. Clinical observation]. *Praktika pediatra.* 2019; (1): 43–51. Available at: https://medi.ru/pp/arhiv/zhurnal_praktika_pediatra_arhiv_zh_2019_god/_1_2019_fevral/15525/ (in Russian).
32. Patwari P.P., Wolfe L.F. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation: review and update. *Curr. Opin. Pediatr.* 2014; 26 (4): 487–492. DOI: 10.1097/mop.0000000000000118.
33. Reppucci D., Hamilton J., Yeh E.A. et al. ROHHAD syndrome and evolution of sleep disordered breathing. *Orphanet J. Rare Dis.* 2016; 11 (1): 106. DOI: 10.1186/s13023-016-0484-1.
34. Hino A., Terada J., Kasai H. et al. Adult cases of late-onset congenital central hypoventilation syndrome and paired-like homeobox ₂B-mutation carriers: an additional case report and pooled analysis. *Clin. Sleep Med.* 2020; 16 (11): 1891–1900. DOI: 10.5664/jcsm.8732.
35. Dittmer M., Turkiewicz S., Gabryelska A. et al. Adolescent congenital central hypoventilation syndrome: An easily overlooked diagnosis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18 (24): 13402. DOI: 10.3390/ijerph182413402.
36. Weese-Mayer D.E., Rand C.M., Khaytin I. et al. Congenital central hypoventilation syndrome. In: GeneReviews. Seattle: University of Washington; 1993–2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1427/>
37. Moreira T.S., Takakura A.C., Czeisler C., Otero J.J. Respiratory and autonomic dysfunction in congenital central hypoventilation syndrome. *J. Neurophysiol.* 2016; 116 (2): 742–752. DOI: 10.1152/jn.00026.2016.
38. Trang H., Samuels M., Ceccherini I. et al. Guidelines for diagnosis and management of congenital central hypoventilation syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* 2020; 15 (1): 252. DOI: 10.1186/s13023-020-01460-2.
39. Lascio S., Benfante R., Cardani S. et al. Research advances on therapeutic approaches to Congenital Central Hypoventilation Syndrome (CCHS). *Front. Neurosci.* 2021; 14: 615666. DOI: 10.3389/fnins.2020.615666.
40. Kasi A.S., Li H., Harford K.L. et al. Congenital central hypoventilation syndrome: optimizing care with a multidisciplinary approach. *J. Multidiscip. Healthc.* 2022; 15: 455–469. DOI: 10.2147/jmdh.s284782.

Поступила: 31.01.23

Принята к печати: 20.04.23

Received: January 31, 2023

Accepted for publication: April 20, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Мизерницкий Юрий Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий отделением хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтишева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации; тел:

(499) 487-90-20; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>)

Yury L. Mizernitskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Honored Worker of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 487-90-20; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>)

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ



 **Диаскинтест®**



РУ №ЛСР-006435/08

- Кожные тесты на основе антигенов МБТ признаны ВОЗ новой группой диагностических тестов на туберкулез¹
- Высокая точность диагностики туберкулезной инфекции²
- Входит в обязательные стандарты диагностики туберкулеза у детей с 8 лет³
- Препарат не вызывает ложноположительных реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией⁴

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

ОГРН 1093316000370. Юридический адрес: 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273. Тел. +7 (492) 237-93-17
Адрес Московского офиса: 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10.

 **Generium**

1. Сводные рекомендации ВОЗ по туберкулезу. Модуль 3: диагностика. Тесты на туберкулезную инфекцию. Женева: ВОЗ; 2022. (WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022) | 2. Слогодкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. – № 1. – С.99-103. | 3. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года). | 4. Слогодкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Стахеева Л.Б., Шустер А.М., Мартынов В.А., Демин А.В. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста) при туберкулезной инфекции у детей и подростков. // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 1. – С.10–15.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

ЖИЗНЬ БЕЗ ВЛАСТИ АСТМЫ



Генолар®
ОМАЛИЗУМАБ



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

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

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

3. Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов Генолар® ЛП-006487 от 30.09.2020; Ксолар® ЛСР-00082 от 07.09.2020; Нукала® ЛП-004794 от 05.02.2020; Синкейро® ЛП-004265 от 14.01.2020; Дупиксент® ЛП-005440 от 30.05.2019; Фазенра ЛП-005492 от 15.10.2019.

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

ГКС — глюкокортикостероиды

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

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

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

www.generium.ru

Generium
Pharmaceuticals

БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА – 3 АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТА ДЛЯ СВОБОДНОГО ДЫХАНИЯ

Для пациентов с ХОБЛ в случае неэффективности
двухкомпонентной терапии¹⁻⁴



**БРЕЗТРИ
АЭРОСФЕРА**
(будесонид, гликопирроний
и формотерол фумарат)
Аэрозоль для ингаляций

Подписной индекс – 73322
Для организаций – 80542



**Уменьшает риск смерти
на 49% по сравнению с двойной
бронхолитической терапией³
у пациентов с ХОБЛ**

Ссылки: 1. Ferguson GT, et al. Lancet Respir Med. 2018; 6:747-758. 2. Rabe KF, et al. N Engl J Med. 2020; 383:35-48. 3. Martinez FJ, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2021; 203:553-564. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брезтри Аэросфера 160 мкг + 7,2 мкг + 5,0 мкг/доза (аэрозоль для ингаляций дозированный). Регистрационное удостоверение ЛП-Н001229 от 19.09.2022.

БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА, 160 мкг + 7,2 мкг + 5,0 мкг/доза

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Регистрационный номер: ЛП-Н001229

Группировочное наименование: формотерол + гликопирроний
бромид + будесонид

Лекарственная форма: аэрозоль для ингаляций дозированный

Состав: Каждая доставляемая доза (соответствует 1 высвобождению/ингаляции лекарственного препарата) содержит будесонид микронизированный 160 мкг, гликопирроний бромид микронизированный 9,0 мкг (в пересчете на гликопирроний 7,2 мкг), формотерол фумарата дигидрат микронизированный 5,0 мкг (в пересчете на безводный формотерол фумарат 4,8 мкг).

Показания к применению: Поддерживающая терапия хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, у которых не достигнут надлежащий контроль заболевания при терапии комбинацией ингаляционного глюкокортикостероида и β_2 -адреномиметика длительного действия или комбинацией β_2 -адреномиметика длительного действия и антагониста мускариновых рецепторов длительного действия.

Противопоказания: Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ.

С осторожностью: Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с клинически значимыми неконтролируемыми и тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как

нестабильная ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, кардиомиопатия, сердечные аритмии и сердечная недостаточность тяжелой степени, у пациентов с установленным или подозреваемым удлинением интервала QTc (QTc > 450 мс для мужчин или > 470 мс для женщин) как врожденным, так и вызванным лекарственными препаратами, у пациентов с симптоматической гиперплазией предстательной железы, задержкой мочи или закрытоугольной глаукомой.

Способ применения: для ингаляционного применения.

Пациентов следует обучить правильному применению ингалятора и рекомендовать внимательно ознакомиться с инструкцией по применению.

Дозы

Рекомендуемая и максимальная доза составляет две ингаляции два раза в сутки (две ингаляции утром и две ингаляции вечером). В случае пропуска дозы ее следует применить как можно скорее, а следующую дозу применить в обычное время. Не следует применять двойную дозу, чтобы компенсировать забытую дозу.

Применение у особых групп пациентов

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется. Данный препарат можно применять в рекомендуемой дозе у пациентов с нарушением функции печени и почек легкой и средней степени тяжести. Также препарат в рекомендуемой дозе можно применять у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения диализа, и у пациентов с нарушением

функции печени тяжелой степени, но только в случае, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск. Отсутствует опыт применения препарата БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА у детей и подростков (в возрасте до 18 лет) по показанию ХОБЛ.

Побочное действие

Поскольку препарат БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА содержит будесонид, гликопирроний и формотерол, при его применении могут возникать нежелательные реакции по типу и тяжести аналогичные реакциям, описанным для этих действующих веществ при их раздельном применении. Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших данный препарат, были пневмония (4,6%), головная боль (2,7%) и инфекция мочевыводящих путей (2,7%). Полную редакцию раздела «Побочное действие» смотрите в общей характеристике лекарственного препарата (инструкции).

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Дальнейшая информация предоставляется по требованию:

ООО «АстраЗенека Фармасы»
123112 Москва, 1-й Красногвардейский проезд дом 21, стр. 1.
Тел: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

AstraZeneca