

ISSN 0869-0189

# П УЛЬМОНОЛОГИЯ

## PUL'MONOLOGIYA

### RUSSIAN PULMONOLOGY

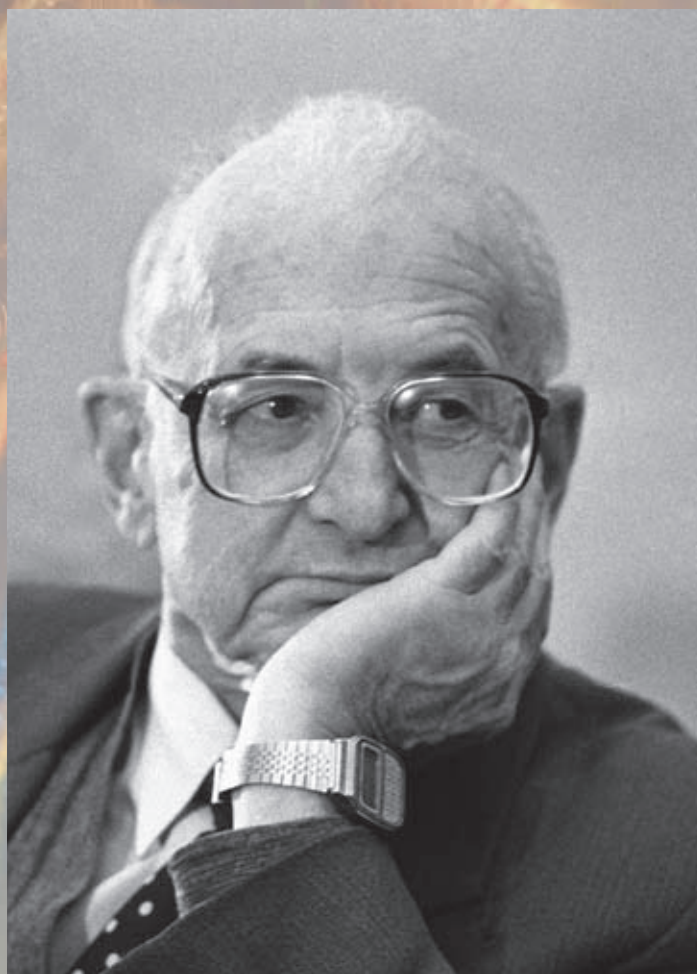
Том 33, № 5, 2023



Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с ХОБЛ

Течение саркоидоза на фоне терапии системными глюкокортикостероидами

Легочные секвестрации





**Сергей Николаевич Авдеев** – д. м. н., профессор, академик РАН, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА, директор НМИЦ по профилю «Пульмонология», главный внештатный специалист-пульмонолог Минздрава России

## Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Новый выпуск журнала «Пульмонология» приурочен к XXXIII Национальному конгрессу по болезням органов дыхания, который состоится 10–13 октября 2023 г. В передовой статье *С.Н.Авдеева, И.В.Лещенко и З.Р.Айсанова* «Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких» от имени рабочей группы по разработке и пересмотру Федеральных клинических рекомендаций по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) представлен алгоритм, согласно которому систематизированы современные взгляды на лечение пациентов с ХОБЛ с учетом персонализированного подхода. В некоторых случаях, например при использовании подсчета эозинофилов в крови, для принятия решений о лечении и реализации протоколов лечения после госпитализации требуются дополнительные рекомендации и разъяснения, при этом обновления рекомендаций помогут клиницистам в устранении существующих пробелов в уходе за пациентами.

Генно-инженерные иммунобиологические препараты, применяемые в настоящее время для лечения тяжелой бронхиальной астмы, оказывают положительное действие на симптомы сопутствующего полипозного риносинусита, однако при этом отмечен ряд ограничений, в частности недостаточное влияние на процессы ремоделирования и формирования полипозной ткани. По результатам исследования *Д.О.Тимошенко и соавт.* «Влияние иммунобиологической терапии на течение полипозного риносинусита в сочетании с тяжелой бронхиальной астмой» подтверждена актуальность дальнейшего поиска перспективных мишеней для создания новых лекарственных препаратов, при помощи которых решаются поставленные клинические задачи.

По результатам исследования *Д.С.Фоминой и соавт.* «Эффективность терапии олокизумабом у пациентов с COVID-19 легкого или среднетяжелого течения с факторами риска прогрессии» подтверждено, что раннее назначение олокизумаба является столь же эффективным методом упреждающей противовоспалительной терапии, что и применение ингибиторов янус-киназ.

По данным исследования *А.А.Визеля и соавт.* «Течение саркоидоза у пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды» показано, что при лечении саркоидоза препаратами 1-й линии остаются системные глюкокортикостероиды (сГКС), назначение которых, если позволяет состояние больного, рекомендуется в течение  $\geq 6$  мес. после периода наблюдения. При этом в случае обострения или рецидива саркоидоза после курса сГКС вместо повторных курсов более эффективна последующая терапия препаратами 2-й линии.

Врожденные аномалии развития человеческого организма отличаются большим разнообразием, при этом легочные секвестрации (ЛС) — лишь часть этой проблемы. Целью обзора *А.В.Баженова и соавт.* «Легочные секвестрации» явилось информирование врачей-пульмонологов, торакальных хирургов об особенностях диагностики, клинического течения и вариантах лечения ЛС.

Тема ЛС также рассматривается в работе *А.Ю.Третьякова и соавт.* «Внутридолевая бронхолегочная секвестрация: пример позднего дебюта редкой врожденной патологии». Бронхолегочная секвестрация (БЛС) может скрываться под маской пневмонии, паразитарных или нагноительных заболеваний легких, фтизиатрической и онкологической патологии. Показано, что диагноз БЛС необходимо рассматривать в ситуациях необычного течения пульмонологической патологии, особенно в случае ее локализации в базальных сегментах легких.

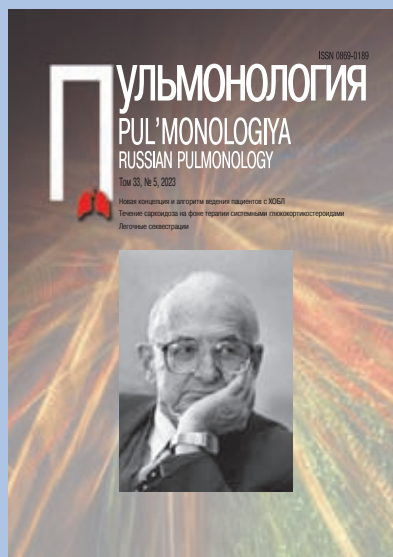
Целью исследования *М.В.Мниховича и соавт.* «Грибковые инфекции у пациентов на фоне прогрессирования COVID-19. Патоморфологическая картина и описание клинических случаев» явилось рассмотрение аспектов эпидемиологии, патоморфологической картины и клинических проявлений частого осложнения COVID-19 тяжелого течения — инвазивных микозов по результатам аутопсийных исследований, данные которых являются основой для поиска новых способов лечения пациентов с коморбидной патологией и разработки прогностического алгоритма для фундаментальных дисциплин и клинической практики.

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

Заместитель главного редактора  
журнала «Пульмонология»

С.Н.Авдеев





Михаил Израилевич Перельман  
(1924–2013). Фотопортрет  
Описание см. на стр. 723



## 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](mailto:pulmo@pulmonology.ru)  
<http://journal.pulmonology.ru>

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.

Научный редактор – Авдеев С.Н.

Редактор – Чучуева Л.В.

Компьютерная верстка – Резниченко А.С.

Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 29.09.2023

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

Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. от имени рабочей группы по разработке  
и пересмотру Федеральных клинических рекомендаций по хронической  
обструктивной болезни легких

Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической  
обструктивной болезнью легких ..... 587

### Оригинальные исследования

Абдельвахаб Х.В., Шата Х.М., Абдельгани Д.А., Эльмария М.О.

Фенотип старческой астении у больных хронической обструктивной болезнью  
легких: распространенность и связь с тяжестью заболевания ..... 595

Тимошенко Д.О., Павлова К.С., Курбачева О.М., Дынева М.Е., Ильина Н.И.,  
Шиловский И.П., Дворников А.С., Хаитов М.Р.

Влияние иммунобиологической терапии на течение полипозного риносинусита  
в сочетании с тяжелой бронхиальной астмой ..... 600

Черняк А.В., Мустафина М.Х., Науменко Ж.К., Калманова Е.Н., Зыков К.А.

Динамика функциональных изменений системы дыхания у пациентов,  
перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких,  
через 1 год после выписки из стационара ..... 611

Фомина Д.С., Андреев С.С., Андреева Г.В., Круглова Т.С., Демидчик Д.М.,  
Ковалевская О.С., Мутвина З.Ю., Докукина Е.А., Филон О.В., Петкова А.В.,  
Ханонина Е.К., Самсонов М.Ю.

Эффективность терапии олокизумабом у пациентов с COVID-19 легкого  
или среднетяжелого течения с факторами риска прогрессии ..... 623

Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р., Власенко А.Е.

Течение саркоидоза у пациентов, получающих системные  
глюкокортикостероиды ..... 634

Дружинин В.Г., Баранова Е.Д., Деменков П.С., Захарова Ю.В., Лавряшина М.Б.,  
Ларионов А.В., Мацкова Л.В., Шабалдин А.В., Пьянзова Т.В.

Состав бактериального микробиома мокроты у пациентов с ограниченными  
формами туберкулеза легких ..... 645

### Дискуссии

Трофимов В.И., Баранов Д.З., Минеев В.Н.

Индекс периостин / прокальцитонин крови у пациентов с бронхиальной  
астмой и сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной  
болезни легких ..... 657

### Обзоры

Беляев В.С., Червинец В.М., Червинец Ю.В.

Ось кишечник–легкие ..... 663

Стрелкова Д.А., Иргискин А.А., Рачина С.А.

К вопросу дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии  
и поражения легких при респираторных вирусных инфекциях,  
включая COVID-19 ..... 670

Лещенко И.В., Эсаулова Н.А.

Значение N-ацетилцистеина в клинической практике ..... 679

Баженов А.В., Мотус И.Я., Бердников Р.Б., Ромахин А.С.

Легочные секвестрации ..... 690

### Заметки из практики

Третьяков М.А., Третьяков А.Ю.

Внутридолевая бронхолегочная секвестрация: пример позднего дебюта  
редкой врожденной патологии ..... 697

Мнихович М.В., Солдатова А.А., Усманов С.И., Ширипенко И.А., Сидорова О.А.,  
Лозина М.В., Снегур С.В., Павлова Ю.Г., Бакланов П.П., Козеев В.М.

Грибковые инфекции у пациентов на фоне прогрессирования COVID-19:  
патоморфологическая картина и клинические наблюдения ..... 703

Стежкина Е.В., Белых Н.А., Арсенина В.С., Чапланов М.В., Деева Ю.В., Бурцева А.А.

Клиническое наблюдение случая семейного синдрома Вильямса–Кэмпбелла ..... 713

### Некролог

Памяти Оксаны Всеволодовны Коровиной ..... 722

# Contents

## Editorial

- Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R., on behalf of the chronic obstructive pulmonary disease Federal guideline development and revision working group**  
New concept and algorithm for the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease ..... 587

## Original studies

- Abdelwahab H.W., Shata H.M., Abdelghany D.A., Elmaria M.O.**  
Frailty phenotype in chronic obstructive pulmonary disease patients: prevalence and relation to disease severity ..... 595
- Timoshenko D.O., Pavlova K.S., Kurbacheva O.M., Dyneva M.E., Ilina N.I., Shilovskiy I.P., Dvornikov A.S., Khaitov M.R.**  
Impact of immunobiological therapy on chronic rhinosinusitis with nasal polyps in combination with severe asthma ..... 600
- Chernyak A.V., Mustafina M.Kh., Naumenko Zh.K., Kalmanova E.N., Zykov K.A.**  
Dynamics of functional in the respiratory system after COVID-19-associated lung injury at one year after hospital discharge ..... 611
- Fomina D.S., Andreev S.S., Andrenova G.V., Kruglova T.S., Demidchik D.M., Kovalevskaya O.S., Mutovina Z.Yu., Dokukina E.A., Filon O.V., Petkova A.V., Khanonina E.K., Samsonov M.Yu.**  
Efficacy of olokizumab in patients with mild or moderate COVID-19 and risk factors of progression ..... 623
- Vizel A.A., Avdeev S.N., Vizel I.Yu., Shakirova G.R., Vlasenko A.E.**  
The course of sarcoidosis in patients treated with systemic corticosteroids ..... 634
- Druzhinin V.G., Baranova E.D., Demenkov P.S., Zakharova Yu.V., Lavryashina M.B., Larionov A.V., Matskova L.V., Shabaldin A.V., Pyanzova T.V.**  
Composition of bacterial microbiome in sputum of patients with localized forms of pulmonary tuberculosis ..... 645

## Discussion

- Trofimov V.I., Baranov D.Z., Mineev V.N.**  
Blood periostin/procalcitonin index in patients with asthma and asthma-COPD overlap ..... 657

## Reviews

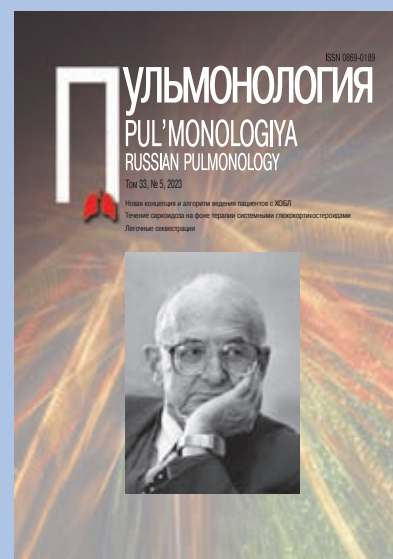
- Belyaev V.S., Chervinets V.M., Chervinets Yu.V.**  
Gut–lung axis ..... 663
- Strelkova D.A., Irgiskin A.A., Rachina S.A.**  
Differential diagnosis of community-acquired pneumonia and lung damage in respiratory viral infections, including COVID-19 ..... 670
- Leshchenko I.V., Esaulova N.A.**  
Significance of N-acetylcysteine in clinical practice ..... 679
- Bazhenov A.V., Motus I.Ya., Berdnikov R.B., Romahin A.S.**  
Lung sequestrations ..... 690

## Clinical cases

- Tretyakov M.A., Tretyakov A.Yu.**  
Intralobar bronchopulmonary sequestration: an example of the late onset of this rare congenital pathology ..... 697
- Mnikhovich M.V., Soldatova A.A., Usmanov S.I., Shiripenko I.A., Sidorova O.A., Lozina M.V., Snegur S.V., Pavlova Yu.G., Baklanov P.P., Kozeev V.M.**  
Fungal infections in patients with progressing COVID-19: pathomorphology and description of clinical cases ..... 703
- Stezhkina E.V., Belykh N.A., Arsenina V.S., Chaplanov M.V., Deeva Yu.V., Burceva A.A.**  
A family case of Williams – Campbell syndrome in clinical practice ..... 713

## Obituary

- Memories of Oksana V. Korovina ..... 722



Mikhail I. Perel'man (1924 – 2013).  
Photo portrait  
Description see page 723



## Scientific and practical journal PUL'MONOLOGIYA

The official printed publication of the Russian Respiratory Society  
Certificate No.75, received September 14, 1990  
Established at 1990. Publishes 6 issues annually  
<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

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

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

**The Publications Office Address**  
ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, office 657  
Moscow, 105077, Russia  
The PUL'MONOLOGIYA Editorial Office  
tel.: (925) 744-72-98  
e-mail: [pulmo@pulmonology.ru](mailto: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 29.09.2023  
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. Vizel',** 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. Chernekhovskaya**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Endoscopy, Russian State Academy of Continued Medical Education, (Moscow, Russia)

**Andrey L. Chernyaev**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Fundamental Pulmonology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Honored Doctor of Russia (Moscow, Russia)

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

## Editorial Council

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

**Igor' V. Leshchenko**, Doctor of Medicine, Professor, Department of 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)

# Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

С.Н.Авдеев<sup>1,2</sup> ✉, И.В. Лещенко<sup>3-5</sup>, З.Р.Айсанов<sup>6</sup>

от имени рабочей группы по разработке и пересмотру Федеральных клинических рекомендаций по хронической обструктивной болезни легких

<sup>1</sup> 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

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

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

<sup>4</sup> Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, 50

<sup>5</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

<sup>6</sup> 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

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальной проблемой и одной из ведущих причин смерти в мире. При терапии ХОБЛ используются фармакологические и нефармакологические подходы, позволяющие существенно уменьшить клинические симптомы и снизить частоту обострений заболевания. **Методы.** Обновления рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ, как ожидается, окажут значительное влияние на клиническую практику лечения пациентов с ХОБЛ. Упрощение алгоритмов лечения и включение тройной терапии в эти алгоритмы помогут клиницистам обеспечить адекватное и своевременное лечение пациентов с ХОБЛ с акцентом на снижение риска будущих обострений. Признание снижения смертности в качестве цели лечения ХОБЛ поддерживает более широкое использование тройной терапии — единственного фармакологического вмешательства, при котором улучшается выживаемость пациентов с ХОБЛ. **Заключение.** Хотя в некоторых случаях, например, при использовании подсчета эозинофилов в крови, для принятия решений о лечении и реализации протоколов лечения после госпитализации необходимы дополнительные рекомендации и разъяснения, недавние обновления рекомендаций помогут клиницистам в устранении существующих пробелов в уходе за пациентами.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), клинические рекомендации, клиническая практика, руководство, алгоритм.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Авдеев С.Н. и соавт., 2023

Для цитирования: Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. от имени рабочей группы по разработке и пересмотру Федеральных клинических рекомендаций по хронической обструктивной болезни легких. Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 587–594. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594

# New concept and algorithm for the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease

Sergey N. Avdeev<sup>1,2</sup> ✉, Igor V. Leshchenko<sup>3-5</sup>, Zaurbek R. Aisanov<sup>6</sup>

on behalf of the chronic obstructive pulmonary disease Federal guideline development and revision working group

<sup>1</sup> 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

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

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural Federal State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

<sup>4</sup> Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts’ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia

<sup>5</sup> Limited Liability Company “Novaya bol’nitsa” Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

<sup>6</sup> 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

Currently, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a global problem and one of the leading causes of death worldwide. COPD therapy includes pharmacological and non-pharmacological approaches that can significantly reduce clinical symptoms and decrease the frequency of exacerbations of the disease. **Methods.** The updates of guidelines for the diagnosis and treatment of COPD is expected to have a significant impact on patients with COPD in clinical practice. Simplification of the treatment algorithms and inclusion of triple therapy will help clinicians provide appropriate and timely treatment to patients with COPD with a focus on reducing the risk of future exacerbations. Recognition of mortality reduction as a treatment goal in COPD supports the increased use of triple therapy, the only pharmacologic intervention shown to improve survival in patients with COPD. **Conclusion.** Although further guidance and clarification are needed in some areas, such as the use of blood eosinophil count in treatment decisions and the implementation of post-hospitalization treatment protocols, the recent guideline updates will help clinicians address current gaps in patient care.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), clinical practice, guidance, algorithm.

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

**Funding.** The authors received no funding.

© Avdeev S.N. et al., 2023

For citation: Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R., on behalf of the chronic obstructive pulmonary disease Federal guideline development and revision working group. New concept and algorithm for the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 587–594 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — гетерогенное состояние, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и / или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока [1]. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину [1].

На сайте Российского респираторного общества недавно опубликован проект новых рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ [2], при разработке которых Советом экспертов важно было учесть изменения парадигмы ведения этого заболевания, произошедшие за последние 2 года и основанные на результатах крупных исследований [3, 4]. Были учтены масштабы, значимость и применимость этих результатов для пациентов в реальной клинической практике. При оценке доказательности принимались наиболее широко принятые критерии (GRADE), применяемые в руководствах международных и ведущих национальных респираторных сообществ (категории доказательств и сила рекомендаций).

Важнейшим разделом в новых рекомендациях является итоговый суммарный алгоритмический подход к ведению пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ (см. рисунок). При его разработке важно было учесть опыт предшествующего внедрения дифференцированной терапии и вновь появившиеся данные об эффективности различных терапевтических подходов: эскалации и деэскалации ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), возросшей роли тройных фиксированных комбинаций, включающих иГКС, длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА) адrenoрецепторов и длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП).

## Общие подходы к ведению пациентов (блок 1)

Приоритетом при разработке алгоритма являлось соблюдение баланса между детализацией и простотой графического представления дифференцированных

подходов. Подобная задача могла быть решена за счет использования отдельного компонента алгоритма, в который могли бы быть включены общие подходы, которые могут быть рассмотрены к применению у больных ХОБЛ всех категорий [5–7]:

- модификация факторов риска, позволяющая прежде всего снизить риск обострения (отказ от курения, вакцинация от респираторных инфекций, уменьшение экспозиции к внешним и домашним поллютантам);
- применение немедикаментозных методов, при которых существенно улучшается прогноз течения заболевания (респираторная реабилитация, физическая активность, нутритивная поддержка и т. п.);
- лечение сопутствующих заболеваний;
- обучение технике ингаляции и основам самоконтроля;
- прием короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов адreno-рецепторов по потребности.

Рассматривая стартовую медикаментозную терапию, прежде всего следует отметить, что всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется назначение комбинации ДДАХП + ДДБА или одного из этих препаратов в режиме монотерапии [1]. В алгоритме подчеркивается важность 2 основных составляющих, определяющих дифференцированный подход к медикаментозной терапии **независимо друг от друга**, — выраженности симптомов заболевания и частоты обострений.

## Стартовая монотерапия (блок 2)

При невыраженной симптоматике в качестве стартовой терапии рекомендуются длительно действующие бронходилататоры. Стартовая монотерапия одним бронходилататором длительного действия ДДАХП или ДДБА рекомендуется пациентам с невыраженными симптомами:

- < 2 баллов по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (*modified Medical Research Council dyspnea scale* — mMRC) или

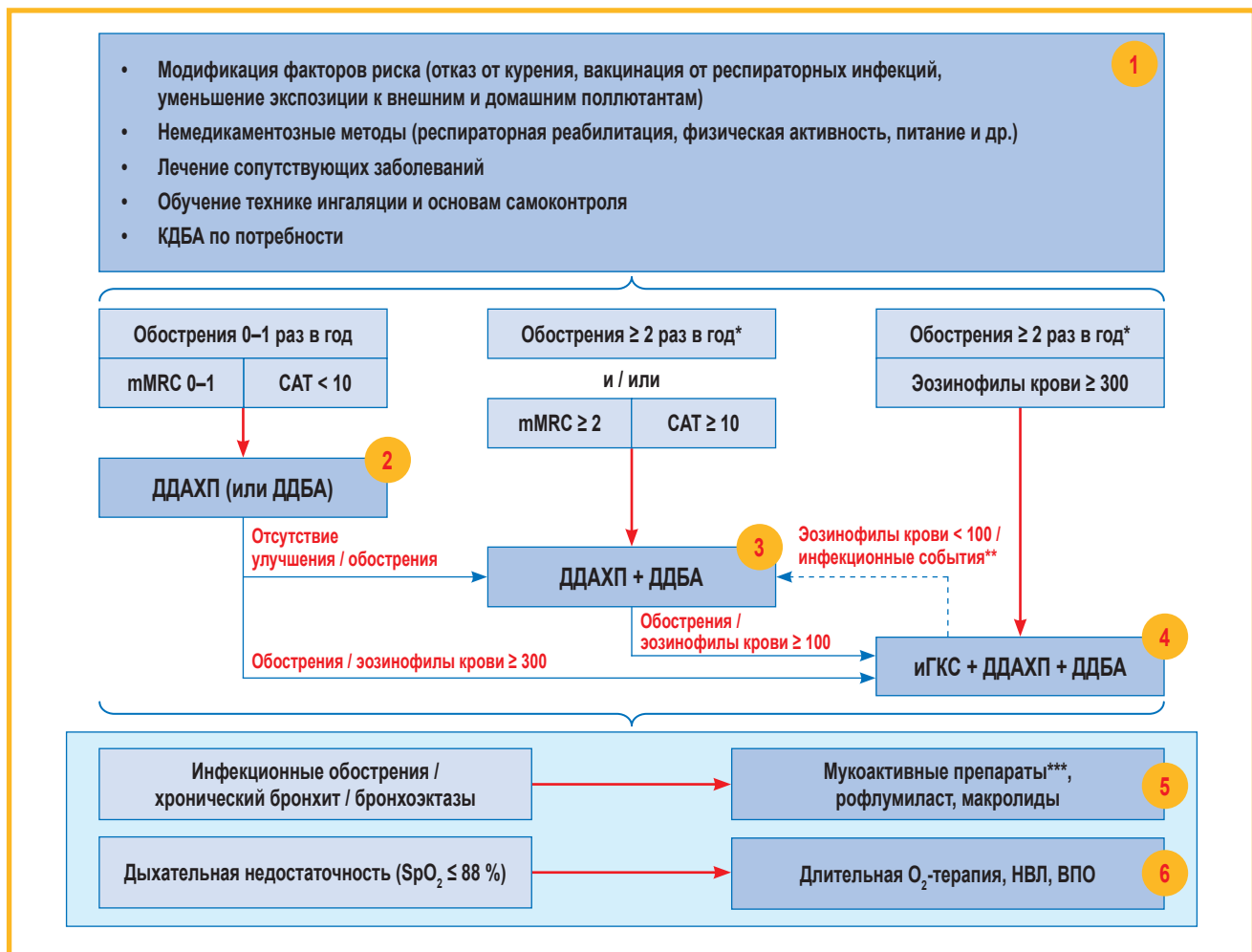


Рисунок. Алгоритм терапии больных хронической обструктивной болезнью легких

Примечание: КДБА – короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты адrenoрецепторов; mMRC (*modified Medical Research Council dyspnea scale*) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты адrenoрецепторов; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды;  $SpO_2$  – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; CAT (*COPD Assessment Test*) – оценочный тест хронической обструктивной болезни легких; НВЛ – неинвазивная вентиляция легких; ВПО – высокопоточная оксигенотерапия; \* – или 1 обострение, при котором потребовалась госпитализация; \*\* – инфекционные обострения, повторные пневмонии, микобактериозы и т. п.; \*\*\* – N-ацетилцистеин, эрдоистеин, карбоцистеин.

Figure. Treatment algorithms for chronic obstructive pulmonary disease patients

Note: \*, or 1 exacerbation, which required hospitalization; \*\*, infectious exacerbations, repeated pneumonia, mycobacteriosis, etc.; \*\*\*, N-acetylcysteine, erdoisteine, carbocysteine.

- < 10 баллов по шкале оценочного теста по ХОБЛ (*COPD Assessment Test* – CAT), при отсутствии или развитии  $\leq 1$  обострения без госпитализации в течение предшествующего года, а также при наличии противопоказаний к одному из компонентов комбинации [1].

Преимущество ДДАХП в качестве монотерапии заключается в более выраженном влиянии на риск обострений [8].

### Комбинированная бронходилатационная терапия (блок 3)

Пациентам с выраженными симптомами (mMRC  $\geq 2$  или CAT  $\geq 10$  баллов) необходима стартовая терапия с применением комбинации бронхолитических препаратов ДДАХП + ДДБА независимо от анамнестических сведений об обострениях в течение предшествующего года сразу после установления диагно-

за ХОБЛ, либо при сохранении симптомов (одышки и снижении переносимости физических нагрузок) на фоне монотерапии одним длительно действующим бронходилататором [9, 10].

Большинство пациентов с ХОБЛ обращаются к врачу с выраженными симптомами – одышкой и снижением толерантности к физическим нагрузкам. Назначение комбинации ДДАХП + ДДБА благодаря максимальной бронходилатации позволяет в большей степени облегчить одышку, увеличить переносимость физических нагрузок и улучшить качество жизни пациентов по сравнению с монотерапией.

Объем бронходилатационной терапии (ДДАХП + ДДБА) не рекомендуется уменьшать (при отсутствии нежелательных явлений (НЯ)) даже в случае максимального облегчения симптомов [1]. Это связано с тем, что ХОБЛ является прогрессирующим заболеванием, поэтому полная нормализация функциональных показателей легких невозможна.

## Тройная терапия (блок 4)

Комбинированная терапия, включающая в себя иГКС (ДДБА + ДДАХП + иГКС), может быть назначена пациентам следующих категорий [1, 11–13]:

- в качестве стартовой терапии — больным с  $\geq 2$  умеренными обострениями или  $\geq 1$  тяжелым обострением (госпитализациями), если количество эозинофилов в периферической крови составляет  $\geq 300$  кл. / мкл;
- пациентам с обострениями на фоне монотерапии ДДАХП или ДДБА, если количество эозинофилов в периферической крови составляет  $\geq 300$  кл. / мкл;
- пациентам с  $\geq 2$  умеренными обострениями или  $\geq 1$  тяжелым обострением на фоне лечения ДДАХП + ДДБА, если количество эозинофилов в периферической крови составляет  $\geq 100$  кл. / мкл;
- при сочетании ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА).

Наиболее удобным вариантом тройной терапии является применение лекарственного препарата, содержащего все 3 компонента в одном ингаляционном устройстве (средстве доставки), или т. н. тройных фиксированных комбинаций. При использовании одного ингаляционного устройства облегчается обучение пациентов правильному ингаляционному маневру, повышается приверженность лечению и уменьшается вероятность критических ошибок в технике ингаляции [13].

Обоснованием расширения показаний к назначению тройных комбинаций при лечении больных ХОБЛ явились результаты целого ряда крупных международных рандомизированных клинических исследований. При применении фиксированной комбинации флутиказона фураат + умеклидиния бромид + вилантерол по сравнению с комбинацией ДДАХП + ДДБА (умеклидиния бромид + вилантерол) наблюдается снижение частоты среднетяжелых / тяжелых обострений в год на 25 % [14], а по сравнению с комбинацией иГКС + ДДБА (будесонид + формотерол) — на 15 % [11]. Среднегодовая частота обострений ХОБЛ в результате терапии комбинацией в едином ингаляторе будесонид + гликопиррония бромид + формотерол уменьшилась по сравнению с лечением комбинацией гликопиррония бромид + формотерол на 52 %, а по сравнению с лечением комбинацией будесонид + формотерол — на 13 % [15]; при лечении фиксированной комбинацией беклометазон + гликопиррония бромид + формотерол по сравнению с комбинацией индакатерол + гликопиррония бромид — на 15 % [16], а по сравнению с беклометазоном + формотерол — на 23 % [17].

Согласно международным рекомендациям по лечению ХОБЛ, пороговым значением, определяющим чувствительность к иГКС, является содержание эозинофилов периферической крови 100 кл. / мкл.

При значениях эозинофилии крови в пределах 100–300 кл. / мкл назначение иГКС возможно, а при содержании эозинофилов  $> 300$  кл. / мкл — рекомендовано [1]. Отмечается тесная взаимосвязь между уровнями эозинофилов в крови и эффективностью иГКС. Отсутствие или незначительные эффекты на-

блюдаются при более низких значениях эозинофилов и усилении эффектов при более высоких значениях. Пациенты с инфекционными обострениями и / или при содержании эозинофилов  $< 100$  кл. / мкл возвращаются к терапии ДДАХП + ДДБА. У таких больных рассматривается вопрос о назначении муколитических препаратов, рофлумапта, азитромицина. При повторяющихся обострениях и / или содержании эозинофилов  $\geq 100$  кл. / мкл рекомендуется продолжить терапию иГКС + ДДАХП + ДДБА.

Пересмотр базисной терапии необходимо проводить не реже 1 раза в год, подтверждая ее обоснование. При этом количество эозинофилов в крови нельзя использовать в качестве самостоятельного биомаркера без учета риска обострения заболевания и побочных эффектов иГКС [11].

## Фенотип-специфическая терапия (блок 5)

В случае возникновения повторных обострений при терапии комбинацией ДДАХП + ДДБА у пациента без эозинофилии ( $< 100$  кл. / мкл) и / или БА в анамнезе, или при рецидиве обострений на тройной терапии (иГКС + ДДАХП + ДДБА), рекомендуется уточнить фенотип ХОБЛ и назначить фенотип-специфическую терапию (рофлумапт, N-ацетилцистеин, эрдостеин, карбоцистеин, азитромицин) [18–24].

При назначении рофлумапта уменьшается частота среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов с показателями объема форсированного выдоха в 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ )  $< 50\%$  долж., бронхитическим фенотипом и частыми обострениями, несмотря на применение бронхитических препаратов длительного действия [18].

В группу мукоактивных препаратов включены несколько веществ с разными механизмами действия. Регулярное использование муколитических препаратов при ХОБЛ изучалось по результатам нескольких исследований, однако были получены противоречивые результаты [22]. Назначение N-ацетилцистеина 600–1 200 мг в сутки, эрдостеина 600 мг в сутки и карбоцистеина 1 500 мг в сутки рекомендуется пациентам с ХОБЛ при бронхитическом фенотипе и частых обострениях, особенно если не проводится терапия иГКС [21–24]. N-ацетилцистеин, эрдостеин и карбоцистеин также обладают антиоксидантными свойствами, при их назначении может уменьшиться число обострений, однако обычно улучшения легочной функции у пациентов с ХОБЛ не наблюдается [21–24].

Назначение макролидов (азитромицина в режиме длительной терапии по 250 мг в сутки или 500 мг 3 раза в неделю) рекомендуется пациентам с ХОБЛ с бронхоэктазами и частыми гнойными обострениями [19, 20]. По данным исследования продолжительностью 3–12 мес. показано, что при терапии макролидами частота обострений ХОБЛ снижалась в среднем на 37 % по сравнению с плацебо [19]. Широкое использование макролидов ограничивается риском роста резистентности к ним бактерий и побочными эффектами (снижение слуха, кардиотоксичность) [20].



## Деэскалация терапии

Деэскалация терапии возможна только у больных ХОБЛ, получающих комбинированную терапию, включающую иГКС + ДДАХП + ДДБА [25–28]:

- при уровне эозинофилов  $< 100$  кл. / мкл рекомендуется постепенная отмена иГКС со ступенчатым уменьшением суточной дозы в течение 3 мес. до полной отмены иГКС при условии назначения ДДАХП + ДДБА;
- при возникновении НЯ (пневмония, инфекционные обострения, микобактериальные инфекции и др.), связанных с иГКС, рекомендуется постепенная отмена иГКС.

Если по мнению врача пациент не нуждается в продолжении лечения иГКС или возникли НЯ от такой терапии, то иГКС могут быть отменены [26]. При сохранении симптомов на фоне отсутствия обострений ХОБЛ в течение предшествующего года рекомендуется перевод на терапию ДДАХП + ДДБА [7].

Значение  $ОФВ_1 < 50\%$  ранее считалось фактором риска частых обострений ХОБЛ и рассматривалось как показание к назначению комбинации иГКС + ДДБА или иГКС + ДДАХП + ДДБА. В настоящее время такой подход не рекомендуется, поскольку он приводит к развитию НЯ и неоправданным затратам [25].

## Лечение дыхательной недостаточности (блок 6)

Одним из наиболее тяжелых осложнений ХОБЛ, развивающихся на поздних (терминальных) стадиях, является хроническая дыхательная недостаточность, основным признаком которой является развитие гипоксемии, т. е. снижение содержания кислорода в артериальной крови ( $PaO_2$ ).

Длительная кислородотерапия (ДКТ) на сегодняшний день является одним из немногих методов терапии, при которых наблюдается снижение летальности у пациентов с ХОБЛ. При гипоксемии не только сокращается жизнь пациентов с ХОБЛ, но и наблюдаются другие существенные неблагоприятные последствия: ухудшение качества жизни, развитие полицитемии, повышение риска сердечных аритмий во время сна, развитие и прогрессирование легочной гипертензии. ДКТ позволяет уменьшить или устранить все эти негативные эффекты гипоксемии [7, 29].

Параметры газообмена, на которых основаны показания к ДКТ, рекомендуется оценивать только во время стабильного состояния пациентов, т. е. не ранее чем через 3–4 нед. после обострения ХОБЛ [30–32].

При назначении кислородотерапии рекомендуется стремиться к достижению значений  $PaO_2 > 60$  мм рт. ст., периферической сатурации кислорода  $> 90\%$  [33].

ДКТ не рекомендуется проводить пациентам с ХОБЛ, продолжающим курить; не получающим адекватную медикаментозную терапию, направленную на контроль над течением ХОБЛ (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных

путей, иГКС и т. д.); недостаточно мотивированным для данного вида терапии [33, 34].

Длительную домашнюю вентиляцию легких рекомендуется назначать при наличии у больных ХОБЛ симптомов гиповентиляции и по крайней мере одного из следующих признаков [34]:

- хроническая дневная гиперкапния ( $PaCO_2 \geq 50$  мм рт. ст.);
- ночная гиперкапния ( $PaCO_2 \geq 55$  мм рт. ст.);
- дневная гиперкапния ( $PaCO_2 46–50$  мм рт. ст.) и увеличение парциального давления углекислого газа, определенного транскутанным методом ( $PtcCO_2$ )  $\geq 10$  мм рт. ст. во время сна;
- стойкая гиперкапния ( $PaCO_2 > 53$  мм рт. ст.) по крайней мере через 14 дней после завершения искусственной вентиляции легких по поводу острого респираторного ацидоза.

Как правило, при проведении длительной домашней вентиляции легких пациенты используют респираторы в ночное время и, возможно, несколько часов — в дневное время. Параметры вентиляции обычно подбираются в условиях стационара, а затем проводится регулярное наблюдение за пациентами и обслуживание аппаратуры специалистами на дому [34].

У пациентов с ХОБЛ без гиперкапнией или с умеренной гиперкапнией ( $PaCO_2 45–55$  мм рт. ст.) в домашних условиях также возможно использование высокопоточной оксигенотерапии (метод кислородной терапии, при использовании которого доставка подогретой и увлажненной кислородовоздушной смеси осуществляется через носовые канюли при высоких скоростях потока — до 60 л / мин) [35].

## Заключение

Представлен алгоритм, согласно которому в доступной форме систематизированы современные взгляды на индивидуализированные подходы к лечению пациентов с ХОБЛ. Появление новых результатов по эффективности и безопасности создаваемых классов препаратов, комбинаций и средств доставки — непрекращающийся процесс, который, несомненно, окажет влияние на будущие клинические руководства в ближайшее время и откроет новые перспективы для более эффективной и адресной терапии ХОБЛ.

## Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации. Доступно на: [https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL\\_2023\\_draft.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf)
3. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
4. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/copd.s153770.

5. Sestini P., Renzoni E., Robinson S. et al. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (4): CD001495. DOI: 10.1002/14651858.cd001495.
6. Schermer T., Smeenk F., van Weel C. Referral and consultation in asthma and COPD: an exploration of pulmonologists' views. *Neth. J. Med.* 2003; 61 (3): 71–81. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12765227/>
7. Karner C., Cates C.J. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 4 (4): CD008989. DOI: 10.1002/14651858.cd008989.pub2.
8. Van der Molen T., Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centered outcomes. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21 (1): 101–108. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00102.
9. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient reported dyspnea in COPD: the BLAZE study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1599–1609. DOI: 10.1183/09031936.00124013.
10. Singh D., Agusti A., Martinez F.J. et al. Blood eosinophils and chronic obstructive pulmonary disease: a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 review. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206 (1): 17–24. DOI: 10.1164/rccm.202201-0209pp.
11. Calzetta L., Ritondo B.L., de Marco P. et al. Evaluating triple ICS/LABA/LAMA therapies for COPD patients: a network meta-analysis of ETHOS, KRONOS, IMPACT, and TRILOGY studies. *Expert Rev. Respir. Med.* 2021; 15 (1): 143–152. DOI: 10.1080/17476348.2020.1816830.
12. Cazzola M., Rogliani P., Laitano R. et al. Beyond dual bronchodilation – triple therapy, when and why. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17: 165–180. DOI: 10.2147/copd.s345263.
13. Yu A.P., Guérin A., Ponce de Leon D. et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple versus single long-acting maintenance inhalers. *J. Med. Econ.* 2011; 14 (4): 486–496. DOI: 10.3111/13696998.2011.594123
14. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/nejmoa1713901.
15. Ferguson G.T., Rabe K.F., Martinez F.J. et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Resp. Med.* 2018; 6 (10): 747–758. DOI: 10.1016/s2213-2600(18)30327-8.
16. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 391 (10125): 1076–1084. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)30206-x.
17. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta_2$ -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 388 (10048): 963–973. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31354-x.
18. Chong J., Poole P., Leung B., Black P.N. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (5): CD002309. DOI: 10.1002/14651858.cd002309.pub3.
19. Donath E., Chaudhry A., Hernandez-Aya L.F., Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir. Med.* 2013; 107 (9): 1385–1392. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.004.
20. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (8): 689–698. DOI: 10.1056/nejmoa1104623.
21. Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (137): 451–461. DOI: 10.1183/16000617.00002215.
22. Poole P., Black P.N., Cates C.J. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (8): CD001287. DOI: 10.1002/14651858.cd001287.pub4.
23. Zeng Z., Yang D., Huang X., Xiao Z. Effect of carbocysteine on patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 2277–2283. DOI: 10.2147/COPD.S140603.
24. Dal Negro R., Wedzicha J., Iversen M. et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (4): 1700711. DOI: 10.1183/13993003.00711-2017
25. White P., Thorntoh H., Pinnock H. et al. Overtreatment of COPD with inhaled corticosteroids – implications for safety and costs: cross-sectional observational study. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e75221. DOI: 10.1371/journal.pone.0075221.
26. Rossi A., Guerriero M., Corrado A. OPTIMO/AIPO Study Group. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir. Res.* 2014; 15 (1): 77. DOI: 10.1186/1465-9921-15-77.
27. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/nejmoa1407154.
28. Chapman K.R., Hurst J.R., Frent S.M. et al. Long-term triple therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in COPD Patients (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (3): 329–339. DOI: 10.1164/rccm.201803-0405oc.
29. Stoller J.K., Panos R.J., Krachman S. et al. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest.* 2010; 138 (1): 179–187. DOI: 10.1378/chest.09-2555.
30. Sculley J.A., Corbridge S.J., Prieto-Centurion V. et al. Home oxygen therapy for patients with COPD: time for a reboot. *Respir. Care.* 2019; 64 (12): 1574–1585. DOI: 10.4187/respcare.07135.
31. Ergon B., Nava S. Long-term oxygen therapy in COPD patients who do not meet the actual recommendations. *COPD.* 2017; 14 (3): 351–366. DOI: 10.1080/15412555.2017.1319918.
32. Jacobs S.S., Krishnan J.A., Lederer D.J. et al. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (10): e121–141. DOI: 10.1164/rccm.202009-3608st.
33. 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.
34. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационаре и домашних условиях. *Пульмонология.* 2017; 27 (2): 232–249. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-232-249.
35. Nagata K., Horie T., Chohnabayashi N. et al. Home high-flow nasal cannula oxygen therapy for stable hypercapnic COPD: a randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206 (11): 1326–1335. DOI: 10.1164/rccm.202201-0199OC.

Поступила: 06.07.23  
Принята к печати: 27.07.23

## References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
2. Ministry of Health of the Russian Federation [Chronic obstructive pulmonary disease: Clinical guidelines]. Available at: [https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL\\_2023\\_draft.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf) (in Russian).
3. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. [National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
4. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/copd.s153770.

5. Sestini P., Renzoni E., Robinson S. et al. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (4): CD001495. DOI: 10.1002/14651858.cd001495.
6. Schermer T., Smeenk F., van Weel C. Referral and consultation in asthma and COPD: an exploration of pulmonologists' views. *Neth. J. Med.* 2003; 61 (3): 71–81. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12765227/>
7. Karner C., Cates C.J. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 4 (4): CD008989. DOI: 10.1002/14651858.cd008989.pub2.
8. Van der Molen T., Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centered outcomes. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21 (1): 101–108. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00102.
9. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient reported dyspnea in COPD: the BLAZE study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1599–1609. DOI: 10.1183/09031936.00124013.
10. Singh D., Agusti A., Martinez F.J. et al. Blood eosinophils and chronic obstructive pulmonary disease: a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 review. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206 (1): 17–24. DOI: 10.1164/rccm.202201-0209pp.
11. Calzetta L., Ritondo B.L., de Marco P. et al. Evaluating triple ICS/LABA/LAMA therapies for COPD patients: a network meta-analysis of ETHOS, KRONOS, IMPACT, and TRILOGY studies. *Expert Rev. Respir. Med.* 2021; 15 (1): 143–152. DOI: 10.1080/17476348.2020.1816830.
12. Cazzola M., Rogliani P., Laitano R. et al. Beyond dual bronchodilation – triple therapy, when and why. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17: 165–180. DOI: 10.2147/copd.s345263.
13. Yu A.P., Guérin A., Ponce de Leon D. et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple versus single long-acting maintenance inhalers. *J. Med. Econ.* 2011; 14 (4): 486–496. DOI: 10.3111/13696998.2011.594123
14. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/nejmoa1713901.
15. Ferguson G.T., Rabe K.F., Martinez F.J. et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Resp. Med.* 2018; 6 (10): 747–758. DOI: 10.1016/s2213-2600(18)30327-8.
16. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 391 (10125): 1076–1084. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)30206-x.
17. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta_2$ -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 388 (10048): 963–973. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31354-x.
18. Chong J., Poole P., Leung B., Black P.N. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (5): CD002309. DOI: 10.1002/14651858.cd002309.pub3.
19. Donath E., Chaudhry A., Hernandez-Aya L.F., Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir. Med.* 2013; 107 (9): 1385–1392. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.004.
20. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (8): 689–698. DOI: 10.1056/nejmoa1104623.
21. Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (137): 451–461. DOI: 10.1183/16000617.00002215.
22. Poole P., Black P.N., Cates C.J. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (8): CD001287. DOI: 10.1002/14651858.cd001287.pub4.
23. Zeng Z., Yang D., Huang X., Xiao Z. Effect of carbocysteine on patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 2277–2283. DOI: 10.2147/COPD.S140603.
24. Dal Negro R., Wedzicha J., Iversen M. et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (4): 1700711. DOI: 10.1183/13993003.00711-2017
25. White P., Thornto H., Pinnock H. et al. Overtreatment of COPD with inhaled corticosteroids – implications for safety and costs: cross-sectional observational study. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e75221. DOI: 10.1371/journal.pone.0075221.
26. Rossi A., Guerriero M., Corrado A. OPTIMO/AIPO Study Group. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir. Res.* 2014; 15 (1): 77. DOI: 10.1186/1465-9921-15-77.
27. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/nejmoa1407154.
28. Chapman K.R., Hurst J.R., Frent S.M. et al. Long-term triple therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in COPD Patients (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (3): 329–339. DOI: 10.1164/rccm.201803-0405oc.
29. Stoller J.K., Panos R.J., Krachman S. et al. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest.* 2010; 138 (1): 179–187. DOI: 10.1378/chest.09-2555.
30. Sculley J.A., Corbridge S.J., Prieto-Centurion V. et al. Home oxygen therapy for patients with COPD: time for a reboot. *Respir. Care.* 2019; 64 (12): 1574–1585. DOI: 10.4187/respcare.07135.
31. Ergon B., Nava S. Long-term oxygen therapy in COPD patients who do not meet the actual recommendations. *COPD.* 2017; 14 (3): 351–366. DOI: 10.1080/15412555.2017.1319918.
32. Jacobs S.S., Krishnan J.A., Lederer D.J. et al. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (10): e121–141. DOI: 10.1164/rccm.202009-3608st.
33. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392 (in Russian).
34. Avdeev S.N. [Non invasive ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a hospital and at home]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (2): 232–249. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-232-249 (in Russian).
35. Nagata K., Horie T., Chohnabayashi N. et al. Home high-flow nasal cannula oxygen therapy for stable hypercapnic COPD: a randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206 (11): 1326–1335. DOI: 10.1164/rccm.202201-0199OC.

Received: July 06, 2023

Accepted for publication: July 27, 2023

## Информация об авторах / Authors Information

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 Москов-

ский 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](mailto: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](mailto:serg_avdeev@list.ru) (SPIN: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Лешенко Игорь Викторович** — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник научно-клинического отдела Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”» главный

внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской области, заслуженный врач Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: [leshchenkoiv@yandex.ru](mailto:leshchenkoiv@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

**Igor V. Leshchenko**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural Federal State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthiology and Pulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Scientific Director, Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association, Chief Freelance Pulmonologist, Healthcare Ministry of the Sverdlovsk Region, Honored Doctor of the Russian Federation; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: [leshchenkoiv@yandex.ru](mailto:leshchenkoiv@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

**Айсанов Заурбек Рамазанович** — д. м. н., профессор, профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: [aisanov@mail.ru](mailto:aisanov@mail.ru) (SPIN-code: 2723-6685; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

**Zaurbek R. Aisanov**, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, 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.: (495) 965-34-66; e-mail: [aisanov@mail.ru](mailto:aisanov@mail.ru) (SPIN-code: 2723-6685) ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>

#### Участие авторов

**Авдеев С.Н.** — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование статьи

**Лешенко И.В.** — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование статьи

**Айсанов З.Р.** — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование 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

**Avdeev S.N.** — collection and processing of the material, writing, editing

**Leshenko I.V.** — collection and processing of the material, writing, editing

**Aisanov Z.R.** — collection and processing of the material, writing, 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.

# Frailty phenotype in chronic obstructive pulmonary disease patients: prevalence and relation to disease severity

H.W.Abdelwahab<sup>1</sup> ✉, H.M.Shata<sup>1,2</sup>, D.A.Abdelghany<sup>1</sup>, M.O.Elmaria<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mansoura University Hospitals: El Gomhouria St. 60, Dakahlia Governorate, 35516, Mansoura City, Egypt

<sup>2</sup> Damietta University: Talkha – Damietta Rd, Damietta El-Gadeeda City, Kafr Saad, Damietta Governorate, 34511, Damietta, Egypt

## Abstract

Frailty is considered a high risk for falls, disability, hospitalization, and mortality in geriatric and certain chronic-disease populations. So, this study was planned to determine the prevalence of frailty phenotype in Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. **Methods.** 70 stable COPD patients were included in this study. Age, comorbidities (The FRAIL (*Fatigue, Resistance, Ambulation, Illness, and Loss of weight*) scale, BODE index, and *modified Medical Research Council dyspnea score* (mMRC) were recorded. In addition, each patient performed the Six-minute walk test (6-MWT) and underwent a pulmonary function test. **Results.** Frailty was detected in 37.3% of studied patients. However, 43.1% were classified as pre-frail. The presence of frailty was not significantly associated with the age of studied patients ( $p = 0.7$ ). Comorbidities were significantly associated with frailty ( $p = 0.009$ ). Also, the BODE index was significantly higher among patients with frailty ( $p < 0.001$ ). Frailty was significantly associated with forced expiratory volume in 1 second, residual lung volume/Total Lung Capacity, and GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) classification of COPD ( $p = 0.001$ ;  $p = 0.003$ ;  $p = 0.003$  respectively). Frailty was significantly associated with 6-MWD and Borg scale difference (Lowest 6-MWD, highest Borg scale difference were detected in frail patients ( $p = 0.008$ ;  $p = 0.001$ ). **Conclusion.** Frailty is frequent among COPD patients. The presence of frailty is related to disease severity and functional impairment. Evaluation of frailty should be considered as a part of COPD assessment in clinical practice.

**Key words:** frailty, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), FRAIL scale, frailty phenotype.

**Conflict of interests.** The authors declared no conflicts of interest.

**Funding.** This study was not sponsored.

**Ethical expertise:** This study was performed within the essential ethics guidelines of the Mansoura institutional research board (code number: R.22.01.1587). Each patient gave written informed consent to participate in the study.

© Abdelwahab H.W. et al., 2023

For citation: Abdelwahab H.W., Shata H.M., Abdelghany D.A., Elmaria M.O. Frailty phenotype in chronic obstructive pulmonary disease patients: prevalence and relation to disease severity. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 595–599. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-595-599

# Фенотип старческой астении у больных хронической обструктивной болезнью легких: распространенность и связь с тяжестью заболевания

Х.В.Абделвахаб<sup>1</sup> ✉, Х.М.Шата<sup>1,2</sup>, Д.А.Абдельгани<sup>1</sup>, М.О.Эльмария<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Больницы Университета Мансуры: 35516, Египет, Мансура, губернаторство Дакахлия, ул. Эль-Гомхурия, 60

<sup>2</sup> Университет Дамьетты: Талха – Дамьетта Роуд, Дамьетта Эль-Гадида, Кафр Саад, провинция Дамьетта, 34511, Дамьетта, Египет

## Резюме

В гериатрической популяции пациентов с некоторыми хроническими заболеваниями при старческой астении отмечается высокий риск падений, инвалидизации, госпитализации и смерти. **Целью** исследования явилась оценка распространенности фенотипа старческой астении у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Методы.** В исследование были включены пациенты ( $n = 70$ ) со стабильной ХОБЛ, у которых регистрировались возраст, информация о сопутствующих заболеваниях, оценка по шкалам FRAIL (*Fatigue, Resistance, Ambulation, Illness, and Loss of weight* (усталость, устойчивость, ходьба, болезнь и потеря массы тела)) и mMRC (*The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale* – модифицированная шкала одышки Совета медицинских исследований), а также индекс BODE. Кроме того, у каждого пациента проводился 6-минутный шаговый (6-МШТ) и оценивалась функция легких. **Результаты.** У 37,3 % обследованных выявлена старческая астения, состояние еще 43,1 % классифицировано как близкое к старческой астении. Значимой связи старческой астении с возрастом у обследованных пациентов не обнаружено ( $p = 0,7$ ). Связь между старческой астенией и сопутствующими заболеваниями являлась значимой ( $p = 0,009$ ). У пациентов со старческой астенией отмечен достоверно более высокий индекс BODE ( $p < 0,001$ ). Показано также, что старческая астения была значимо связана с показателями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, остаточного объема легких / общей емкости легких и стадией ХОБЛ согласно классификации GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – Глобальная инициатива по диагностике и лечению ХОБЛ) ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,003$ ;  $p = 0,003$  соответственно). Также выраженность старческой астении была в значимой степени связана с результатом 6-МШТ и разницей по шкале Борга, при этом самый низкий результат 6-МШТ и самая высокая разница по шкале Борга обнаружены у пациентов со старческой астенией ( $p = 0,008$ ;  $p = 0,001$  соответственно). **Заключение.** У пациентов с ХОБЛ часто наблюдается ослабленное состояние, что связано со степенью тяжести болезни и функциональными нарушениями. При обследовании пациентов с ХОБЛ в клинической практике необходимо включать оценку степени старческой астении.

**Ключевые слова:** старческая астения, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); шкала FRAIL; фенотип старческой астении.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Исследование проводилось без участия спонсоров.

**Этическая экспертиза.** Исследование проводилось в соответствии с основными этическими принципами институционального исследовательского совета Mansoura (кодовый номер: R.22.01.1587). От каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

© Абдельвахаб Х.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Абдельвахаб Х.В., Шата Х.М., Абдельгани Д.А., Эльмария М.О. Фенотип старческой астении у больных хронической обструктивной болезнью легких: распространенность и связь с тяжестью заболевания. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 595–599. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-595-599

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third major cause of death, with significant clinical and economic consequences [1]. COPD is a heterogeneous illness; some COPD patients have characteristics that many do not (e. g., frequent exacerbations), which impact prognosis [2].

Frailty is a vulnerability syndrome caused by physiologic malfunction and deterioration. It is typically defined as a greater susceptibility to adverse effects. In elderly and some chronic-disease patients, frailty is linked with high morbidity and death [3]. Frailty is frequently measured using the Fried frailty phenotype 3. Individuals with respiratory insufficiency are more prone to frailty [4]. Frailty is a potential risk for non-completion of pulmonary rehabilitation in COPD patients [5].

So, this study was planned to determine the prevalence of frailty phenotype in COPD patients. Also, to verify whether the frailty phenotype is linked with the severity and functional assessment of COPD.

## Methods

Stable COPD patients ( $n = 70$ ) were included in this cross-sectional study. COPD patients who attend the outpatient clinic of the chest medicine department Mansoura University was enrolled. The diagnosis and classifications of COPD were built on *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) guidelines (2021) [6]. This study was performed within the essential ethics guidelines of Mansoura institutional research board (code number: R.22.01.1587).

Age, comorbidities (The FRAIL (*Fatigue, Resistance, Ambulation, Illness, and Loss of weight*)) scale, BODE index, and *modified Medical Research Council dyspnea score* (mMRC) were recorded. In addition, each patient performed the Six-minute walk test (6-MWT) and underwent a pulmonary function test.

**Six-minute walk test.** The Six-minute walk test (6-MWT) was conducted according to the *American Thoracic Society* (ATS) guidelines [7]. Each patient was asked to walk as far as possible in six minutes, during which peripheral oxygen saturation ( $\text{SpO}_2$ ) was recorded. Changes in  $\text{SpO}_2$  ( $\Delta\text{SpO}_2$ ) throughout the 6-MWT were analyzed by subtracting the measurements at baseline from those instantly after walking 6 minutes [8]. Borg scale was also detected at baseline and after 6 minutes.

**Pulmonary function test.** The lung function test was completed corresponding to the ATS guidelines [9] and measured forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second ( $\text{FEV}_1$ ), the diffusion capacity of the lung for carbon monoxide ( $\text{DL}_{\text{CO}}$ ) and RV/TLC. Each one was stated as percentages of the predicted values (FVC,  $\text{FEV}_1$ ,  $\text{DL}_{\text{CO}}$ , RV, RV/TLC, respectively).

**FRAIL scale** [10]. The **Fatigue, Resistance, Ambulation, Illnesses, and Loss of weight** (FRAIL) scale was used to assess frailty. It is a questionnaire with five self-report questions with potential replies of “yes” or “no”, with a point value of 1 or 0 assigned to each. Persons were classed as non-frail (0 points), pre-frail (1 or 2 points), or frail (1 or 2 points) (3 or more points).

**BODE index** [11]. An index determines the 4-year survival of COPD patients depending on BMI,  $\text{FEV}_1$ , level of dyspnea (based on the Medical Research Council dyspnea score), and exercise ability (6-minute walk distance). As the score increases, the 4-year survival rate declines.

**Statistical analysis.** The acquired data was compiled, tabulated, and statistically analyzed using SPSS version 16. Categorical data was displayed as a number (percent), whereas continuous data was provided as a mean (SD) or median (interquartile range) based on the findings of the Shapiro – Wilk test, which was used to evaluate the assumption of normal data distribution. The analysis of variance (ANOVA) (normal distribution data) and Kruskal – Wallis test (non-normal distribution data) were used to compare three groups of frailty. Significant testing was done by using the Chi-Square test or Fisher’s exact test for ordinal data.

## Results

This study included 70 COPD patients (the mean age was 58 years old). Most of them were males (91.4%). GOLD 3 of airflow limitation and COPD group D were reported in 54.3% and 35.3% respectively. In addition, 32.9% had grade 3 of mMRC. 49% of studied patients had hypertension and about 16% had diabetes Miletus (table 1).

Frailty was detected in 37.3% of studied patients. However, 43.1% were classified as pre-frail. The remaining

**Table 1**  
**Characteristics and functional assessment of studied patients ( $n = 70$ )**

**Таблица 1**  
**Характеристика пациентов и результаты оценки функционального состояния ( $n = 70$ )**

|                                         |                |
|-----------------------------------------|----------------|
| Age, years ( $n = 51$ ) (mean $\pm$ SD) | 58.7 $\pm$ 8.7 |
| Sex, $n$ (%):                           |                |
| • males                                 | 64 (91.4)      |
| • females                               | 6 (8.6)        |
| Comorbidity* ( $n = 51$ ), $n$ (%):     |                |
| • diabetes miletus                      | 8 (15.7)       |
| • hypertension                          | 25 (49)        |
| • ischemic heart disease                | 4 (7.8)        |

End of table 1 see page 597



End of table 1. See the beginning on page 596

|                                 |                  |
|---------------------------------|------------------|
| FEV <sub>1</sub> (mean ± SD), % | 46.4 ± 16.2      |
| FVC (mean ± SD), %              | 65.5 ± 17.9      |
| DL <sub>CO</sub> (mean ± SD), % | 70.4 ± 20.6      |
| RV/TLC, median (min/max)        | 134.5 (39 – 273) |
| mMRC, n (%):                    |                  |
| • 0                             | 5 (7.1)          |
| • 1                             | 18 (25.7)        |
| • 2                             | 20 (28.6)        |
| • 3                             | 23 (32.9)        |
| • 4                             | 4 (5.7)          |
| GOLD, n (%):                    |                  |
| • 1                             | 3 (4.3)          |
| • 2                             | 22 (31.4)        |
| • 3                             | 38 (54.3)        |
| • 4                             | 7 (10)           |
| Frailty (n = 61), n (%):        |                  |
| • non                           | 12 (19.6%)       |
| • prefrail                      | 26 (43.1%)       |
| • frail                         | 23 (37.3%)       |

Note: FEV<sub>1</sub> – Forced Expiratory Volume in 1 sec; FVC – Forced Vital Capacity; DL<sub>CO</sub> – Diffusing capacity of the Lungs for carbon monoxide; RV – Residual lung Volume; TLC – Total Lung Capacity; mMRC – modified Medical Research Council dyspnea score; GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; \*, Not mutually exclusive.

Примечание: \* – не взаимноисключающие.

19.6% did not have a frailty table 1. The presence of frailty was not significantly associated with the age of studied patients ( $p = 0.7$ ). Comorbidities were significantly associated with frailty (comorbidities were noticed in 73.9% of patients had frailty and in 25% of patients without frailty;  $p = 0.009$ ). Also, the BODE index was significantly higher

among patients with frailty ( $p < 0.001$ ), table 2. Most of the frail patients had group D COPD. However, most of the non-frail patients had group A with borderline statistical significance ( $p = 0.04$ ), table 2.

As regards the association between frailty and pulmonary function results of studied patients, frailty was significantly associated with FEV<sub>1</sub>, RV/TLC, and GOLD classification of COPD ( $p = 0.001$ , 0.003, and 0.003 respectively). Moreover, a non-significant association was detected with DL<sub>CO</sub> ( $p = 0.2$ ), table 3.

Frailty was significantly associated with 6-MWD and Borg scale difference (Lowest 6-MWD, highest Borg scale difference were detected in frail patients ( $p = 0.008$ , and 0.001). Although no statistically significant association was detected with  $\Delta\text{SpO}_2$  ( $p = 0.08$ ), the highest  $\Delta\text{SpO}_2$  was detected in frail patients.

## Discussion

Considerable heterogeneity of clinical presentation and disease progression occurs within COPD. Although FEV<sub>1</sub> insufficiently explains this heterogeneity, an obvious substitute has not appeared [2].

Frailty is considered a high risk for falls, debility, hospitalization, and death. Frailty has been thought identical to comorbidity, and other physical attributes, but it is known that it might have a biological origin and be a definite clinical syndrome [3]. As a result of the contribution of frailty with important health consequences in patients' chronic diseases, frailty could be an essential predictor in patients with COPD [12].

Frailty was detected in 37.3% of patients in this study. C.C.Kennedy *et al.* [12] found the prevalence of frailty in COPD to be 6%. 25.6% of elderly COPD patients in M.Maddocks *et al.* [5] were frail. However, L.Lahousse *et al.* [13], studied the association between COPD and frailty in the elderly and found that the frailty prevalence was signifi-

**Table 2**  
Association between frailty and characteristics of studied patients; n (%)

**Таблица 2**  
Связь между ослабленностью и другими характеристиками пациентов; n (%)

|                 | Nonfrail  | Prefrail  | Frail     | Significance |                |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|--------------|----------------|
|                 |           |           |           | p            | χ <sup>2</sup> |
| Age (mean ± SD) | 61.5 ± 10 | 60.2 ± 8  | 59 ± 7    | 0.7*         |                |
| Comorbidity:    |           |           |           |              |                |
| • yes           | 3 (25)    | 14 (53.8) | 17 (73.9) | 0.009**      | 9.3            |
| • no            | 9 (75)    | 12 (46.2) | 6 (26.1)  |              |                |
| mMRC:           |           |           |           |              |                |
| • 0 – 1         | 10 (83.3) | 23 (88.4) | 11 (47.8) | 0.001**      | 14.3           |
| • 2 – 4         | 2 (16.7)  | 3 (11.6)  | 12 (52.2) |              |                |
| COPD group:     |           |           |           |              |                |
| • A – B         | 10 (83.3) | 13 (50)   | 10 (43.4) | 0.04**       | 6.4            |
| • C – D         | 2 (16.7)  | 13 (50)   | 13 (56.6) |              |                |
| BODE index      | 1 (0 – 6) | 3 (0 – 7) | 6 (1 – 9) | < 0.001***   |                |

Note: mMRC – modified Medical Research Council dyspnea score; COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease; \*, ANOVA test; \*\*, χ<sup>2</sup> test; \*\*\*, Kruskal – Wallis test.

Примечание: \* – критерий дисперсионного анализа ANOVA; \*\* – критерий χ<sup>2</sup>; \*\*\* – тест Крускала-Уоллиса.

**Table 3**  
**Association between frailty and pulmonary function of studied patients**  
**Таблица 3**  
**Связь между ослабленностью и функцией легких пациентов**

|                                       | Non frail                   | Prefrail                    | Frail                       | Significance |                |
|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|----------------|
|                                       |                             |                             |                             | p            | χ <sup>2</sup> |
| FEV <sub>1</sub> (mean ± SD), %       | 64.2 ± 14.6 <sup>a, b</sup> | 49.3 ± 17.7 <sup>a, c</sup> | 39.7 ± 14.0 <sup>b, c</sup> | 0.001*       |                |
| DL <sub>co</sub> (mean ± SD), %       | 78.1 ± 18.0                 | 67.3 ± 19.0                 | 65.2 ± 23.0                 | 0.2*         |                |
| GOLD, n (%):                          |                             |                             |                             | 0.003**      | 11.7           |
| • 1 – 2                               | 9 (75)                      | 13 (50)                     | 5 (21.7)                    |              |                |
| • 3 – 4                               | 3 (25)                      | 13 (50)                     | 18 (78.3)                   |              |                |
| RV/TLC, median (min/max)              | 122.5 (111 – 142)           | 128 (39 – 204)              | 152 (41 – 221)              | 0.003***     |                |
| 6-MWD, median (min/max), m            | 480 (150 – 540)             | 390 (115 – 720)             | 210 (105 – 600)             | 0.008***     |                |
| ΔSpO <sub>2</sub> median (min/max), % | 0 (0 – 3)                   | 0.5 (0 – 18)                | 2 (0 – 12)                  | 0.08***      |                |
| Borg scale difference                 | 2 (0.5 – 8)                 | 3 (2 – 9)                   | 7 (1 – 9)                   | 0.001***     |                |

Note: FEV<sub>1</sub> – Forced Expiratory Volume in 1 sec; DL<sub>co</sub> – Diffusing capacity of the Lungs for carbon monoxide; GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; RV – Residual Lung Volume; TLC – Total Lung Capacity; 6-MWT – Six-Minute Walk Test; SpO<sub>2</sub> – peripheral oxygen saturation; \*, ANOVA test, Similar superscripted letters indicate p value by Post hoc Bonferroni test (<sup>a</sup>, p = 0.05; <sup>b</sup>, p = 0.001; <sup>c</sup>, p = 0.1; <sup>d</sup>, p = 0.9); \*\*, χ<sup>2</sup> test; \*\*\*, Kruskal – Wallis test.

Примечание: \* – критерий дисперсионного анализа (буквы в верхнем индексе обозначают значение p по апостериорному критерию Бонферрони (<sup>a</sup> – p = 0,05; <sup>b</sup> – p = 0,001; <sup>c</sup> – p = 0,1; <sup>d</sup> – p = 0,9); \*\* – критерий χ<sup>2</sup>; \*\*\*, – тест Крускала–Уоллиса.

cantly higher in participants with COPD (10.2%) compared with participants without COPD (3.4%). The prevalence of frailty was 57.8% in *S.K.Park et al.* [14]. The differences between research in frailty prevalence may be caused by the different frailty measurements used and different sample sizes.

In this study, frailty was significantly associated with FEV<sub>1</sub>, RV/TLC, and GOLD classification of COPD. Most of the frail patients had group D COPD *L.Lahousse et al.* [13] also detect a higher prevalence of frailty in severe airflow limitation, dyspnea, and frequent exacerbations. Prevalence of frailty increased with age, GOLD stage, MRC score, and age-adjusted comorbidity burden in *M.Maddocks et al.* [5].

*C.A.Vaz Fragoso et al.* [4] concluded that frailty and respiratory impairment are sharply associated with one another and significantly increase the risk of death when both are present. This strong association could be contributed to frailty and respiratory impairment shares risk factors (tobacco use and aging) and mechanisms (inflammatory cytokines and endocrine dysfunction) [15, 16].

Furthermore, the presence of frailty was not significantly associated with the age of studied patients in this study. *N.Mittal et al.* [17] studied the prevalence of frailty in patients with chronic lung diseases and found that patients in the frail group did not vary from other patients (prefrail and healthy) as regard comorbid conditions, age, and gender. Frail patients in *N.Mittal et al.* [16] had higher self-reported hospitalizations and falls, increased mortality, and lower gait speeds. Similarly, frailty was significantly associated with 6-MWD, Borg scale difference from 6-MWT, Comorbidities, and BODE index in this study.

In *S.K.Park et al.* [14], COPD patients who had self-stated shortness of breath and comorbid diabetes were more probable to be frail than those who did not.

Several of the changes that occur in the lungs as we age, such as decreased lung function, increased gas trapping,

loss of lung elastic rebound, and expansion of the distal air gaps, are also evident in COPD. COPD is two to three times more common in adults over the age of 60 than in younger age groups. COPD has long been thought to be a form of accelerated lung aging. Many aging-related processes are found in the lungs of COPD patients [18]. Despite this fact, the presence of frailty was not significantly associated with the age of studied patients in this study.

This study has limitations. Such as a small sample size and we used only one frailty assessment tool. Functional evaluation was only measured at our study's baseline. Further research on larger numbers of studied patients with a follow-up of functional parameters and mortality is recommended.

## Conclusion

Frailty is frequent among COPD patients. The presence of frailty is related to disease severity and functional impairment.

Evaluation of frailty should be considered as a part of COPD assessment in clinical practice.

## References / Литература

- Guarascio A.J., Ray S.M., Finch C.K., Self T.H. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon. Outcomes Res.* 2013; 5: 235–245. DOI: 10.2147/ceor.s34321.
- Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (5): 598–604. DOI: 10.1164/rccm.200912-1843cc.
- Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001; 56 (3): M146–156. DOI: 10.1093/gerona/56.3.m146.
- Vaz Fragoso C.A., Enright P.L., McAvay G. et al. Frailty and respiratory impairment in older persons. *Am. J. Med.* 2012; 125 (1): 79–86. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.06.024.

5. Maddocks M., Kon S.S.C., Canavan J.L. et al. Physical frailty and pulmonary rehabilitation in COPD: a prospective cohort study. *Thorax*. 2016; 71 (11): 988–995. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2016-208460.
6. Singh D., Agusti A., Anzueto A. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD Science Committee Report 2019. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (5): 1900164. DOI: 10.1183/13993003.00164-2019.
7. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (1): 111–117. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
8. Alsina-Restoy X., Blanco I., Torralba Y., Palomo M. Modified desaturation distance ratio (mDDR) predicts prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2017; 50: PA2390. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA2390.
9. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–333. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
10. Morley J.E., Malmstrom T.K., Miller D.K. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J. Nutr. Health Aging*. 2012; 16 (7): 601–608. DOI: 10.1007/s12603-012-0084-2.
11. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (10): 1005–1012. DOI: 10.1056/nejmoa021322.
12. Kennedy C.C., Novotny P.J., LeBrasseur N.K. et al. Frailty and clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019; 16 (2): 217–224. DOI: 10.1513/annalsats.201803-175oc.
13. Lahousse L., Ziere G., Verlinden V.J. et al. Risk of frailty in elderly with COPD: a population-based study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2016; 71 (5): 689–695. DOI: 10.1093/gerona/glv154.
14. Park S.K., Richardson C.R., Holleman R.G., Larson J.L. Frailty in people with COPD, using the National Health and Nutrition evaluation survey dataset (2003–2006). *Heart Lung*. 2013; 42 (3): 163–170. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2012.07.004.
15. Andreassen H., Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective. *Eur. Respir. J.* 2003; 46: 2s–4s. DOI: 10.1183/09031936.03.00000203.
16. Kamischke A., Kemper D.E., Castel M.A. et al. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur. Respir. J.* 1998; 11 (1): 41–45. DOI: 10.1183/09031936.98.11010041.
17. Mittal N., Raj R., Islam E.A., Nugent K. The frequency of frailty in ambulatory patients with chronic lung diseases. *J. Prim. Care Community Health*. 2016; 7 (1): 10–15. DOI: 10.1177/2150131915603202.
18. MacNee W. Is chronic obstructive pulmonary disease an accelerated aging disease? *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (Suppl. 5): S429–437. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201602-124AW.

Received: March 09, 2022

Accepted for publication: June 05, 2023

Поступила: 09.03.22

Принята к печати: 05.06.23

## Authors Information / Информация об авторах

**Heba W. Abdelwahab**, MD, Assistant Professor of Chest Medicine, Mansoura University Hospitals; tel.: (0020100) 067-03-65; e-mail: wagihheba84@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8655-1820>)

**Хеба В. Абделвахаб** — врач, доцент кафедры пульмонологии Больницы Университета Мансуры; тел.: (0020100) 067-03-65; e-mail: wagihheba84@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8655-1820>)

**Hanan M. Shata**, MSC, Teaching Assistant, Damietta University; tel.: (0020100) 067-03-65; e-mail: hanan.shata@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7901-8654>)

**Ханан М. Шата** — ассистент преподавателя Университета Дамьетта; тел.: (0020100) 067-03-65; e-mail: hanan.shata@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7901-8654>)

**Dalia A. Abdelghany**, MD, Lecturer of Chest Medicine, Mansoura University Hospitals; tel.: (0020100) 067-03-65; e-mail: dalia0000dalia@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6877-354x>)

**Далия А. Абдельгани** — врач, преподаватель кафедры пульмонологии Больницы Университета Мансуры; тел.: (0020100) 067-03-65; e-mail: dalia0000dalia@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6877-354x>)

**Marwa O. Elmaria**, MD, lecturer of Chest Medicine, Mansoura University Hospitals; tel.: (0020100) 067-03-65; e-mail: marwa.om83@hotmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0195-1601>)

**Марва О. Эльмария** — врач, преподаватель кафедры пульмонологии Больницы Университета Мансуры; тел.: (0020100) 067-03-65; e-mail: marwa.om83@hotmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0195-1601>)

## Authors Contribution

**Abdelwahab H.W.** — study idea, analysis of data, manuscript preparation and review of the manuscript

**Elmaria M.O., Abdelghany D.A., H.M.Shata** — data collection, review of the manuscript, analysis of data

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.

## Участие авторов

**Абделвахаб Х.В.** — идея исследования, анализ данных, подготовка и редактирование рукописи

**Эльмария М.О., Абдельгани Д.А., Шата Х.М.** — сбор данных, анализ данных, редактирование рукописи

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.



# Влияние иммунобиологической терапии на течение полипозного риносинусита в сочетании с тяжелой бронхиальной астмой

Д.О.Тимошенко<sup>1</sup> ✉, К.С.Павлова<sup>1</sup>, О.М.Курбачева<sup>1,2</sup>, М.Е.Дынева<sup>1</sup>, Н.И.Ильина<sup>1-3</sup>, И.П.Шиловский<sup>1</sup>, А.С.Дворников<sup>3</sup>, М.Р.Хаитов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

<sup>3</sup> 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

Полипозный риносинусит (ПРС) часто сопутствует бронхиальной астме (БА). Подобное сочетание приводит к более тяжелому течению обеих патологий и обуславливает рост частоты и тяжести обострений как БА, так и ПРС. В настоящее время ключевой стратегией в терапии тяжелой БА (ТБА) является применение генно-инженерных иммунобиологических препаратов (ГИБП), которые также могут оказывать влияние на симптомы ПРС с учетом общности механизмов, составляющих основу патогенеза данных заболеваний. **Целью** исследования явилась оценка влияния терапии ГИБП на течение ПРС, сочетающегося с ТБА. **Материалы и методы.** В одноцентровое проспективное когортное исследование были включены пациенты ( $n = 49$ ) с ПРС в сочетании с ТБА. Пациенты были распределены на 4 группы (1–4-я) и получали дупилумаб ( $n = 20$ ), бенрализумаб ( $n = 15$ ), меполизумаб ( $n = 7$ ), омализумаб ( $n = 7$ ) соответственно. Пациенты получали ГИБП  $\geq 12$  мес. ( $\min - 12,0$  мес.;  $\max - 52,2$  мес.). Исходно и в процессе терапии оценивались уровень контроля над БА с помощью опросника по контролю над БА (Asthma Control Test – ACT), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, число обострений БА, а также тяжесть симптомов ПРС с помощью опросника SinoNasal Outcome Test-22 (SNOT-22) и количество хирургических вмешательств на полость носа и придаточных пазух носа. Безопасность терапии оценивалась с помощью данных обследования и регистрации нежелательных явлений. **Результаты.** У всех пациентов достигнуто статистически значимое улучшение контроля над БА, функциональных показателей внешнего дыхания, снижение числа обострений БА, при которых требуется терапия системными глюкокортикостероидами, при этом статистически значимых различий между группами не получено ( $p > 0,05$ ). При оценке влияния терапии на течение ПРС показано статистически значимое улучшение контроля для всех групп ( $\Delta$ SNOT-22:  $(-67,3) \pm 23,7$ ,  $p < 0,001$ ;  $(-26,1) \pm 24,6$ ,  $p < 0,001$ ;  $(-34,0) \pm 23,5$ ,  $p = 0,016$ ;  $(-35,1) \pm 25,1$ ,  $p = 0,025$ ), снижение числа операций после назначения терапии ( $\Delta$  числа операций:  $(-5,2) \pm 8,6$ ,  $p < 0,001$ ;  $(-3,7) \pm 3,3$ ,  $p = 0,002$ ;  $(-3,6) \pm 2,4$ ,  $p = 0,036$ ;  $(-1,6) \pm 1,4$ ,  $p = 0,010$ ). При терапии дупилумабом показано большее влияние на улучшение контроля над ПРС по данным опросника SNOT-22 по сравнению с таковым при терапии бенрализумабом ( $p = 0,001$ ) и меполизумабом ( $p = 0,034$ ). **Заключение.** ГИБП, применяемые в настоящее время для лечения ТБА, оказывают положительное действие на симптомы сопутствующего ПРС, однако при этом отмечен ряд ограничений, в частности, недостаточное влияние на процессы ремоделирования и формирования полипозной ткани. По результатам исследования подтверждена актуальность дальнейшего поиска перспективных мишеней для создания новых лекарственных препаратов, при помощи которых решаются поставленные клинические задачи.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, полипозный риносинусит, T2-воспаление, иммунобиологическая терапия, моноклональные антитела.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 19-15-00272 (URL: <https://rscf.ru/project/19-15-00272/>).

**Этическая экспертиза.** Протокол настоящего исследования был одобрен Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства (протокол № 13 от 16.10.17). До включения в исследование все участники подписали добровольное информированное согласие.

© Тимошенко Д.О. и соавт., 2023

Для цитирования: Тимошенко Д.О., Павлова К.С., Курбачева О.М., Дынева М.Е., Ильина Н.И., Шиловский И.П., Дворников А.С., Хаитов М.Р. Влияние иммунобиологической терапии на течение полипозного риносинусита в сочетании с тяжелой бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 600–610. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-600-610

## Impact of biologicals on chronic rhinosinusitis with nasal polyps in combination with severe asthma

Daria O. Timoshenko<sup>1</sup> ✉, Ksenia S. Pavlova<sup>1</sup>, Oksana M. Kurbacheva<sup>1,2</sup>, Miramgul E. Dyneva<sup>1</sup>, Natalia I. Ilina<sup>1-3</sup>, Igor P. Shilovskiy<sup>1</sup>, Anton S. Dvornikov<sup>3</sup>, Musa R. Khaitov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, 115522, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Delegatskaya 20/1, Moscow, 127473, Russia

<sup>3</sup> 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

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is often associated with asthma. This combination aggravates the course of both conditions, including the frequency and severity of asthma and CRSwNP exacerbations. Currently, the main strategy in the treatment of severe asthma is the use of biologicals, which may also impact CRSwNP symptoms, considering the similarity of pathogenic mechanisms of these diseases. **The aim** of our study was to evaluate the impact of biological therapy on CRSwNP in combination with severe asthma. **Methods.** 49 patients with CRSwNP and severe asthma were included in a single-center prospective cohort study. Patients were divided into 4 groups: dupilumab ( $n = 20$ ), benralizumab ( $n = 15$ ), mepolizumab ( $n = 7$ ), and omalizumab ( $n = 7$ ). Patients received the biologicals for at least 12 months ( $min - 12.0$  months;  $max - 52.2$  months). Asthma control (ACT, FEV<sub>1</sub>, the number of asthma exacerbations) and CRSwNP control (SNOT-22, the number of nasal and sinus surgeries) were evaluated at baseline and during treatment. The safety of therapy was assessed by the examination results and the reported adverse events. **Results.** We observed statistically significant improvements in asthma control, respiratory function, and a decrease in the number of asthma exacerbations with the use of biologicals in all groups. However, there were no statistically significant differences between the groups ( $p > 0.05$ ). As for CRSwNP, we found the statistically significant improvements in symptoms ( $\Delta$ SNOT-22 –  $(-67,3) \pm 23,7, p < 0,001$ ;  $(-26,1) \pm 24,6, p < 0,001$ ;  $(-34,0) \pm 23,5, p = 0,016$ ;  $(-35,1) \pm 25,1, p = 0,025$ ) and a decrease in the number of surgeries after therapy ( $\Delta$  number of surgeries –  $(-5,2) \pm 8,6, p < 0,001$ ;  $(-3,7) \pm 3,3, p = 0,002$ ;  $(-3,6) \pm 2,4, p = 0,036$ ;  $(-1,6) \pm 1,4, p = 0,010$ ), in all groups. At the same time, dupilumab showed a greater improvement of CRSwNP control according to the SNOT-22 questionnaire than benralizumab ( $p = 0.001$ ) and mepolizumab ( $p = 0.034$ ). **Conclusion.** Biologicals currently used to treat severe asthma have a beneficial effect on concomitant CRSwNP. However, not all biologicals are characterized by an effect on the processes of polyposis tissue remodeling and formation. Our study confirms the relevance of searching for other potential targets for the development of the new biologicals to address the identified clinical needs.

**Key words:** asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, T2-inflammation, immunobiological therapy, biologicals, biologics, monoclonal antibodies.

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

**Funding.** The study was supported by the Russian Science Foundation grant No.19-15-00272 (URL: <https://rscf.ru/project/19-15-00272>).

**Ethical expertise.** The protocol of this study was approved by the Ethics Committee of the National Research Center – Institute of Immunology of Federal Medical-Biological Agency of Russia (protocol No.13 dated 16.10.17). All participants gave their written consent before enrollment in the study.

© Timoshenko D.O. et al., 2023

For citation: Timoshenko D.O., Pavlova K.S., Kurbacheva O.M., Dyneva M.E., Ilina N.I., Shilovskiy I.P., Dvornikov A.S., Khaitov M.R. Impact of biologicals on chronic rhinosinusitis with nasal polyps in combination with severe asthma. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 600–610 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-600-610

Несмотря на то, что тяжелая бронхиальная астма (ТБА) встречается не более чем у 5–10 % пациентов, страдающих бронхиальной астмой (БА), на ее лечение приходится самая высокая доля затрат. Одним из наиболее перспективных направлений в лечении терапевтически резистентной ТБА является применение моноклональных антител (МАТ), что позволяет улучшить контроль над симптомами и снизить число тяжелых обострений, предотвратить будущие риски, связанные с осложнениями как самой болезни, так и побочным действием других препаратов, главным образом, системных глюкокортикостероидов (сГКС) [1, 2]. Для достижения наилучших результатов выбор генно-инженерного иммунобиологического препарата (ГИБП) должен быть целенаправленным и фенотип-ориентированным, основанным на понимании роли ключевых патогенетических факторов, отвечающих за развитие воспалительного ответа при БА [3].

На основе гистологических исследований биопсийного материала из легких больных ТБА выделены как минимум 2 эндотипа. Наиболее распространенным и изученным среди всех пациентов с ТБА является эозинофильный эндотип (часто называемый Т2-эндотип, или *Type 2 inflammation*), который отличается высокой активностью цитокинов, присущих для клеток 2-го типа, — Th2 (Т-лимфоцитов хелперов 2-го типа) и / или ILC2 (врожденных лимфоидных клеток 2-го типа) — интерлейкинов (IL)-4, -5, -9 и -13, и утолщением базальной мембраны.

Преимущественное доминирование Th<sub>2</sub>-лимфоцитарного ответа свойственно для ТБА, клинически ассоциированной с аллергией (атопическая БА), для которой характерны ранний дебют заболевания, ас-

социация с атопическим дерматитом, аллергическим ринитом, конъюнктивитом, наличие сенсибилизации (наличие аллерген-специфических иммуноглобулинов E (sIgE)) к респираторным аллергенам и связь обострения БА с воздействием причинно-значимого аллергена [4, 5]. При неаллергической эозинофильной БА, как, например, при БА, ассоциированной с полипозным риносинуситом (ПРС) и непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (НПВП-индуцированная БА или аспириновая триада), отмечается повышение активности ILC2 под действием нескольких факторов [6]. У лиц с дезадаптацией иммунного ответа в дыхательных путях в ответ на повреждающее воздействие различных триггерных факторов (поллютанты, в т. ч. табачный дым, промышленные загрязнители воздуха, некоторые вирусы) из респираторного эпителия высвобождаются т. н. алармины: тимусный стромальный лимфопоэтин (*Thymic Stromal Lymphopoietin* – TSLP), IL-25 и IL-33, которые связываются с рецепторами ILC2 и активируют их [7–12]. При этом у пациентов с БА и ПРС отмечается высокий уровень экспрессии гена *IL37*, что может свидетельствовать об участии цитокина IL-37 в компенсаторных противовоспалительных механизмах [13, 14].

Сочетание БА с ПРС является предиктором более тяжелого течения БА и большего числа обострений [15]. ПРС, в свою очередь, является наиболее тяжелой формой из всех риносинуситов как с клинической, так и с терапевтической точек зрения, т. к. течение заболевания может быть не только агрессивным, но и устойчивым к проводимому лечению [16–18]. ПРС характеризуется образованием и рецидивирующей

щим ростом полипов, состоящих преимущественно из отечной ткани, инфильтрированной эозинофилами [19]. Поскольку основу патогенеза БА и ПРС составляют общие триггерные факторы и механизмы развития воспаления, справедливым является суждение о том, что препараты, применяемые при БА, должны оказывать влияние и на течение ПРС [20].

На сегодняшний день в терапии ТБА уже успешно используются антитела, связывающие IgE (омализумаб), антагонисты IL-5 (меполизумаб, реслизумаб) и его рецептора (бенрализумаб), а также антитела, избирательно связывающиеся с  $\alpha$ -цепью рецептора IL-4 / 13 (дупиумаб), а также антагонисты TSLP. Разработаны и продолжаются исследования ГИБП — антагонистов IL-13 (лебрикизумаб, тралокинумаб), антагониста IL-17 (секукинумаб) и его рецептора (бродалумаб), антагониста IL-33 (этокимаб) [21]. Все уже известные и применяемые при ТБА МАТ были также изучены в отношении ПРС, но на сегодняшний день убедительная доказательная база была собрана только для дупиумаба, омализумаба и меполизумаба, что позволило выделить ПРС как отдельное показание в инструкциях к данным препаратам [22].

Очень важно понимание физиологических функций цитокинов и их рецепторов, которые отбираются в качестве мишеней для создания МАТ, с учетом сложных межклеточных взаимодействий и аутокринных механизмов в регуляции иммунного ответа. Изучение молекулярных и клеточных механизмов патогенеза БА в сочетании с ПРС позволит выявить новые кандидатные биомаркеры, которые в дальнейшем могут быть использованы для создания перспективных ГИБП. По результатам данного исследования осуществлялась оценка влияния МАТ, эффекты которых изучены ранее в рамках контролируемых исследований в отношении ПРС, а также их долгосрочная эффективность и безопасность в условиях рутинной клинической практики.

Целью исследования явилась оценка влияния генно-инженерной иммунобиологической терапии (ГИБТ) на течение ПРС в сочетании с ТБА.

## Материалы и методы

На базе отделения бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр “Институт иммунологии”» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ГНЦ “Институт иммунологии”» ФМБА) с ноября 2018 г. по апрель 2023 г. проведено одноцентровое проспективное когортное исследование. Протокол исследования № 13 от 16.10.17 был одобрен Комитетом по этике ФГБУ «ГНЦ “Институт иммунологии”» ФМБА.

До включения в исследование у всех участников получено письменное добровольное информированное согласие.

В исследование были включены пациенты ( $n = 49$ : 15 (32,6 %) мужчин, 31 (67,4 %) женщина; возраст — 18–70 лет) с ТБА и сопутствующим ПРС, имеющие показания для назначения ГИБТ в связи с неконт-

ролируемым течением ТБА. В зависимости от назначенного ГИБП пациенты были распределены на 4 группы (1–4-я) получавших дупиумаб ( $n = 20$ ), бенрализумаб ( $n = 15$ ), меполизумаб ( $n = 7$ ), омализумаб ( $n = 7$ ) соответственно.

На этапе скрининга у всех пациентов проводилось общеклиническое, аллергологическое и инструментальное обследование, на основании которого определялся фенотип и эндотип ТБА, в соответствии с которыми назначалась терапия препаратами дупиумаб, бенрализумаб, меполизумаб, омализумаб. Терапия проводилась в соответствии с режимом дозирования для лечения ТБА, описанным в инструкции к каждому из препаратов. Все пациенты, включенные в исследование, получали ГИБТ  $\geq 12$  мес. (максимальный срок терапии — 52,2 мес.). До начала терапии и через 12 мес. после инициации терапии у каждого пациента оценивался контроль над симптомами БА с помощью опросника по контролю над БА (*Asthma Control Test* — АСТ), фиксировались показатели функции внешнего дыхания, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>, %<sub>долж.</sub>), уточнялось число обострений БА за предшествующие 12 мес., при которых требовалась терапия сГКС.

При оценке тяжести течения ПРС устанавливалось количество предшествующих хирургических вмешательств на полости носа и околоносовых пазух, контроль над симптомами ПРС оценивался с использованием опросника по контролю над исходом болезней носа и околоносовых пазух (*Sino-Nasal Outcome Test-22* — SNOT-22) [23]. Долгосрочная безопасность проводимой терапии оценивалась с помощью данных общеклинического, физикального, инструментального обследования; регистрировались также все нежелательные явления.

В качестве первичной конечной точки исследования проводилась оценка изменений результатов тестирования по опроснику SNOT-22 через 12 мес. после инициации ГИБТ, в качестве вторичной конечной точки — необходимость повторных оперативных вмешательств по поводу ПРС.

Полученные данные анализировались с помощью программного обеспечения для статистической обработки данных, включая MS Excel и Jamovi. Описательный статистический анализ проводился с использованием таких параметров, как среднее арифметическое, мода, медиана, стандартное отклонение. Сравнительный анализ количественных данных между несвязанными совокупностями производился с использованием критерия Краскела–Уоллиса. Сравнительный анализ количественных данных между связанными совокупностями проводился с помощью критерия Уилкоксона. Разница считалась статистически значимой при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Демографическая и клиническая характеристика пациентов приведена в табл. 1, 2, при этом показано, что пациенты всех групп до начала ГИБТ были однородны по возрасту ( $p > 0,05$ ), тяжести БА ( $p > 0,05$  — для АСТ,



Таблица 1  
Общая характеристика участников исследования  
Table 1  
General characteristics of the study participants

| Показатель                          | 1-я группа<br>(дупилумаб) | 2-я группа<br>(бенрализумаб) | 3-я группа<br>(меполизумаб) | 4-я группа<br>(омализумаб) |
|-------------------------------------|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Число пациентов                     | 20                        | 15                           | 7                           | 7                          |
| Пол:                                |                           |                              |                             |                            |
| • мужской                           | 9                         | 4                            | 2                           | 2                          |
| • женский                           | 11                        | 11                           | 5                           | 5                          |
| Средний возраст, годы               | 42,6 ± 13,6               | 49,9 ± 15,5                  | 46,7 ± 11,7                 | 46,7 ± 15,8                |
| Наличие атопии, n (%)               | 10 (50)                   | 6 (40)                       | 3 (42,9)                    | 7 (100)                    |
| Наличие непереносимости НПВП, n (%) | 14 (70)                   | 8 (53,3)                     | 5 (71,4)                    | 3 (42,9)                   |
| Смена препарата, n                  | 0                         | 1                            | 1                           | 0                          |
| Продолжительность терапии, мес.     | 17,4 ± 6,6                | 21,2 ± 15,7                  | 17,8 ± 11,7                 | 13,8 ± 1,9                 |

Примечание: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Таблица 2  
Изменение клинических показателей на фоне проведения генно-инженерной иммунобиологической терапии  
Table 2  
Changes in clinical parameters during immunobiological therapy

| Показатель                                       | Препарат                  |                              |                             |                            |
|--------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                                                  | дупилумаб<br>(1-я группа) | бенрализумаб<br>(2-я группа) | меполизумаб<br>(3-я группа) | омализумаб<br>(4-я группа) |
| SNOT-22, средний балл:                           |                           |                              |                             |                            |
| • до терапии                                     | 82,9 ± 19,1               | 69,3 ± 20,8                  | 62,2 ± 21,5                 | 60,4 ± 22,4                |
| • через 12 мес.                                  | 15,5 ± 11,1               | 43,2 ± 27,1                  | 28,3 ± 11,1                 | 25,3 ± 25,2                |
| Значение <i>p</i> для изменения SNOT-22          | < 0,001                   | < 0,001                      | 0,016                       | 0,025                      |
| АСТ, средний балл:                               |                           |                              |                             |                            |
| • до терапии                                     | 15,2 ± 3,9                | 12,9 ± 3,1                   | 12,4 ± 2,0                  | 13,4 ± 4,7                 |
| • через 12 мес. терапии                          | 23,8 ± 1,5                | 22,2 ± 2,2                   | 23,3 ± 1,3                  | 21,6 ± 3,1                 |
| Значение <i>p</i> для изменения АСТ              | < 0,001                   | < 0,001                      | 0,022                       | < 0,001                    |
| Среднее количество операций:                     |                           |                              |                             |                            |
| • до терапии                                     | 5,2 ± 8,5                 | 3,8 ± 3,4                    | 3,8 ± 2,7                   | 1,7 ± 1,5                  |
| • после терапии                                  | 0                         | 0,2 ± 0,4                    | 0,1 ± 0,4                   | 0,3 ± 0,5                  |
| Значение <i>p</i> для изменения числа операций   | < 0,001                   | 0,002                        | 0,036                       | 0,010                      |
| Среднее число обострений БА:                     |                           |                              |                             |                            |
| • за 12 мес. до терапии                          | 2,3 ± 1,1                 | 2,5 ± 1,0                    | 3,3 ± 1,2                   | 3,0 ± 1,4                  |
| • на фоне терапии                                | 0,1 ± 0,2                 | 0,1 ± 0,3                    | 0,1 ± 0,3                   | 0,3 ± 0,5                  |
| Значение <i>p</i> для изменения числа обострений | < 0,001                   | < 0,001                      | 0,021                       | < 0,001                    |
| ОФВ <sub>1</sub> , %:                            |                           |                              |                             |                            |
| • до терапии                                     | 68,9 ± 10,9               | 65,1 ± 12,6                  | 69,1 ± 14,7                 | 60,5 ± 11,6                |
| • через 12 мес. терапии                          | 94,2 ± 10,3               | 89,3 ± 15,2                  | 96,0 ± 9,5                  | 83,1 ± 19,3                |
| Значение <i>p</i> для изменения ОФВ <sub>1</sub> | < 0,001                   | < 0,001                      | 0,022                       | < 0,001                    |

Примечание: SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test-22) – синусно-назальный итоговый тест-22; АСТ (Asthma Control Test) – опросник по контролю над бронхиальной астмой; БА – бронхиальная астма; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

ОФВ<sub>1</sub>, числа обострений БА), оценке симптомов ПРС при помощи SNOT-22 ( $p > 0,05$ ), а также наличие лекарственной непереносимости НПВП ( $p > 0,05$ ).

Пациенты, получавшие дупилумаб, отличалась исходно бóльшим количеством оперативных вмеша-

тельств ( $p < 0,05$ ), что косвенно свидетельствует о более тяжелом течении ПРС. Во все группы были включены пациенты с атопией, однако среди получавших омализумаб число пациентов с атопией было значимо выше (100 %) по сравнению с таковым в группе по-

лучавших бенрализумаб ( $p = 0,045$ ). Различия между другими группами в отношении наличия атопии были статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ).

Говоря об эффективности в отношении симптомов БА, у пациентов всех 4 групп достигнуто статистически значимое улучшение контроля по данным опросника АСТ ( $\Delta$  АСТ:  $8,6 \pm 3,7$ ,  $p < 0,001$ ;  $9,3 \pm 4,0$ ,  $p < 0,001$ ;  $10,6 \pm 2,5$ ,  $p = 0,022$ ;  $8,1 \pm 2,5$ ,  $p < 0,001$  – для дупилумаба, бенрализумаба, меполизумаба и омализумаба соответственно). Более того, на фоне лечения ГИБП у пациентов всех 4 групп отмечено достоверное улучшение функциональных показателей внешнего дыхания (средняя  $\Delta$  ОФВ<sub>1</sub> для 1-й группы –  $26,3 \pm 13,6$ ,  $p < 0,001$ ; 2-й –  $24,2 \pm 16,9$ ,  $p < 0,001$ ; 3-й –  $26,8 \pm 18,8$ ,  $p = 0,022$ ; 4-й –  $22,6 \pm 9,3$ ,  $p < 0,001$ ), а также выраженное снижение числа обострений БА, при которых требуется терапия сГКС (средняя  $\Delta$  числа обострений за предшествующие 12 мес. для 1-й группы –  $(-2,2) \pm 1,1$ ,  $p < 0,001$ ; 2-й –  $(-2,3) \pm 1,0$ ,  $p < 0,001$ ; 3-й –  $(-3,1) \pm 1,1$ ,  $p = 0,021$ ; 4-й –  $(-2,7) \pm 1,1$ ,  $p < 0,001$ ) (см. табл. 2). При сравнительном анализе изменений АСТ, ОФВ<sub>1</sub>, а также числа обострений БА статистически значимых различий между группами не получено ( $p > 0,05$ ). Таким образом, в рамках данного ограниченного клинического исследования продемонстрирована эффективность всех изучаемых препаратов при назначении согласно выбранному фенотипу в отношении улучшения контроля над симптомами БА и снижения числа обострений.

По результатам анализа влияния терапии ГИБП на течение ПРС отмечено, что для всех групп МАТ первичная и вторичная конечные точки были достигнуты, что выражалось в достоверном улучшении контроля по SNOT-22 ( $\Delta$  SNOT-22 для 1-й группы –  $(-67,3) \pm 23,7$ ,  $p < 0,001$ ; 2-й –  $(-26,1) \pm 24,6$ ,  $p < 0,001$ ; 3-й –  $(-34,0) \pm 23,5$ ,  $p = 0,016$ ; 4-й –  $(-35,1) \pm 25,1$ ,  $p = 0,025$ ) и снижении числа операций после назначения терапии ( $\Delta$  числа операций для 1-й группы –  $(-5,2 \pm 8,6$ ,  $p < 0,001$ ; 2-й –  $(-3,7 \pm 3,3$ ,  $p = 0,002$ ; 3-й –  $(-3,6) \pm 2,4$ ,  $p = 0,036$ ; 4-й –  $(-1,6) \pm 1,4$ ,  $p = 0,010$ ) (см. табл. 2).

При сравнительном анализе показателей у пациентов исследуемых групп продемонстрировано большее влияние на улучшение контроля над ПРС при терапии дупилумабом по данным опросника SNOT-22 по сравнению с таковым при терапии бенрализумабом ( $p = 0,001$ ) и меполизумабом ( $p = 0,034$ ); разница при попарном сравнении других групп оказалась статистически незначимой.

На фоне терапии дупилумабом у всех пациентов при контрольном эндоскопическом исследовании оториноларингологом отмечено уменьшение размеров полипов до полного исчезновения в некоторых случаях, а также снижение объема полипозной ткани в верхнечелюстных пазухах, подтвержденное результатами компьютерной томографии (КТ) (что было не так характерно для других изучаемых в рамках данного ограниченного клинического исследования ГИБП). В группе получавших омализумаб также отмечен хороший эффект, выраженный в уменьшении интенсивности симптомов и предотвращении реци-

дивов, при этом сенсibilизация к респираторным аллергенам была подтверждена у всех пациентов этой группы. Соответственно, можно предположить, что эффекты омализумаба могут быть максимально реализованы при атопическом фенотипе ПРС.

Следует отметить, что при недостаточной эффективности в отношении улучшения симптомов ПРС у пациентов, получающих терапию бенрализумабом ( $n = 1$ ) и меполизумабом ( $n = 1$ ), в дальнейшем потребовалась смена ГИБП на дупилумаб. Поскольку в группу получавших дупилумаб изначально были включены пациенты с более тяжелым течением ПРС (по количеству повторных оперативных вмешательств и необходимости применения сГКС), с учетом скорости наступления терапевтического эффекта (восстановление носового дыхания и обоняния уже после первых инъекций в течение 2–4 нед.) и уменьшения объема полипозной ткани, вплоть до полного исчезновения, можно отметить наибольший эффект дупилумаба в отношении ПРС в сравнении с другими изучаемыми препаратами.

В целом безопасность применения изучаемых в рамках данного ограниченного исследования ГИБП (дупилумаб, бенрализумаб, меполизумаб, омализумаб) можно оценить как высокую: анафилактических или локальных реакций не отмечено. Выявлены особенности в отношении определенных ГИБП, обусловленные механизмом действия и описанные в инструкции к данным препаратам как наиболее характерные. У 14 (70 %) получавших дупилумаб отмечено повышение уровня эозинофилов, при этом для пациентов данного исследования это было клинически незначимо. У 2 (13,3 %) получавших бенрализумаб пациентов с экстремально высоким исходным уровнем эозинофилов периферической крови ( $> 4\,500$  кл. / мкл) после 1-го введения препарата в течение 2 ч отмечена гипертермическая реакция (повышение температуры тела до  $38^\circ\text{C}$ ), разрешившаяся на фоне введения сГКС в течение 2 ч. Данная реакция могла быть обусловлена прямым цитотоксическим действием бенрализумаба и описана в литературных источниках [24]. При последующих введениях бенрализумаба данные реакции не повторялись. При оценке долгосрочной безопасности используемых ГИБП повышения частоты бактериальных, грибковых, паразитарных или иных инфекций не отмечено.

У некоторых пациентов выявлены характерные особенности клинического течения ПРС, а также трудности при проведении ГИБТ. С целью демонстрации данных аспектов в условиях реальной практики приводится клиническое наблюдение.

### Клиническое наблюдение

Пациент Ж. 30 лет обратился с жалобами на одышку при физической нагрузке, приступы затрудненного дыхания, кашель с трудноотделяемой светлой мокротой, заложенность носа, боли и чувство распирания в области левого глаза, отсутствие обоняния.

**Анамнез заболевания:** страдает БА и ПРС в течение последних 12 лет. В качестве базисной ингаляционной терапии получает будесонид / формотерол (960 / 27 мкг в сут-

ки), монтелукаст (10 мг в сутки), сГКС (дипроспан 1,0 мл внутримышечно > 4 раз в год), при этом перечисленные жалобы сохраняются, потребность в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах адrenoцепторов — до 6 раз в сутки, оценка по АСТ — 13 баллов, SNOT-22 — 98 баллов, потребность в деконгестантах — 20–40 инсуффляций в сутки. При этом отмечены высокая приверженность пациента терапии БА и отсутствие ошибок в технике ингаляции. В связи с тяжелым рецидивирующим течением ПРС за период болезни проведено 5 функциональных и 2 радикальные полисинусотомии, осложнением которых явилось разрушение бумажной пластинки решетчатой кости и прорастание полипов в полость левой глазницы со смещением глазного яблока.

По данным клинко-лабораторных исследований отмечается эозинофилия периферической крови (2 850 кл. / мкл), эозинофилия мокроты (70–80 %), повышение уровня общего IgE (560 МЕ / мл).

При аллергологическом обследовании выявлена сенсibilизация к бытовым, эпидермальным и пыльцевым (деревья, сложноцветные травы) аллергенам.

При исследовании функции внешнего дыхания выявлены obstructивные нарушения (снижение ОФВ<sub>1</sub> до 62,1 % долж.).

По данным КТ придаточных пазух носа (ППН) выявлены полиповидные вегетации в пазухах и полости носа; мягкотканый компонент 1,34 × 1,84 см распространяется в полость левой глазницы. Оценка по шкале Лунда–Маккея — 24 балла.

Консультация оториноларинголога: слизистая оболочка полости носа розовая, отечна. Носовые ходы тотально obturированы полипозной тканью, серого цвета, не кровоточащей при контакте. Нижние носовые раковины гипертрофированы, слизистое отделяемое. Гистологическое исследование образца полипозной ткани: выраженная клеточная инфильтрация, что соответствует III степени. Эозинофильный тип полипа.

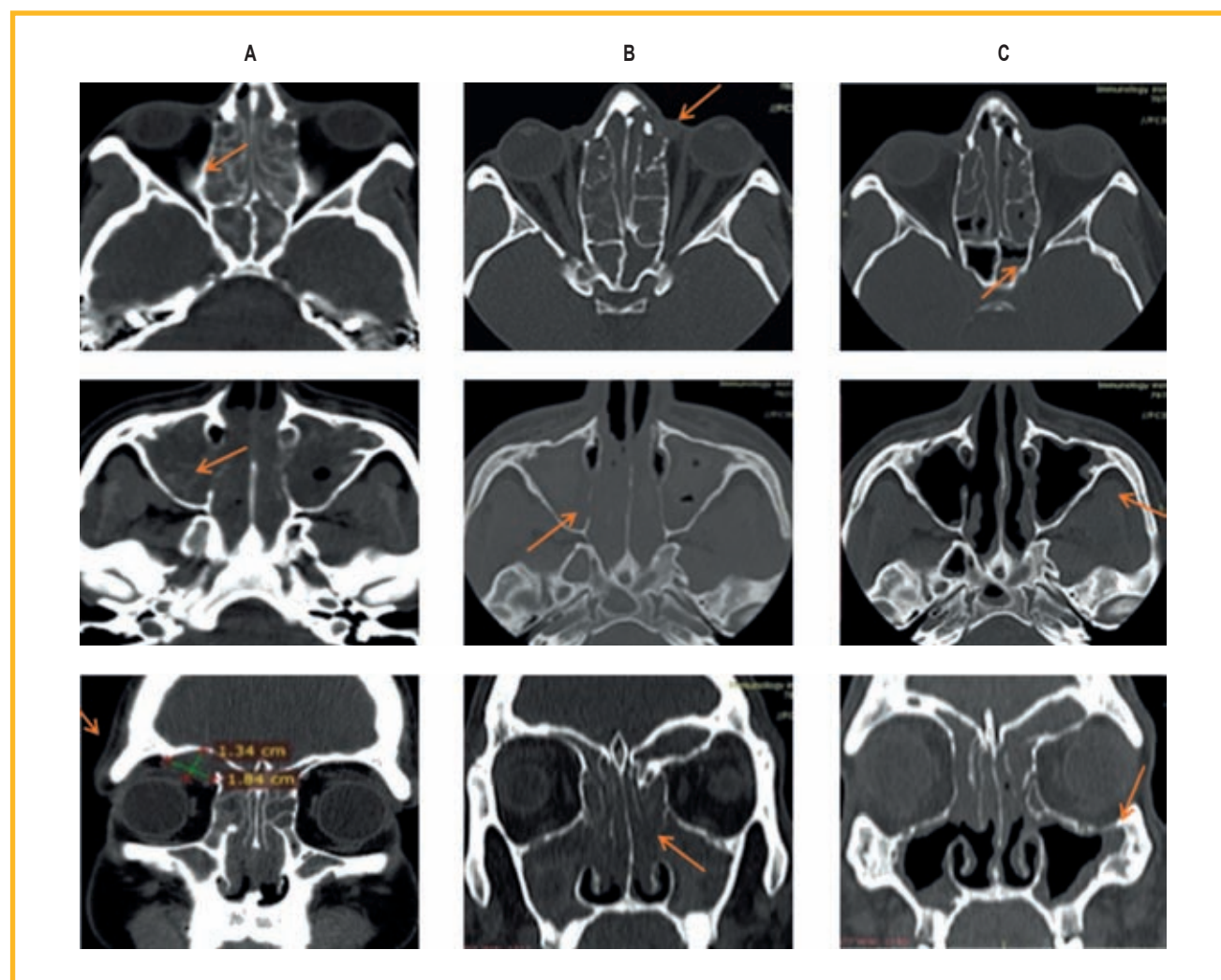


Рисунок. Компьютерно-томографическая картина: А — до терапии генно-инженерными иммунобиологическими препаратами (15.09.17). Околоносовые пазухи тотально заполнены мягкоткаными разрастаниями. Бумажная пластинка решетчатой кости разрушена, мягкотканый компонент 1,34 × 1,84 см распространяется в полость левой глазницы; В — после проведения полисинусотомии на фоне терапии меполизумабом (21.02.20). Состояние после полисинусотомии: пазухи тотально заполнены мягкоткаными разрастаниями. Дефект передней костной стенки левой лобной пазухи; С — спустя 4 мес. от начала терапии дупилумабом (02.09.20): положительная динамика — уменьшение размеров полиповидных разрастаний, восстановление воздушности верхнечелюстных пазух и полости носа

Figure. Computed tomography picture: A, before treatment with biologics (15.09.17). The paranasal sinuses are totally filled with soft tissue growths. The paper plate of the ethmoid bone is destroyed, the soft tissue component 1.34 × 1.84 cm extends into the cavity of the left orbit; B, after polypectomy during therapy with mepolizumab (21.02.20). Condition after polypectomy: The sinuses are totally filled with soft tissue growths. Defect of the anterior bone wall of the left frontal sinus; C, after 4 months from the start of dupilumab (02.09.20): Improvement — decreased size of polypoid growths, restored airiness of the maxillary sinuses and nasal cavity



Пациент консультирован ревматологом, исключен эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (p-ANCA, c-ANCA — не обнаружены), гематологом исключен гиперэозинофильный синдром (не обнаружены причинно-значимые полиморфизмы генов *FIP1L1*, *CHIC2*, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *PDGFRA BA*, *FGFR1*). Данных за наличие аллергического бронхолегочного аспергиллеза также не получено (не выявлены антитела к *Aspergillus fumigatus* и другим возбудителям грибковых инфекций).

Учитывая тяжелое неконтролируемое течение БА с эозинофильным типом воспаления, наличие сопутствующих заболеваний (ПРС, лекарственная непереносимость НПВП), пациенту назначена ГИБТ препаратом меполизумаб в дозе 100 мг 1 раз в 4 нед. На фоне терапии за 12 мес. был достигнут полный контроль над симптомами БА (оценка по АСТ — 25 баллов), ни одного обострения БА не зафиксировано, улучшились функциональные показатели (ОФВ<sub>1</sub> — 96 %<sub>дож.</sub>). Должного контроля над симптомами ПРС не достигнуто (SNOT-22 — 78 баллов); за 12 мес. терапии дополнительно выполнены 2 функциональные полисинусотомии, однако отмечен быстрый рецидив и повторное прорастание полипов в глазницу, при этом сложилась крайне неблагоприятная ситуация, при которой как последующее оперативное вмешательство, так и невыполнение его могли привести к потере глаза.

С учетом нормализации уровня эозинофилов периферической крови принято решение о смене ГИБП на дупилумаб по стандартной схеме. При дальнейшем наблюдении в течение 35 мес. отмечено сохранение контроля над симптомами БА, отсутствие обострений. В отношении ПРС уже после 3-й инъекции дупилумаба отмечена выраженная положительная динамика: улучшение носового дыхания, уменьшение чувства распирания в области глазницы, при осмотре оториноларингологом подтверждено уменьшение объема полипозной ткани, отсутствие необходимости оперативного вмешательства. При продолжении терапии сохранялась тенденция к уменьшению объема полипозной ткани и восстановлению носового дыхания, появилось обоняние, отмечено снижение потребности в деконгестантах, SNOT-22 через 12 мес. терапии — 0 баллов. Выраженная положительная динамика также отмечена по результатам КТ ППН (14 баллов по шкале Лунда—Маккея) (см. рисунок).

В ходе лечения дупилумабом отмечен рост уровня эозинофилов (максимальные значения достигли 2 500 кл. / мкл) с постепенным снижением до 1 250 кл. / мкл. Повышение уровня эозинофилов периферической крови не было ассоциировано с какими-либо клиническими проявлениями и расценено как клинически незначимое.

В настоящее время пациент продолжает получать терапию препаратом дупилумаб, на фоне которой сохраняется контроль над симптомами БА и ПРС. За время терапии обострений БА, а также оперативных вмешательств на полости носа и ППН не отмечено.

## Обсуждение

В рамках ограниченного клинического исследования применения ГИБП в рутинной практике основным показанием для назначения МАТ являлась неконтролируемая ТБА. Продемонстрирована высокая эффективность в отношении симптомов БА всех исследуемых ГИБП, при их применении отмечено снижение частоты обострений и уменьшение объема базисной терапии. При сравнении терапевтических групп

статистически значимых различий в эффективности МАТ в отношении симптомов БА не отмечено, чему способствовал правильный выбор ГИБП с учетом всех фенотипических и эндотипических индивидуальных особенностей для каждого пациента.

При терапии всеми МАТ наблюдалось улучшение носового дыхания, снижение частоты рецидивов — это наглядно продемонстрировано при субъективной оценке своего состояния пациентами (динамика оценки в баллах по опроснику SNOT-22) и свидетельствует об эффективности исследуемых ГИБП в отношении ПРС. В большинстве случаев необходимость в проведении дополнительных оперативных вмешательств после инициации ГИБП отсутствовала. При сравнительном анализе показателей пациентов всех групп показано, что терапия дупилумабом в большей степени оказывала влияние на улучшение контроля над ПРС по сравнению с бенрализумабом и меполизумабом. С учетом исходно более тяжелого течения ПРС у пациентов, получавших дупилумаб (по количеству повторных оперативных вмешательств), а также выдающихся результатов в отношении уменьшения объема полипозной ткани можно отметить наибольший эффект дупилумаба в отношении ПРС по сравнению с другими ГИБП.

Ограничениями данного исследования являлись небольшая когорта пациентов и высокая гетерогенность групп в отношении ПРС. При этом полученные данные согласуются с результатами рандомизированных клинических исследований дупилумаба (SINUS-24, SINUS-52 [25]), бенрализумаба (OSTRO [26], ANDHI [27]), меполизумаба (SYNAPSE [28], MUSCA [29]) и омализумаба (POLYP1, POLYP2 [28, 30]), а также данными обобщающего систематического обзора и метаанализа, благодаря которым подтвердилось, что все рассматриваемые препараты оказывают положительное влияние на симптомы ПРС, при этом наибольший эффект на улучшение качества жизни, оцениваемое по SNOT-22, и снижение риска оперативных вмешательств оказывает дупилумаб [22, 31].

Несмотря на выдающиеся результаты при применении дупилумаба у пациентов с тяжелым ПРС, следует учитывать ограничения по применению данного препарата. Поскольку дупилумаб блокирует ключевые реакции, способствующие миграции эозинофилов в органы-мишени, его применение может приводить к повышению числа эозинофилов в периферической крови. При этом у пациентов с исходно высокой эозинофилией крови назначение дупилумаба может стать причиной развития гиперэозинофильных реакций с их клинической манифестацией. В связи с этим эозинофилия периферической крови должна учитываться при назначении дупилумаба (согласно международным рекомендациям экспертов ЕААС по биологической терапии, исходный уровень эозинофилов периферической крови должен быть  $\geq 1\,500$  кл. / мкл), этот параметр также нуждается в динамическом контроле на фоне проведения анти-IL-4 / 13R $\alpha$ -терапии [21].

При назначении омализумаба, продемонстрировавшего свою эффективность в отношении ПРС по

результатам исследований с высоким уровнем доказательности, вероятно, наибольшей результативности можно достичь у пациентов с атопией. Все пациенты, получавшие омализумаб в рамках исследования, как раз имели сенсibilизацию к респираторным аллергенам, т. к. отбор препаратов в данную группу осуществлялся среди пациентов с аллергическим генезом ТБА, чем и объясняются полученные положительные результаты. В свою очередь, анти-IL5- и анти-IL-5R $\alpha$ -препараты (меполизумаб, бенрализумаб), исходя из антиэозинофильной направленности их действия, вероятно, имеют большую эффективность у пациентов с исходно высоким уровнем эозинофилии.

Основной проблемой терапии тяжелого ПРС является ремоделирование, опосредованное метаплазией бокаловидных клеток, отложением белков субэпителиального матрикса и фиброзом, гиперэкспрессией ангиогенных факторов и гиперплазией / гипертрофией гладкомышечных клеток дыхательных путей. При этом недостаточная удовлетворенность результатами терапии МАТ, применяемыми в настоящее время, в первую очередь, связана именно с их неполным влиянием на структурные изменения [32]. Существует ограниченное число исследований эффектов биологической терапии в отношении ремоделирования *in vivo*. Продemonстрировано, что при терапии омализумабом могут уменьшиться толщина базальной мембраны и отложения фибронектина в дополнение к предотвращению вызванных обострением воспалительных изменений в дыхательных путях [33–35]. При назначении меполизумаба снижалось число бронхиальных эозинофилов, TGF- $\beta_1^+$ -эозинофилов, толщина и иммунореактивность тенацина, а также концентрация TGF- $\beta_1$  в бронхоальвеолярной лаважной жидкости [36]. При терапии бенрализумабом уменьшалось количество эозинофилов в собственной пластинке бронхов и масса гладкой мускулатуры дыхательных путей по сравнению с плацебо. Влияние бенрализумаба на массу гладкой мускулатуры было связано с косвенным эффектом, опосредованным истощением местных эозинофилов TGF- $\beta_1^+$  в собственной пластинке бронхов [37]. Дупилумаб, демонстрирующий выдающиеся результаты в отношении деградации и уменьшения объема полипозной ткани, вероятно, имеет большее влияние на процессы ремоделирования, учитывая важную роль IL-13 в формировании фиброза [32].

По результатам экспериментальных исследований показано, что существует ограниченное временное окно, в течение которого прекращение воспаления позволяет избежать фиброза. За пределами этого временного окна неизбежно происходит ремоделирование ткани, даже если воспаление разрешилось [32]. В этой цепи макрофаги (наиболее распространенные гемопоэтические клетки в паренхиме легких человека) могут переходить из одного состояния в другое, включая провоспалительное, противовоспалительное и противифибротическое. БА и ПРС являются гетерогенными заболеваниями, при этом различные формы ремоделирования дыхательных путей, вероятно, могут составлять основу нескольких фено- / эндотипов. При

количественной идентификации иммунных клеток в эпителии дыхательных путей и подслизистой оболочке также должна учитываться функциональная гетерогенность эозинофилов, макрофагов, тучных клеток, нейтрофилов и базофилов.

Принимая во внимание технические и этические трудности оценки ремоделирования бронхов и пазух носа, создание мышиной модели для изучения этих процессов с оценкой экспериментальных МАТ является крайне перспективным направлением. Необходимо более глубокое понимание иммунологических механизмов формирования различных форм ремоделирования ткани дыхательных путей при различных фенотипах БА и ПРС. У таких пациентов первостепенное значение для картирования клеточного ландшафта и специфических сигнальных сетей верхних и нижних дыхательных путей будет иметь использование транскриптомики одиночных клеток. В свою очередь, по результатам исследования подтверждена актуальность дальнейшего поиска перспективных мишеней для воздействия на процессы ремоделирования при ПРС и необходимости создания новых лекарственных препаратов, при помощи которых решались бы подобные клинические задачи.

## Заключение

БА и ПРС являются сопутствующими заболеваниями, основу которых составляют общие патогенетические факторы, оказывающими взаимное влияние на тяжесть течения и число обострений. При назначении ГИБТ открываются новые возможности лечения тяжелых форм БА и ПРС, однако используемые в настоящее время МАТ, хотя и обладают высокой эффективностью при персонифицированном выборе, имеют ограничения и не могут в должной мере реализовывать свой эффект в отношении всех нозологий. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение молекулярных и клеточных механизмов взаимного влияния БА и ПРС, а также механизмов роста полипов, что будет иметь большое научное и практическое значение. Одним из перспективных направлений в этой области в настоящее время является изучение факторов роста, выделяемых макрофагами, которые, вероятно, играют ключевую роль в процессах ремоделирования и формирования полипозной ткани. На основании полученных данных можно будет предложить ряд перспективных молекулярных биомаркеров для диагностики указанных заболеваний, а также выявить оптимальные биомишени для разработки новых таргетных препаратов.

## Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2023. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> [Accessed: May 01, 2023].
2. Шиловский И.П., Ерошкина Д.В., Бабахин А.А., Хаитов М.Р. Антицитокиновая терапия бронхиальной астмы. *Молекулярная биология*. 2017; 51 (1): 3 – 17. DOI: 10.1134/S0026893316060194.
3. Agache I., Beltran J., Akdis C. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic

- review for the EAACI guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020; 75 (5): 1023–1042. DOI: 10.1111/ALL.14221.
4. Ray A., Raundhal M., Oriss T. et al. Current concepts of severe asthma. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (7): 2394–2403. DOI: 10.1172/JCI84144.
  5. Bruselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat. Med.* 2013; 19 (8): 977–979. DOI: 10.1038/NM.3300.
  6. Курбачева О.М., Дынева М.Е., Шиловский И.П. и др. Особенности молекулярных механизмов патогенеза бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом. *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 7–19. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19.
  7. Buhl R., Humbert M., Bjerrner L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
  8. Hams E., Bermingham R., Fallon P.G. Macrophage and innate lymphoid cell interplay in the genesis of fibrosis. *Front. Immunol.* 2015; 6: 597. DOI: 10.3389/FIMMU.2015.00597.
  9. Таширева Л.А., Завгородская К.О., Перельмутер В.М. Роль лимфоидных клеток врожденного иммунитета в течении опухолевой болезни. *Цитология*. 2016; 58 (12): 901–907. Доступно на: [http://tsitologiya.incras.ru/58\\_12/tashireva.pdf](http://tsitologiya.incras.ru/58_12/tashireva.pdf)
  10. Doherty T.A., Broide D.H. Lipid regulation of group 2 innate lymphoid cell function: Moving beyond epithelial cytokines. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (5): 1587–1589. DOI: 10.1016/J.JACI.2018.02.034.
  11. von Moltke J., O’Leary C., Barrett N. et al. Leukotrienes provide an NFAT-dependent signal that synergizes with IL-33 to activate ILC2s. *J. Exp. Med.* 2017; 214 (1): 27–37. DOI: 10.1084/JEM.20161274.
  12. Allakhverdi Z., Comeau M., Jessup H. et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potentially activates mast cells. *J. Exp. Med.* 2007; 204 (2): 253–258. DOI: 10.1084/JEM.20062211.
  13. Хаитов М.Р., Дынева М.Е., Савлевич Е.Л. и др. Бронхиальная астма в сочетании с полипозным риносинуситом: клиническая характеристика и анализ локальной экспрессии гена IL37. *Иммунология*. 2020; 41 (1): 54–63. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-54-63.
  14. Shilovskiy I., Dyneva M., Kurbacheva O. et al. The role of interleukin-37 in the pathogenesis of allergic diseases. *Acta Naturae*. 2019; 11 (4): 54–64. DOI: 10.32607/20758251-2019-11-4-54-64.
  15. Fokkens W., Lund V., Bachert C. et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019; 74 (12): 2312–2319. DOI: 10.1111/all.13875.
  16. Soler Z., Mace J., Litvack J. et al. Chronic rhinosinusitis, race, and ethnicity. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2012; 26 (2): 110–116. DOI: 10.2500/AJRA.2012.26.3741.
  17. Hamilos D.L. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (4): 693–707. DOI: 10.1016/J.JACI.2011.08.004.
  18. Khalmuratova R., Park J.W., Shin H.W. Immune cell responses and mucosal barrier disruptions in chronic rhinosinusitis. *Immune Netw.* 2017; 17 (1): 60–67. DOI: 10.4110/IN.2017.17.1.60.
  19. Вознесенский Н.А., Княжеская Н.П. Полипозный риносинусит и бронхиальная астма: взгляд пульмонолога. *Практическая пульмонология*. 2005; (2): 32–36. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/polipoznyy-rinosinit-i-bronhialnaya-astma-vzglyad-pulmonologa?ysclid=ll019kq0r5261804114>
  20. Савлевич Е.Л., Курбачева О.М., Егоров В.И. и др. Уровень экспрессии генов цитокинов при разных фенотипах полипозного риносинусита. *Вестник оториноларингологии*. 2019; 84 (6): 42–47. DOI: 10.17116/otorino20198406142.
  21. Agache I., Akdis C., Akdis M. et al. EAACI biologicals guidelines – recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021; 76 (1): 14–44. DOI: 10.1111/ALL.14425.
  22. Agache I., Song Y., Alonso-Coello P. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review for the EAACI guidelines. *Allergy*. 2021; 76 (8): 2337–2353. DOI: 10.1111/ALL.14809.
  23. Hopkins C., Gillett S., Slack R. et al. Psychometric validity of the 22-item sinonasal outcome test. *Clin. Otolaryngol.* 2009; 34 (5): 447–454. DOI: 10.1111/J.1749-4486.2009.01995.X.
  24. Liu W., Ma X., Zhou W. Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (22): e15868. DOI: 10.1097/MD.00000000000015868.
  25. Bachert C., Han J., Desrosiers M. et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019; 394 (10209): 1638–1650. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
  26. Bachert C., Han J., Desrosiers M. et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 149 (4): 1309–1317.e12. DOI: 10.1016/J.JACI.2021.08.030.
  27. Harrison T., Chanez P., Menzella F. et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (3): 260–274. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30414-8.
  28. Han J., Bachert C., Fokkens W. et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (10): 1141–1153. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7.
  29. Chupp G., Bradford E., Albers F. et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (5): 390–400. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X.
  30. Gevaert P., Omachi T., Corren J. et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (3): 595–605. DOI: 10.1016/J.JACI.2020.05.032.
  31. Oykhman P., Paramo F., Bousquet J. et al. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review and network meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 149 (4): 1286–1295. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.09.009.
  32. Varricchi G., Ferri S., Pepys J. et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma. *Allergy*. 2022; 77 (12): 3538–3552. DOI: 10.1111/ALL.15473.
  33. Riccio A., Dal Negro R., Micheletto C. et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2012; 25 (2): 475–484. DOI: 10.1177/03946320120250021.
  34. Zastrzeżyńska W., Przybyszowski M., Bazan-Socha S. et al. Omalizumab may decrease the thickness of the reticular basement membrane and fibronectin deposit in the bronchial mucosa of severe allergic asthmatics. *J. Asthma*. 2019; 57 (5): 468–477. DOI: 10.1080/02770903.2019.1585872.
  35. Roth M., Zhao F., Zhong J. et al. Serum IgE induced airway smooth muscle cell remodeling is independent of allergens and is prevented by Omalizumab. *PLoS One*. 2015; 10 (9): e0136549. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0136549.
  36. Flood-Page P., Menzies-Gow A., Phipps S. et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (7): 1029–1036. DOI: 10.1172/JCI17974.
  37. Chachi L., Diver S., Kaul H. et al. Computational modelling prediction and clinical validation of impact of benralizumab on airway smooth muscle mass in asthma. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (5): 1900930. DOI: 10.1183/13993003.00930-2019.

Поступила: 26.05.23  
Принята к печати: 04.07.23

## References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2023. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> [Accessed: May 01, 2023].
2. Shilovskiy I.P., Eroshkina D.V., Babakhin A.A., Khaitov M.R. [Anticytokine therapy of allergic asthma]. *Molekulyarnaya biologiya*. 2017; 51 (1): 3–17. DOI: 10.1134/S0026893316060194 (in Russian).



3. Agache I., Beltran J., Akdis C. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020; 75 (5): 1023–1042. DOI: 10.1111/ALL.14221.
4. Ray A., Raundhal M., Oriss T. et al. Current concepts of severe asthma. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (7): 2394–2403. DOI: 10.1172/JCI184144.
5. Bruselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat. Med.* 2013; 19 (8): 977–979. DOI: 10.1038/NM.3300.
6. Kurbacheva O.M., Dyneva M.E., Shilovskiy I.P. et al. [Pathogenetic molecular mechanisms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with asthma]. *Pul'monologiya*. 2021; 31(1): 7–19. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19 (in Russian).
7. Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
8. Hams E., Bermingham R., Fallon P.G. Macrophage and innate lymphoid cell interplay in the genesis of fibrosis. *Front. Immunol.* 2015; 6: 597. DOI: 10.3389/FIMM.2015.00597.
9. Tashireva L.A., Zavgorodskaya K.O., Perelmutter V.M. [Role of innate lymphoid cells during cancer]. *Tsitologiya*. 2016; 58 (12): 901–907. Available at: [http://tsitologiya.incras.ru/58\\_12/tashireva.pdf](http://tsitologiya.incras.ru/58_12/tashireva.pdf) (in Russian).
10. Doherty T.A., Broide D.H. Lipid regulation of group 2 innate lymphoid cell function: Moving beyond epithelial cytokines. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (5): 1587–1589. DOI: 10.1016/J.JACI.2018.02.034.
11. von Moltke J., O'Leary C., Barrett N. et al. Leukotrienes provide an NFAT-dependent signal that synergizes with IL-33 to activate ILC2s. *J. Exp. Med.* 2017; 214 (1): 27–37. DOI: 10.1084/JEM.20161274.
12. Allakhverdi Z., Comeau M., Jessup H. et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potentially activates mast cells. *J. Exp. Med.* 2007; 204 (2): 253–258. DOI: 10.1084/JEM.20062211.
13. Khaitov M.R., Dyneva M.E., Savlevich E.L. et al. [Asthma associated with nasal polyps: clinical characteristics and analysis of local expression of IL37 gene]. *Immunologiya*. 2020; 41 (1): 54–63. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-54-63 (in Russian).
14. Shilovskiy I., Dyneva M., Kurbacheva O. et al. The role of interleukin-37 in the pathogenesis of allergic diseases. *Acta Naturae*. 2019; 11 (4): 54–64. DOI: 10.32607/20758251-2019-11-4-54-64.
15. Fokkens W., Lund V., Bachert C. et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019; 74 (12): 2312–2319. DOI: 10.1111/all.13875.
16. Soler Z., Mace J., Litvack J. et al. Chronic rhinosinusitis, race, and ethnicity. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2012; 26 (2): 110–116. DOI: 10.2500/AJRA.2012.26.3741.
17. Hamilos D.L. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (4): 693–707. DOI: 10.1016/J.JACI.2011.08.004.
18. Khalmuratova R., Park J.W., Shin H.W. Immune cell responses and mucosal barrier disruptions in chronic rhinosinusitis. *Immune Netw.* 2017; 17 (1): 60–67. DOI: 10.4110/IN.2017.17.1.60.
19. Voznesenskiy N.A., Knyazheskaya N.P. [Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and bronchial asthma: a pulmonologist's view]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2005; (2): 32–36. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/polipoznyy-rinosinit-i-bronhialnaya-astma-vzglyad-pulmonologa?ysclid=ll0l9kq0r5261804114> (in Russian).
20. Savlevich E.L., Kurbacheva O.M., Egorov V.I. et al. [Gene expression levels of cytokines in different phenotypes of CRSwNP]. *Vestnik otorinolaringologii*. 2019; 84 (6): 42–47. DOI: 10.17116/otorino20198406142 (in Russian).
21. Agache I., Akdis C., Akdis M. et al. EAACI biologicals guidelines – recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021; 76 (1): 14–44. DOI: 10.1111/ALL.14425.
22. Agache I., Song Y., Alonso-Coello P. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review for the EAACI guidelines. *Allergy*. 2021; 76 (8): 2337–2353. DOI: 10.1111/ALL.14809.
23. Hopkins C., Gillett S., Slack R. et al. Psychometric validity of the 22-item sinonasal outcome test. *Clin. Otolaryngol.* 2009; 34 (5): 447–454. DOI: 10.1111/J.1749-4486.2009.01995.X.
24. Liu W., Ma X., Zhou W. Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (22): e15868. DOI: 10.1097/MD.00000000000015868.
25. Bachert C., Han J., Desrosiers M. et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019; 394 (10209): 1638–1650. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
26. Bachert C., Han J., Desrosiers M. et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 149 (4): 1309–1317.e12. DOI: 10.1016/J.JACI.2021.08.030.
27. Harrison T., Chanez P., Menzella F. et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (3): 260–274. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30414-8.
28. Han J., Bachert C., Fokkens W. et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (10): 1141–1153. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7.
29. Chupp G., Bradford E., Albers F. et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (5): 390–400. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X.
30. Gevaert P., Omachi T., Corren J. et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (3): 595–605. DOI: 10.1016/J.JACI.2020.05.032.
31. Oykhman P., Paramo F., Bousquet J. et al. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review and network meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 149 (4): 1286–1295. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.09.009.
32. Varricchi G., Ferri S., Pepys J. et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma. *Allergy*. 2022; 77 (12): 3538–3552. DOI: 10.1111/ALL.15473.
33. Riccio A., Dal Negro R., Micheletto C. et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2012; 25 (2): 475–484. DOI: 10.1177/03946320120250021.
34. Zastrzeżyńska W., Przybyszowski M., Bazan-Socha S. et al. Omalizumab may decrease the thickness of the reticular basement membrane and fibronectin deposit in the bronchial mucosa of severe allergic asthmatics. *J. Asthma*. 2019; 57 (5): 468–477. DOI: 10.1080/02770903.2019.1585872.
35. Roth M., Zhao F., Zhong J. et al. Serum IgE induced airway smooth muscle cell remodeling is independent of allergens and is prevented by Omalizumab. *PLoS One*. 2015; 10 (9): e0136549. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0136549.
36. Flood-Page P., Menzies-Gow A., Phipps S. et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (7): 1029–1036. DOI: 10.1172/JCI117974.
37. Chachi L., Diver S., Kaul H. et al. Computational modelling prediction and clinical validation of impact of benralizumab on airway smooth muscle mass in asthma. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (5): 1900930. DOI: 10.1183/13993003.00930-2019.

Received: May 26, 2023

Accepted for publication: July 04, 2023

## Информация об авторах / Authors Information

**Тимошенко Дарья Олеговна** — аспирант, м. н. с. отделения бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (929) 589-56-06; e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7585-1390>)

**Daria O. Timoshenko**, Post-graduate student, Junior Researcher, Department of Bronchial Asthma, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia tel.: (929) 589-56-06; e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7585-1390>)

**Павлова Ксения Сергеевна** — к. м. н., врач-аллерголог, ведущий научный сотрудник отделения бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: ksenimedical@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>)

**Ksenia S. Pavlova**, Candidate of Medicine, Allergist, Leading Researcher, Department of Bronchial Asthma, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: ksenimedical@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>)

**Курбачева Оксана Михайловна** — д. м. н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства; доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: kurbacheva@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>)

**Oksana M. Kurbacheva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Bronchial Asthma, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; Associate Professor, Department of Clinical Allergy and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: kurbacheva@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>)

**Дынева Мирангуль Есенгельдыевна** — к. м. н., врач-аллерголог, младший научный сотрудник отделения бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: amanturliva.mirangul@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>)

**Mirangul E. Dyneva**, Candidate of Medicine, Allergist, Junior Researcher, Department of Bronchial Asthma, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: amanturliva.mirangul@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>)

**Ильина Наталья Ивановна** — д. м. н., профессор, заместитель директора по клинической работе, главный врач Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства; профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры иммунологии Федерального

государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: instimmun@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>)

**Natalia I. Ilina**, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Clinical Affairs, Chief Physician, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; Professor, Department of Clinical Allergy and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Professor, Department of Immunology, 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) 311-67-78; e-mail: instimmun@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>)

**Шилловский Игорь Петрович** — д. б. н., заместитель директора по науке и инновациям, заведующий лабораторией противовирусного иммунитета Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: igorshilovski@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5343-4230>)

**Igor P. Shilovskiy**, Doctor of Biology, Deputy Director for Science and Innovation, Head of the Laboratory of Antiviral Immunity, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: igorshilovski@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5343-4230>)

**Дворников Антон Сергеевич** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии имени академика Ю.К.Скрипкина лечебного факультета, декан лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 434-36-90; e-mail: dvornikov\_as@rsmu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>)

**Anton S. Dvornikov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Dermatovenereology named after academician Yu.K.Skripkin, Faculty of Medicine, Dean of the Faculty of Medicine, 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.: (495) 434-36-90; e-mail: dvornikov\_as@rsmu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>)

**Хайтов Муса Рахимович** — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства; заведующий кафедрой иммунологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: mr.khaitov@nrcii.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>)

**Musa R. Khaitov**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; Head of the Department of Immunology, 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) 311-67-78; e-mail: mr.khaitov@nrcii.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>)

## Участие авторов

**Курбачева О.М., Павлова К.С., Ильина Н.И., Шилловский И.П., Дворников А.С., Хайтов М.Р.** — концепция и дизайн исследования  
**Павлова К.С., Дынева М.Е., Тимошенко Д.О.** — сбор и обработка данных  
**Павлова К.С., Тимошенко Д.О.** — статистическая обработка данных  
**Павлова К.С., Дынева М.Е., Тимошенко Д.О.** — написание текста  
**Курбачева О.М., Ильина Н.И., Шилловский И.П., Дворников А.С., Хайтов М.Р.** — редактирование текста  
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

## Authors Contribution

**Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Ilina N.I., Shilovskiy I.P., Dvornikov A.S., Khaitov M.R.** — concept and design of the study  
**Pavlova K.S., Dyneva M.E., Timoshenko D.O.** — data collection and processing  
**Pavlova K.S., Timoshenko D.O.** — statistical analysis  
**Pavlova K.S., Dyneva M.E., Timoshenko D.O.** — writing  
**Kurbacheva O.M., Ilina N.I., Shilovskiy I.P., Dvornikov A.S., Khaitov M.R.** — editing  
 All authors have made a significant contribution to the search, analysis, preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

# Динамика функциональных изменений системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких, через 1 год после выписки из стационара

А.В. Черняк<sup>1,2</sup> ✉, М.Х. Мустафина<sup>1,3</sup>, Ж.К. Науменко<sup>1,2</sup>, Е.Н. Калманова<sup>2</sup>, К.А. Зыков<sup>1,4</sup>

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

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

## Резюме

В отдаленные периоды после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 (*COVirus Disease 2019*) при морфологическом исследовании наблюдаются нарушения микроциркуляции в сочетании с мелкими участками повреждения легких. В связи с этим следует оценивать состояние респираторной функции уже после перенесенной НКИ. **Целью** исследования явилось изучение динамики нарушений респираторной функции у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких, с помощью комплексного исследования функции внешнего дыхания (ФВД) (спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста) через 1 год после выписки из стационара. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ( $n = 60$ : 38 мужчин, 22 женщины; возраст – 39–80 лет) с диагностированным интерстициальным процессом в легких вследствие перенесенной НКИ. У всех пациентов дважды выполнялось комплексное обследование ФВД (спирометрия, бодиплетизмография и исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода ( $DL_{CO}$ )) – через 1–6 мес. (1-й визит) и 12–24 мес. (2-й визит) после выписки из стационара. **Результаты.** На 1-м визите у 60 % пациентов выявлены нарушения легочной вентиляции по рестриктивному типу, обструктивные нарушения вентиляции обнаружены лишь у 1 пациента. Снижение  $DL_{CO}$ , скорректированное по уровню гемоглобина ( $DL_{CO\text{ корр.}}$ ) выявлено у 78 % пациентов. На 2-м визите у 1 пациента выявлены обструктивные нарушения, частота рестриктивных нарушений вентиляции составила 29 %, снижение  $DL_{CO\text{ корр.}}$  – 57 %. Показатели легочной вентиляции и газообменной функции легких между визитами статистически значимо различались. Выявлены статистически значимые корреляционные связи между динамикой функциональных показателей системы дыхания и нарушениями, выявленными на 1-м визите после выписки из стационара. **Заключение.** Таким образом, даже через 1 год после перенесенного в тяжелой форме COVID-19-ассоциированного поражения легких наблюдается снижение  $DL_{CO}$  и наличие рестриктивных нарушений вентиляции легких, однако результаты указывают на значительное улучшение показателей ФВД с течением времени.

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

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

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

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

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

© Черняк А.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Черняк А.В., Мустафина М.Х., Науменко Ж.К., Калманова Е.Н., Зыков К.А. Динамика функциональных изменений системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких, через 1 год после выписки из стационара. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 611–621. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-611-621

## Dynamics of functional changes in the respiratory system after COVID-19-associated lung injury at one year after hospital discharge

Alexander V. Chernyak<sup>1,2</sup> ✉, Malika Kh. Mustafina<sup>1,3</sup>, Zhanna K. Naumenko<sup>1,2</sup>, Elena N. Kalmanova<sup>2</sup>, Kirill A. Zykov<sup>1,4</sup>



- <sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia
- <sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia
- <sup>3</sup> 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
- <sup>4</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Delegatskaya 20/1, Moscow, 127473, Russia

### Abstract

Morphological examination reveals microcirculation disorders in combination with small areas of lung damage in the long term after COVID-19. Therefore, the function of the respiratory system should be assessed after COVID-19. **Aim** of this study was to evaluate the dynamics of respiratory dysfunction in patients with COVID-19-associated lung injury using a complex examination of lung function (spirometry, body plethysmography, and lung diffusion testing) one year after hospital discharge. **Methods.** 60 patients (38 men/22 women, aged 39 to 80 years) with a diagnosis of “COVID-19-associated interstitial process in the lungs” were examined. Lung function (spirometry, body plethysmography, and lung diffusion capacity testing) was examined in all patients twice, at 1 – 6 months (visit 1) and at 12 – 24 months (visit 2) after hospital discharge. **Results.** At visit 1, 60% of patients had restrictive pulmonary ventilation disorders. Obstructive ventilation disorders were detected in only 1 patient. Decreased lung diffusion capacity ( $DL_{CO\text{ corr.}}$ ) was found in 78% of patients. At visit 2, obstructive disorders were detected in 1 patient, and the frequency of restrictive ventilation disorders was 29%. Decreased  $DL_{CO\text{ corr.}}$  was noted in 57% of cases. The parameters of pulmonary ventilation and pulmonary gas exchange function differed significantly between visits. Significant correlations were found between changes in the functional parameters of the respiratory system and disorders identified at visit 1 after hospital discharge. **Conclusion.** Thus, there is a decrease in the lung diffusion capacity and the rate of restrictive ventilation disorders even one year after severe COVID-19-associated lung injury. However, our results suggest a marked improvement in respiratory system function over time.

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

**Conflict of interest.** The authors declare absence of conflicts of interest.

**Funding.** The study was conducted without the participation of sponsors. The study was carried out as part of the state task “The impact of the new coronavirus infection SARS-CoV-2 on the functional parameters of the respiratory system during recovery” (code: “Post-COVID-functional diagnostics”).

**Ethical expertise.** The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation (protocol No.01-21, dated May 14, 2021). Each patient gave written informed consent to participate in the study.

**Acknowledgements.** The authors would like to thank Formed company, as well as the doctors of the Department of Pulmonology in the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health” for their assistance and participation in the study.

© Chernyak A.V. et al., 2023

For citation: Chernyak A.V., Mustafina M.Kh., Naumenko Zh.K., Kalmanova E.N., Zykov K.A. Dynamics of functional changes in the respiratory system after COVID-19-associated lung injury at one year after hospital discharge. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 611–621 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-611-621

В мае 2023 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) объявлено о завершении пандемии новой коронавирусной болезни COVID-19 (*COroNaVIrus Disease* 2019). Однако последствия пандемии имеют большое социально-экономическое значение и по сей день [1].

Часть пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких, сообщают о длительно сохраняющихся респираторных и нереспираторных симптомах после выписки из стационара [2–5]. Так, по данным *L.Huang et al.*, по прошествии 1 года у значительного числа выживших после тяжелого COVID-19-ассоциированного поражения легких все еще наблюдаются стойкие нарушения, затрагивающие различные системы организма [4].

В 2020 г. в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) включен термин «постковидный синдром» (код U09.9), который характеризуется неспецифическими симптомами (слабость, утомляемость), неврологическими нарушениями, поражением респираторной и сердечно-сосудистой систем, сохраняющимися после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) [6, 7].

Наиболее тяжелым клиническим проявлением в острую фазу заболевания COVID-19 являлось развитие вирусной интерстициальной пневмонии в виде диффузного альвеолярного повреждения с развитием острого респираторного дистресс-синдрома [8]. В отдаленные периоды после перенесенной инфекции COVID-19 при морфологическом исследовании наблюдаются нарушения микроциркуляции в сочетании с мелкими участками острого повреждения легких [9]. У пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких, предполагается развитие фиброза легких и легочной гипертензии [10]. В связи с этим следует оценивать состояние респираторной функции уже после перенесенной инфекции COVID-19.

Как и в случае с другими коронавирусными инфекциями, такими как тяжелый острый респираторный синдром (*Severe Acute Respiratory Syndrome* – SARS) и ближневосточный респираторный синдром (*Middle East Respiratory Syndrome* – MERS), считается, что у некоторых пациентов может наблюдаться необратимое нарушение респираторной функции в течение месяцев или даже нескольких лет после выписки [11,

12]. Экспертами Британского торакального общества рекомендуется оценивать функцию внешнего дыхания (ФВД) с помощью комплексного исследования (спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода ( $DL_{CO}$ )) у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких, через 12 нед. после выписки [13].

Таким образом, динамическое наблюдение и коррекция состояния пациентов после тяжелого COVID-19-ассоциированного поражения легких в течение длительного времени является актуальной задачей.

Целью исследования явилось изучение динамики нарушений респираторной функции у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких, с помощью комплексного исследования ФВД (спирометрия, бодиплетизмография и диффузионный тест) через 1 год после выписки из стационара.

## Материалы и методы

В проспективное продольное обсервационное многоцентровое исследование включены пациенты ( $n = 60$ : 38 мужчин, 22 женщины; возраст — 39–80 лет) с диагнозом интерстициальный процесс в легких вследствие перенесенной НКИ (J84.8). Все пациенты проходили комплексное обследование ФВД (форсированная спирометрия (далее — спирометрия), бодиплетизмография и исследование  $DL_{CO}$  (далее — диффузионный тест)) в медицинских учреждениях города Москвы (Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России ( $n = 24$ ), Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» ( $n = 12$ ), Университетская клиническая больница № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) ( $n = 24$ )) в течение 1–6 мес. (1-й визит) и повторно через 12–24 мес. (2-й визит) после выписки из стационара. В острый период все пациенты с диагнозом НКИ, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, получали лечение в инфекционных отделениях указанных учреждений. Вирус идентифицирован и подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов (U07.1). Осложнением являлась внебольничная полисегментарная вирусная пневмония, перенесенная в период с апреля 2020 по февраль 2022 гг.

**Критерии включения в анализ:**

- наличие подтвержденного диагноза НКИ, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, осложненная COVID-19-ассоциированным поражением легких;
- заболевание и лечение в стационаре впервые;
- наличие двусторонних изменений в легких, характерных для SARS-CoV-2, по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК);

- возраст от 18 до 80 лет;
- согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения:**

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

Все диагностические тесты у каждого пациента выполнены одним и тем же специалистом функциональной диагностики на одном и том же оборудовании. Исследования проводились с помощью оборудования *PowerCube Body / Diffusion* (GANSORN Medizin Electronic, Германия), *Q-Box* (COSMED, Италия), *MasterScreen Body / Diff* (CareFusion, Германия). Спирометрия, бодиплетизмография и диффузионный тест выполнены с соблюдением стандартов качества исследований Российского респираторного общества, Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики, Российского научного медицинского общества терапевтов, Американского торакального и Европейского респираторного обществ [14–18].  $DL_{CO}$  оценивалась при однократном вдохе газовой смеси, содержащей монооксид углерода (CO), с задержкой дыхания [17, 18].

Анализировались следующие параметры:

- форсированная спирометрия: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ),  $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ , средняя объемная скорость воздушного потока при форсированном выдохе 25–75 % ФЖЕЛ ( $СОС_{25-75}$ );
- бодиплетизмография: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ),  $ООЛ / ОЕЛ$ , функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ), резервный объем выдоха ( $Р_{вд.}$ ), емкость вдоха ( $Е_{вд.}$ ), общее бронхиальное сопротивление ( $R_{aw общ.}$ );
- диффузионный тест: показатель  $DL_{CO}$ , скорректированный по уровню гемоглобина ( $DL_{CO\text{ корр.}}$ ), альвеолярный объем ( $V_A$ ), соотношение  $DL_{CO\text{ корр.}} / V_A$  (константа Крога), скорректированное по уровню гемоглобина ( $K_{CO\text{ корр.}}$ ).

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

На момент выполнения исследований ФВД по данным КТ ОГК у обследованных пациентов сохранялись резидуальные изменения обоих легких после пере-

несенного COVID-19-ассоциированного поражения легких различной степени выраженности. КТ ОГК выполнялась по стандартной методике, сканирование проводилось с задержкой дыхания на вдохе, в спиральном режиме, толщина среза составляла 1,0 мм, матрица — 512 × 512 точек. Для анализа использовались реконструкции с легочным фильтром в аксиальной плоскости.

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

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

## Результаты

Характеристика пациентов и показатели ФВД представлены в табл. 1. *Me* возраста на 1-м визите составила 61 год (нижний квартиль—верхний квартиль — 52–68 лет).

В острый период COVID-19 среднее значение максимального объема поражения легочной ткани по данным КТ ОГК (КТ<sub>макс</sub>) составило  $74 \pm 19$  %, у 36 (60 %) больных это было крайне тяжелое поражение легочной ткани (4-я степень (КТ 4), или  $> 75$  % общего объема). У 17 (28,3 %) пациентов КТ<sub>макс</sub> составляло 50–75 % (КТ 3), у 5 (8,3 %) — 25–50 % (КТ 2), у 2 (3,3 %) —  $\leq 25$  % (КТ 1). *Me* пребывания в стационаре составила 30 (20–44) дней.

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

Хронические заболевания органов дыхания на момент заболевания НКИ, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, являлись критериями исключения, таким образом, наиболее частыми сопутствующими заболеваниями являлись следующие:

- гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца без (застойной) сердечной недостаточности — 32 (62 %) случая;
- ишемическая болезнь сердца — 18 (30 %);
- ожирение — 15 (25 %);
- сахарный диабет — 13 (22 %) случаев.

В рамках 1-го визита, который проходил в течение первых 6 мес. после выписки из стационара, у 60 %

**Таблица 1**  
*Характеристика пациентов, динамика показателей спирометрии, бодиплетизмографии\* и диффузионной способности легких по монооксиду углерода у пациентов (n = 60), перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких, через 1 год после выписки из стационара*

**Table 1**  
*Characteristics of patients, results of spirometry, body plethysmography\*, and lung diffusion capacity in patients (n = 60) with COVID-19-associated lung injury at 1 year after hospital discharge*

| Показатель                                                                | Визит 1          | Визит 2          | p       |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|---------|
| Масса тела, кг                                                            | 90,5 (81–105)    | 95,5 (83–106)    | 0,001   |
| ИМТ, кг / м <sup>2</sup>                                                  | 30,7 (25,8–34,1) | 32,1 (27,9–35,7) | 0,001   |
| Интервал между изменениями КТ <sub>макс</sub> ** и исследованием ФВД, дни | 120 (79–165)     | 426 (379–504)    |         |
| Интервал между выпиской из стационара и исследованием ФВД, дни            | 94 (49–170)      | 389 (358–504)    |         |
| <b>ЖЕЛ:</b>                                                               |                  |                  |         |
| • % доп.                                                                  | 71 ± 15          | 84 ± 15          | < 0,001 |
| • z-оценка                                                                | –2,319 ± 1,238   | –1,265 ± 1,186   | < 0,001 |
| ЖЕЛ < НГН***, n (%)                                                       | 39 (69,6)        | 19 (33,9)        | < 0,001 |
| <b>ФЖЕЛ:</b>                                                              |                  |                  |         |
| • % доп.                                                                  | 75 ± 16          | 88 ± 16          | < 0,001 |
| • z-оценка                                                                | –1,755 ± 1,133   | –0,831 ± 1,088   | < 0,001 |
| ФЖЕЛ < НГН***, n (%)                                                      | 33 (55,0)        | 12 (20,0)        | < 0,001 |

Начало. Окончание таблицы 1 см. на стр. 615



Окончание таблицы 1. Начало см. на стр. 614

|                                                  |                |                |         |
|--------------------------------------------------|----------------|----------------|---------|
| <b>ОФВ<sub>1</sub>:</b>                          |                |                |         |
| • % <sub>доп.</sub>                              | 80 ± 16        | 93 ± 16        | < 0,001 |
| • z-оценка                                       | -1,329 ± 1,058 | -0,473 ± 1,080 | < 0,001 |
| <b>ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ:</b>                   |                |                |         |
| • % <sub>доп.</sub>                              | 108 ± 8        | 106 ± 8        | 0,002   |
| • z-оценка                                       | 0,904 ± 0,951  | 0,681 ± 0,958  | 0,002   |
| <b>ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ &lt; НГН***, n (%)</b> |                |                |         |
|                                                  | 1 (1,7)        | 1 (1,7)        | 0,480   |
| <b>СОС<sub>25-75</sub>:</b>                      |                |                |         |
| • % <sub>доп.</sub>                              | 118 ± 38       | 128 ± 44       | 0,004   |
| • z-оценка                                       | 0,368 ± 1,031  | 0,590 ± 1,083  | 0,008   |
| <b>ОЕЛ:</b>                                      |                |                |         |
| • % <sub>доп.</sub>                              | 76 ± 15        | 87 ± 14        | < 0,001 |
| • z-оценка                                       | -1,991 ± 1,254 | -1,059 ± 1,124 | < 0,001 |
| <b>ОЕЛ &lt; НГН***, n (%)</b>                    |                |                |         |
|                                                  | 33 (60,0)      | 16 (29,1)      | < 0,001 |
| <b>ФОЕ:</b>                                      |                |                |         |
| • % <sub>доп.</sub>                              | 77 ± 18        | 86 ± 22        | < 0,001 |
| • z-оценка                                       | -1,250 ± 0,969 | -0,802 ± 1,152 | < 0,001 |
| <b>ООЛ:</b>                                      |                |                |         |
| • % <sub>доп.</sub>                              | 89 ± 22        | 95 ± 22        | 0,009   |
| • z-оценка                                       | -0,460 ± 0,802 | -0,220 ± 0,784 | 0,009   |
| <b>ООЛ / ОЕЛ:</b>                                |                |                |         |
| • % <sub>доп.</sub>                              | 118 ± 19       | 110 ± 19       | 0,005   |
| • z-оценка                                       | 0,829 ± 0,853  | 0,453 ± 0,827  | 0,005   |
| <b>РО<sub>выд.</sub>:</b>                        |                |                |         |
| • % <sub>доп.</sub>                              | 68 ± 40        | 77 ± 40        | 0,061   |
| • z-оценка                                       | -0,897 ± 1,054 | -0,679 ± 1,024 | 0,047   |
| <b>Е<sub>вд.</sub>:</b>                          |                |                |         |
| • % <sub>доп.</sub>                              | 74 ± 20        | 89 ± 17        | < 0,001 |
| • z-оценка                                       | -1,411 ± 1,070 | -0,590 ± 0,894 | < 0,001 |
| <b>R<sub>ав общ.</sub>, кПа·с / л</b>            |                |                |         |
|                                                  | 0,26 ± 0,12    | 0,27 ± 0,15    | 0,903   |
| <b>DL<sub>СО корр.</sub>:</b>                    |                |                |         |
| • % <sub>доп.</sub>                              | 59 ± 19        | 73 ± 18        | < 0,001 |
| • z-оценка                                       | -3,094 ± 1,600 | -1,860 ± 1,262 | < 0,001 |
| <b>DL<sub>СО корр.</sub> &lt; НГН***, n (%)</b>  |                |                |         |
|                                                  | 47 (78,3)      | 34 (56,7)      | < 0,001 |
| <b>K<sub>СО корр.</sub>:</b>                     |                |                |         |
| • % <sub>доп.</sub>                              | 80 ± 18        | 86 ± 18        | < 0,001 |
| • z-оценка                                       | -1,431 ± 1,291 | -0,951 ± 1,193 | < 0,001 |
| <b>V<sub>А</sub>:</b>                            |                |                |         |
| • % <sub>доп.</sub>                              | 74 ± 15        | 86 ± 14        | < 0,001 |
| • z-оценка                                       | -2,365 ± 1,361 | -1,263 ± 1,212 | < 0,001 |
| <b>Общий гемоглобин, г / л</b>                   |                |                |         |
|                                                  | 141 (130–146)  | 146 (134–146)  | 0,035   |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ФВД – функция внешнего дыхания; КТ<sub>мкс</sub> – максимальный объем поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки в острой фазе инфекции COVID-19; НГН – нижняя граница нормы; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СОС<sub>25-75</sub> – средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % форсированной жизненной емкости легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; Е<sub>вд.</sub> – емкость вдоха; РО<sub>выд.</sub> – резервный объем выдоха; R<sub>ав общ.</sub> – общее бронхиальное сопротивление дыхательных путей; DL<sub>СО корр.</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода с коррекцией на концентрацию общего гемоглобина; K<sub>СО корр.</sub> – соотношение показателей диффузионной способности легких по монооксиду углерода и альвеолярного объема с коррекцией на гемоглобин; V<sub>А</sub> – альвеолярный объем; \* – бодиплетизмография выполнена у 55 пациентов, спирометрия и исследование диффузионной способности легких – у всех пациентов; данные представлены как медиана (нижний квартиль–верхний квартиль) или среднее значение ± стандартное отклонение; \*\* – максимальный объем поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки в острой фазе инфекции COVID-19; \*\*\* – нижняя граница нормы определялась при значении z-оценки соответствующего показателя (-1,645); статистически значимых различий между группами не выявлено; красным шрифтом выделены значения ниже нижней границы нормы.

Note: \* – body plethysmography was performed in 55 patients, spirometry and lung diffusion capacity testing – in all patients; data are presented as median (lower quartile – upper quartile) or mean ± standard deviation; \*\* – the maximum volume of lung tissue damage according to computed tomography of the chest organs in the acute phase of COVID-19 infection; \*\*\* – the lower normal limit was determined at z-score of the corresponding indicator equal to -1.645; no statistically significant differences between groups were found; values below the lower normal limit are highlighted in red.

пациентов выявлены нарушения легочной вентиляции по рестриктивному типу (снижение ОЕЛ < НГН), обструктивные нарушения вентиляции обнаружены лишь у 1 пациента (снижение  $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$  < НГН) (см. табл. 1). Более частой находкой являлось нарушение газотранспортной функции легких: снижение  $\text{DL}_{\text{CO}}$  выявлено у 78 % пациентов. На 2-м визите, через 1 год после выписки из стационара, обструктивные нарушения выявлены также у 1 пациента, тогда как частота рестриктивных нарушений вентиляции снизилась и составила 29 % (см. рисунок, А). При этом в целом по группе средние значения показателей легочной вентиляции составляли пределы нормы. Единственным функциональным отклонением через 1 год после выписки из стационара оставалось снижение средних значений  $\text{DL}_{\text{CO корр.}}$ , в общей группе снижение  $\text{DL}_{\text{CO корр.}}$  на 2-м визите выявлено у 57 % пациентов (см. рисунок, В).

Выявлены статистически значимые различия между показателями легочной вентиляции и газообменной функции легких между визитами (табл. 1), а также статистически значимые корреляционные связи между изменениями функциональных показателей за период наблюдения и нарушениями, выявленными на 1-м визите (табл. 2). Показатели со временем восстанавливаются и выраженность этих изменений коррелирует с исходными значениями: чем более выраженные изменения установлены на 1-м визите, тем более выраженное улучшение отмечалось на 2-м визите. Динамика функциональных показателей не зависела от показателей  $\text{КТ}_{\text{макс.}}$ , длительности пребывания в стационаре, возраста пациента и индекса массы тела,

временного интервала между началом заболевания, выявления  $\text{КТ}_{\text{макс.}}$  или выпиской из стационара и проведением исследований ФВД на 2-м визите.

## Обсуждение

Интерес исследователей всего мира к анализу состояния пациентов, перенесших НКИ, особенно в тяжелой форме, не угасает. Последствия острой фазы заболевания многие пациенты ощущают в течение длительного времени, поэтому нуждаются в медицинском наблюдении и продолжительной реабилитации после выписки из стационара. Большое количество таких случаев послужило основанием для включения в МКБ-10 нового заболевания — «постковидный синдром». В некоторых странах приняты термины «лонг-COVID» (клинические проявления НКИ в течение 4–12 нед. от дебюта заболевания) и «пост-COVID» (клинические проявления на протяжении > 12 нед.) [19]. ВОЗ постковидный синдром определяется как персистирующие в течение  $\geq 2$  мес. симптомы, которые нельзя объяснить другими причинами, спустя 3 мес. от дебюта заболевания [1]. Из респираторных симптомов, которые чаще всего сохраняются в течение длительного времени — это одышка и кашель. По данным *D.T. Arnold et al.* [20], у 74 % пациентов в течение 12 нед. после выписки из стационара сохраняются респираторные симптомы, тогда как значимые рентгенологические и функциональные нарушения регистрируются только в 35 % случаев. По некоторым данным, помимо диффузного альвеолярного повреждения в острую фазу заболевания

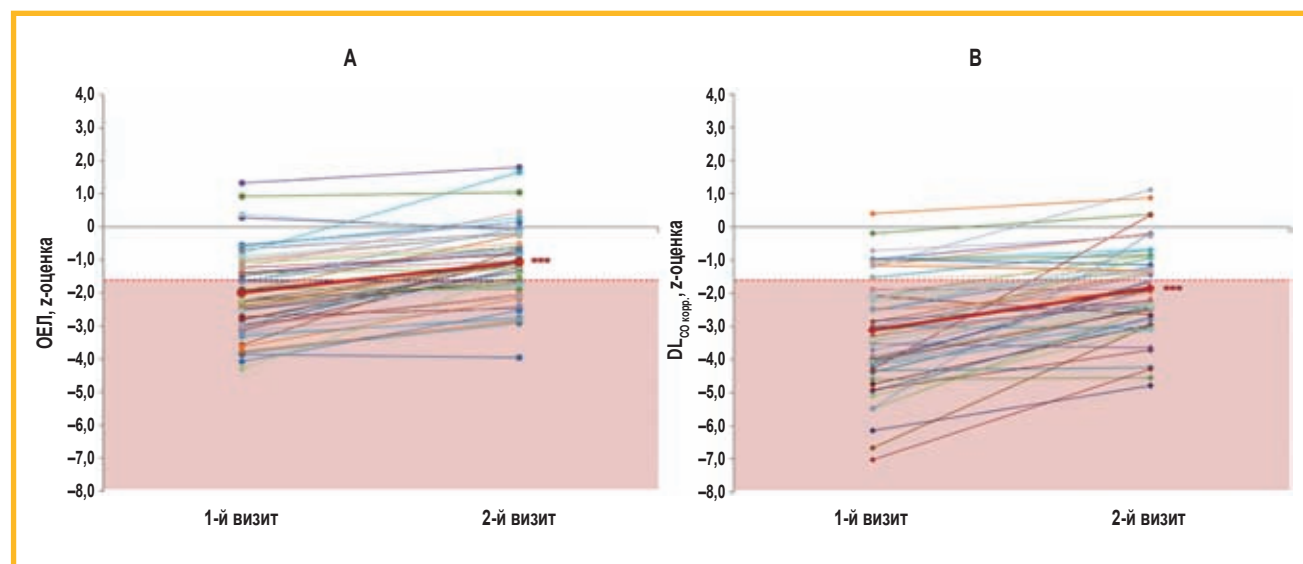


Рисунок. Динамика функциональных показателей во времени: А — общей емкости легких ( $n = 55$ ); В — диффузионной способности легких с коррекцией на концентрацию общего гемоглобина ( $n = 60$ ). Красная сплошная линия демонстрирует динамику среднего значения\*, красная пунктирная линия указывает на нижнюю границу нормы ( $z$ -оценка =  $-1,645$ ). Площадь, закрашенная розовым, означают патологически сниженные значения функциональных показателей. Медиана временного интервала между выпиской из стационара и 1-м визитом — 94 дня, между выпиской из стационара и 2-м визитом — 389 дней.

Примечание: \* —  $p < 0,001$ .

Figure. Dynamics of functional parameters over time: A, total lung capacity ( $n = 55$ ) and B, lung diffusion capacity corrected for total hemoglobin concentration ( $n = 60$ ). The red solid line shows the mean value\*, the red dotted line indicates the lower normal limit ( $z$ -score =  $-1,645$ ). The area shaded in pink shows the abnormally low values of functional parameters. Median time interval between hospital discharge and visit 1 is 94 days, median time interval between hospital discharge and visit 2 is 389 days.

Note: \*,  $p < 0.001$ .

Таблица 2

*Коэффициенты корреляции и статистическая значимость между динамикой функциональных показателей между визитами и данными на 1-м визите после выписки из стационара*

Table 2

*Correlation coefficients and statistical significance of changes of functional parameters between visits and the values at visit 1 after hospital discharge*

| Показатель (z-оценка)         | Δ ФЖЕЛ (z-оценка) | Δ ОФВ <sub>1</sub> (z-оценка) | Δ ЖЕЛ (z-оценка) | Δ ОЕЛ (z-оценка) | Δ DL <sub>CO</sub> корр. (z-оценка) |
|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|------------------|------------------|-------------------------------------|
| <b>ФЖЕЛ:</b>                  |                   |                               |                  |                  |                                     |
| • <i>r</i>                    | –0,43             | –0,39                         | –0,41            | –0,39            | –0,38                               |
| • <i>p</i>                    | 0,001             | 0,002                         | 0,002            | 0,003            | 0,003                               |
| <b>ОФВ<sub>1</sub>:</b>       |                   |                               |                  |                  |                                     |
| • <i>r</i>                    | –0,41             | –0,35                         | –0,37            | –0,37            | –0,39                               |
| • <i>p</i>                    | 0,001             | 0,005                         | 0,005            | 0,005            | 0,002                               |
| <b>ЖЕЛ:</b>                   |                   |                               |                  |                  |                                     |
| • <i>r</i>                    | –0,41             | –0,37                         | –0,44            | –0,41            | –0,36                               |
| • <i>p</i>                    | 0,002             | 0,006                         | 0,001            | 0,002            | 0,007                               |
| <b>ОЕЛ:</b>                   |                   |                               |                  |                  |                                     |
| • <i>r</i>                    | –0,34             | –0,33                         | –0,37            | –0,46            | –0,36                               |
| • <i>p</i>                    | 0,011             | 0,013                         | 0,005            | < 0,001          | 0,007                               |
| <b>E<sub>вд</sub>:</b>        |                   |                               |                  |                  |                                     |
| • <i>r</i>                    | –0,37             | –0,37                         | –0,39            | –0,55            | –0,38                               |
| • <i>p</i>                    | 0,005             | 0,006                         | 0,003            | < 0,001          | 0,004                               |
| <b>DL<sub>CO</sub> корр.:</b> |                   |                               |                  |                  |                                     |
| • <i>r</i>                    | –0,58             | –0,51                         | –0,61            | –0,60            | –0,62                               |
| • <i>p</i>                    | < 0,001           | < 0,001                       | < 0,001          | < 0,001          | < 0,001                             |
| <b>K<sub>CO</sub> корр.:</b>  |                   |                               |                  |                  |                                     |
| • <i>r</i>                    | –0,41             | –0,37                         | –0,51            | –0,47            | –0,50                               |
| • <i>p</i>                    | 0,001             | 0,009                         | < 0,001          | < 0,001          | < 0,001                             |
| <b>V<sub>A</sub>:</b>         |                   |                               |                  |                  |                                     |
| • <i>r</i>                    | –0,45             | –0,43                         | –0,44            | –0,46            | –0,40                               |
| • <i>p</i>                    | < 0,001           | 0,001                         | 0,001            | < 0,001          | 0,002                               |

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; E<sub>вд</sub> – емкость вдоха; DL<sub>CO</sub> корр. – диффузионная способность легких по монооксиду углерода с коррекцией на концентрацию общего гемоглобина; K<sub>CO</sub> корр. – соотношение показателей диффузионной способности легких по монооксиду углерода и альвеолярного объема с коррекцией на гемоглобин; V<sub>A</sub> – альвеолярный объем; *r* – коэффициент корреляции; *p* – статистическая значимость.

Note: *r*, correlation coefficient; *p*, statistical significance.

и тромбоза сосудов микроциркуляторного русла [21, 22], может повреждаться кардиореспираторный центр ствола головного мозга с учетом длительной регенерации нейронов данной области [23, 24].

Распространенность постковидного синдрома в разных странах значительно варьируется, что отмечается как зарубежными, так и отечественными авторами [25–28]. У исследователей нет единого мнения по поводу термина «постковидный синдром», кроме того, по данным научных работ отмечены различия по срокам оценки симптомов, дизайну и группам сравнения.

В данное исследование были включены пациенты с диагнозом интерстициальный процесс в легких вследствие перенесенной НКИ. Дизайном исследования предполагалось выполнение комплексного исследования ФВД (спирометрия, бодиплетизмография и исследование DL<sub>CO</sub>) в течение первых 6 мес.

(1-й визит) и через 12–24 мес. (2-й визит) после выписки из стационара. На 1-м визите наиболее часто выявлялись нарушения газообменной функции легких (снижение DL<sub>CO</sub> корр. выявлено у 78 % пациентов общей группы). Рестриктивные нарушения легочной вентиляции также наблюдались в 60 % случаев, тогда как обструктивные нарушения вентиляции – только у 1 пациента. Следует отметить, что у подавляющего большинства обследованных пациентов (88 %) при получении стационарного лечения выявлено тяжелое и крайне тяжелое повреждение легочной ткани. Полученные данные согласуются с таковыми, полученными Г.Б.Абдуллаевой и соавт. [29].

X.Zhao et al. показано, что у 71 % пациентов, перенесших в период пандемии вирусную пневмонию, спустя 3 мес. после острого состояния выявлялись рентгенологические изменения в легких, у 25 % – функциональные нарушения, хотя тяжелое течение



НКИ отмечалось лишь в 10 % случаев [30]. По данным исследования *van den B. Borst et al.* показано, что через 3 мес. после выписки из стационара у 42 % пациентов наблюдалось снижение  $DL_{CO}$  вне зависимости от тяжести COVID-19 [31]. По данным ряда авторов, при контрольных рентгенологических исследованиях через 6 мес. после выписки из стационара у пациентов сохранялись рентгенологические признаки, характерные для фиброза легких, что коррелировало со степенью тяжести НКИ [32–34], поэтому выдвинута гипотеза о том, что длительно сохраняющиеся одышка и кашель после дебюта заболевания являются следствием активизации фибробластов и развитием характерных изменений в легких.

Отечественными авторами отмечается высокая гетерогенность рентгенологических изменений через 12 мес. наблюдения [29] в виде ретикулярных изменений и тракционных бронхоэктазов, которые сохранялись в 51 % случаев. По результатам анализа функциональных показателей при проведении данного исследования через 1 год снижение  $DL_{CO}$  выявлено у 69 % пациентов. Через 12–24 мес. после выписки из стационара снижение  $DL_{CO}$  выявлено в 57 % случаев. Также отмечено значительное снижение числа пациентов с нарушением легочной вентиляции по рестриктивному типу, тем не менее рестриктивные нарушения сохранялись в 29 % случаев. Восстановление функциональных показателей происходит постепенно, но степень выраженности изменений коррелирует с исходными значениями: чем более значительные изменения были выявлены на 1-м визите, тем более выраженное улучшение наблюдалось через 1 год.

Таким образом, наиболее значимым функциональным показателем, который позволяет проследить процесс восстановления основной газотранспортной функции легких после перенесенной НКИ, является  $DL_{CO\text{ корр.}}$ , при помощи которого возможно объективно подтвердить или опровергнуть субъективные жалобы пациента на одышку, связанную с поражением легких, избегая многократных повторных рентгенологических исследований, при этом снижается лучевая нагрузка на пациента. Снижение  $DL_{CO}$  в некоторых случаях может быть единственным функциональным критерием поражения легких.

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

## Заключение

Таким образом, даже через 1 год после перенесенного в тяжелой форме COVID-19-ассоциированного поражения легких у 57 % пациентов выявлено снижение

$DL_{CO}$ , у 29 % — наличие рестриктивных нарушений вентиляции. Положительная динамика показателей между визитами свидетельствует о значительном улучшении ФВД в течение периода наблюдения. Сделан вывод о необходимости дальнейшего наблюдения за пациентами, у которых после COVID-19 сохраняются клинические симптомы и функциональные нарушения системы дыхания.

## Литература

1. World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/>
2. Карчевская Н.А., Скоробогач И.М., Черняк А.В. и др. Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (3): 378–388. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201399.
3. 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.
4. 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.
5. Ahmed H., Patel K., Greenwood D.C. et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: a systematic review and meta-analysis. *J. Rehabil. Med*. 2020; 52 (5): jrm00063. DOI: 10.2340/16501977-2694.
6. Maltezos H.C., Raftopoulos V., Vorou R. et al. Association between upper respiratory tract viral load, comorbidities, disease severity, and outcome of patients with SARS-CoV-2 infection. *J. Infect. Dis*. 2021; 223 (7): 1132–1138. DOI: 10.1093/infdis/jiaa804.
7. Machado F.V.C., Meys R., Delbressine J.M. et al. Construct validity of the Post-COVID-19 Functional Status Scale in adult subjects with COVID-19. *Health Qual. Life Outcomes*. 2021; 19 (1): 40. DOI: 10.1186/s12955-021-01691-2.
8. Mo X., Jian W., Su Z. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur. Respir. J*. 2020; 55 (6): 2001217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020.
9. Самсонова М.В., Конторщиков А.С., Черняев А.Л. и др. Патогистологические изменения в легких в отдаленные сроки после COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 571–579. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579.
10. Frijia-Masson J., Debray M.P., Gilbert M. et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post infection. *Eur. Respir. J*. 2020; 56 (2): 2001754. DOI: 10.1183/13993003.01754-2020.
11. Hui D.S., Joynt G.M., Wong K.T. et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax*. 2005; 60 (5): 401–409. DOI: 10.1136/thx.2004.030205.
12. Ong K.C., Ng A.W., Lee L.S. et al. 1-year pulmonary function and health status in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Chest*. 2005; 128 (3): 1393–1400. DOI: 10.1378/chest.128.3.1393.
13. British Thoracic Society. British Thoracic Society guidance on respiratory follow up of patients with a clinico-radiological diagnosis of COVID-19 pneumonia. 2020. Available at: [https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/Resp\\_follow\\_up\\_guidance\\_post\\_covid\\_pneumonia.pdf](https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/Resp_follow_up_guidance_post_covid_pneumonia.pdf)
14. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н., Каменева М.Ю. и др. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19. Версия 1.1 от 19.05.2020. *Практическая пульмонология*. 2020; (1): 104–106. Доступно на: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp\\_1\\_2020\\_104.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2020_104.pdf)
15. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р. и др. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 307–340. DOI: 10.18093/08690189-2023-33-3-307-340.

16. 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.
17. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (4): 720–735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905.
18. 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.
19. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat. Med.* 2021; 27 (4): 626–631. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y.
20. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A. et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2021; 76 (4): 399–401. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086.
21. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
22. 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.
23. Gandhi S., Srivastava A.K., Ray U., Tripathi P.P. Is the collapse of the respiratory center in the brain responsible for respiratory breakdown in COVID-19 patients? *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11 (10): 1379–1381. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00217.
24. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (6): 552–555. DOI: 10.1002/jmv.25728.
25. Augustin M., Schommers P., Stecher M. et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg. Health Eur.* 2021; 6: 100122. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100122.
26. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397 (10270): 220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
27. Naik S., Halder S.N., Soneja M. et al. Post COVID-19 sequelae: a prospective observational study from Northern India. *Drug Discov. Ther.* 2021; 15 (5): 254–260. DOI: 10.5582/ddt.2021.01093.
28. Амиров Н.Б., Давлетшина Э.И., Васильева А.Г., Фатыхов Р.Г. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты». *Вестник современной клинической медицины*. 2021; 14 (6): 94–104. Доступно на: [http://vskmjournals.org/images/Files/Issues\\_Archive/2021/Issue\\_6/VSKM\\_2021\\_N\\_6\\_94-104.pdf](http://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2021/Issue_6/VSKM_2021_N_6_94-104.pdf)
29. Абдуллаева Г.Б., Авдеев С.Н., Фоминых Е.В. и др. Оценка отделенных 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.
30. 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; 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
31. van den Borst B., Peters J.B., Brink M. et al. Comprehensive health assessment 3 months after recovery from acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73 (5): e1089–1098. DOI: 10.1093/cid/ciaa1750.
32. Han X., Fan Y., Alwalid O. et al. Six-month follow-up chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology*. 2021; 299 (1): E177–186. DOI: 10.1148/radiol.2021203153.
33. Truffaut L., Demey L., Bruyneel A.V. et al. Post-discharge critical COVID-19 lung function related to severity of radiologic lung involvement at admission. *Respir. Res.* 2021; 22 (1): 29. DOI: 10.1186/s12931-021-01625-y.
34. Liu D., Zhang W., Pan F. et al. The pulmonary sequelae in discharged patients with COVID-19: a short-term observational study. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 125. DOI: 10.1186/s12931-020-01385-1.

Поступила: 28.07.23  
Принята к печати: 06.09.23

## References

1. World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/>
2. Karchevskaya N.A., Skorobogach I.M., Cherniak A.V. et al. [Long-term follow-up study of post-COVID-19 patients]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2022; 94 (3): 378–388. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.2.01399 (in Russian).
3. 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).
4. 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.
5. Ahmed H., Patel K., Greenwood D.C. et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: a systematic review and meta-analysis. *J. Rehabil. Med.* 2020; 52 (5): jrm00063. DOI: 10.2340/16501977-2694.
6. Maltezou H.C., Raftopoulos V., Vorou R. et al. Association between upper respiratory tract viral load, comorbidities, disease severity, and outcome of patients with SARS-CoV-2 infection. *J. Infect. Dis.* 2021; 223 (7): 1132–1138. DOI: 10.1093/infdis/jiaa804.
7. Machado F.V.C., Meys R., Delbressine J.M. et al. Construct validity of the Post-COVID-19 Functional Status Scale in adult subjects with COVID-19. *Health Qual. Life Outcomes*. 2021; 19 (1): 40. DOI: 10.1186/s12955-021-01691-2.
8. Mo X., Jian W., Su Z. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2001217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020.
9. Samsonova M.V., Kontorschikov A.S., Cherniaev A.L. et al. [Long-term pathological changes in lungs after COVID-19]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 571–579. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579 (in Russian).
10. Fria-Masson J., Debray M.P., Gilbert M. et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post infection. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (2): 2001754. DOI: 10.1183/13993003.01754-2020.
11. Hui D.S., Joynt G.M., Wong K.T. et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax*. 2005; 60 (5): 401–409. DOI: 10.1136/thx.2004.030205.
12. Ong K.C., Ng A.W., Lee L.S. et al. 1-year pulmonary function and health status in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Chest*. 2005; 128 (3): 1393–1400. DOI: 10.1378/chest.128.3.1393.
13. British Thoracic Society. British Thoracic Society guidance on respiratory follow up of patients with a clinico-radiological diagnosis of COVID-19 pneumonia. 2020. Available at: [https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/Resp\\_follow\\_up\\_guidance\\_post\\_covid\\_pneumonia.pdf](https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/Resp_follow_up_guidance_post_covid_pneumonia.pdf)
14. Aisanov Z.R., Kalmanova E.N., Kameneva M.Y. et al. [Recommendations of the Russian Respiratory Society for conducting functional studies of the respiratory system during the COVID-19 pandemic. Version 1.1 from 05.19.2020]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2020; (1): 104–106. Available at: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp\\_1\\_2020\\_104.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2020_104.pdf) (in Russian).
15. Kameneva M.Yu., Cherniak A.V., Aisanov Z.R. et al. [Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (3): 307–340. DOI: 10.18093/08690189-2023-33-3-307-340 (in Russian).
16. 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.
17. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (4): 720–735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905.
18. 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.



19. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat. Med.* 2021; 27 (4): 626–631. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y.
20. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A. et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2021; 76 (4): 399–401. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086.
21. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
22. 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).
23. Gandhi S., Srivastava A.K., Ray U., Tripathi P.P. Is the collapse of the respiratory center in the brain responsible for respiratory breakdown in COVID-19 patients? *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11 (10): 1379–1381. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00217.
24. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (6): 552–555. DOI: 10.1002/jmv.25728.
25. Augustin M., Schommers P., Stecher M. et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg. Health Eur.* 2021; 6: 100122. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100122.
26. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021; 397 (10270): 220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
27. Naik S., Haldar S.N., Soneja M. et al. Post COVID-19 sequelae: a prospective observational study from Northern India. *Drug Discov. Ther.* 2021; 15 (5): 254–260. DOI: 10.5582/ddt.2021.01093.
28. Amirov N.B., Davletshina E.I., Vasil'eva A.G., Fatykhov R.G. [Postcovid syndrome: multisystem “deficiencies”]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2021; 14 (6): 94–104. Available at: [http://vskmjournals.org/images/Files/Issues\\_Archive/2021/Issue\\_6/VSKM\\_2021\\_N\\_6\\_94-104.pdf](http://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2021/Issue_6/VSKM_2021_N_6_94-104.pdf) (in Russian).
29. Abdullaeva G.B., Avdeev S.N., Fominykh E.V. et al. [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. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-461-471 (in Russian).
30. 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; 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
31. van den Borst B., Peters J.B., Brink M. et al. Comprehensive health assessment 3 months after recovery from acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73 (5): e1089–1098. DOI: 10.1093/cid/ciaa1750.
32. Han X., Fan Y., Alwalid O. et al. Six-month follow-up chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology.* 2021; 299 (1): E177–186. DOI: 10.1148/radiol.2021203153.
33. Truffaut L., Demey L., Bruyneel A.V. et al. Post-discharge critical COVID-19 lung function related to severity of radiologic lung involvement at admission. *Respir. Res.* 2021; 22 (1): 29. DOI: 10.1186/s12931-021-01625-y.
34. Liu D., Zhang W., Pan F. et al. The pulmonary sequelae in discharged patients with COVID-19: a short-term observational study. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 125. DOI: 10.1186/s12931-020-01385-1.

Received: July 28, 2023

Accepted for publication: September 06, 2023

## Информация об авторах / Authors Information

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

**Alexander V. Cherniak**, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Physician of Functional Diagnostics, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: [achi2000@mail.ru](mailto:achi2000@mail.ru) (SPIN-код: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

**Мустафина Малика Харисовна** — к. м. н., врач функциональной диагностики, научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; 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); тел.: (499) 248-34-77; e-mail: [mustafina\\_m\\_kh@staff.sechenov.ru](mailto: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, 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; 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 Federa-

tion (Sechenov University); tel.: (499) 248-34-77; e-mail: [mustafina\\_m\\_kh@staff.sechenov.ru](mailto:mustafina_m_kh@staff.sechenov.ru) (SPIN: 6530-5830; Author ID: 687382; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0250-9949>)

**Науменко Жанна Константиновна** — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, врач функциональной и ультразвуковой диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: [Naumenko\\_janna@mail.ru](mailto:Naumenko_janna@mail.ru) (SPIN-код: 7191-1758; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4804-6142>)

**Zhanna K. Naumenko**, Candidate of Medicine, Senior 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; Physician of Functional Diagnostics, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: [Naumenko\\_janna@mail.ru](mailto:Naumenko_janna@mail.ru) (SPIN-код: 7191-1758; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4804-6142>)

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

**Elena N. Kalmanova**, Candidate of Medicine, Head of the Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: [kalmanova@mail.ru](mailto:kalmanova@mail.ru) (SPIN: 7286-1538; Author ID: 581036, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8681-7569>)

**Зыков Кирилл Алексеевич** — д. м. н., профессор, член-корр., профессор Российской академии наук, заместитель директора по научной и инновационной работе Федерального государственного бюджетного учреждения



«Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; заведующий кафедрой факультетской терапии и профболезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: kirillaz@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>)

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

#### Участие авторов

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

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

**Науменко Ж.К.** — написание и редактирование текста

**Калманова Е.Н.** — редактирование текста

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

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

#### Authors Contribution

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

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

**Naumenko Zh.K.** — writing and editing the text

**Kalmanova E.N.** — text editing

**Zykov K.A.** — project design development, text editing

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



**COSMED**  
The Metabolic Company

# Система **QUARK PFT** с БОДИПЛЕТИЗМОГРАФОМ



На правах рекламы

- Модульная структура **Quark PFT** позволяет выбрать функционал:
  - ✓ Спирометрия
  - ✓ Бодиплетизмография
  - ✓ Диффузионная способность легких
  - ✓ Легочные объемы методом вымывания азота
  - ✓ Метод форсированных осцилляций
  - ✓ Респираторная механика
  - ✓ Сопротивление дыхательных путей
  - ✓ Встроенный дозиметр
  - ✓ Оценка метаболизма
- Соответствует Американским, Европейским и Российским рекомендациям в области функционального тестирования легких
- Диффузионная способность легких ( $DL_{CO}$ ) путем непрерывного анализа фракций  $CO$  и  $CH_4$  при помощи сверхбыстрых анализаторов
- Новый модуль форсированных осцилляций (FOT) – эталонный метод дыхательной механики у детей



Официальный дистрибьютор

- ▶ тел. (495) 989-23-38
- ▶ [formed@formed.ru](mailto:formed@formed.ru)
- ▶ [www.formed.ru](http://www.formed.ru)



# Эффективность терапии олокизумабом у пациентов с COVID-19 легкого или среднетяжелого течения с факторами риска прогрессии

Д.С.Фомина<sup>1-3</sup>, С.С.Андреев<sup>1</sup>, Г.В.Андренова<sup>1</sup>, Т.С.Круглова<sup>1</sup>, Д.М.Демидчик<sup>1</sup>, О.С.Ковалевская<sup>1</sup>, З.Ю.Мутовина<sup>1</sup>, Е.А.Докукина<sup>4</sup>, О.В.Филон<sup>4</sup>, А.В.Петкова<sup>4</sup>, Е.К.Ханонина<sup>4</sup>✉, М.Ю.Самсонов<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»: 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, 3

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан: 010000, Республика Казахстан, Нур-Султан, ул. Бейбитшилик, 49а

<sup>4</sup> Акционерное общество «Р-Фарм»: 119421, Россия, Москва, Ленинский проспект, 1116

## Резюме

Новая коронавирусная инфекция является распространенным инфекционным заболеванием, прогрессирование которого характеризуется гиперактивацией иммунного ответа и развитием «цитокинового шторма». **Целью** исследования явилось получение дополнительных сведений об эффективности применения препарата олокизумаб по сравнению с использованием ингибитора янус-киназ — препарата упадацитиниб в условиях реальной клинической практики у пациентов с COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) легкого и среднетяжелого течения при наличии у них комбинированных факторов риска прогрессии заболевания. **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое неинтервенционное проспективное исследование с участием пациентов специализированного дневного стационара ( $n = 125$ ), которые получали терапию препаратом олокизумаб ( $n = 62$ ) (64 мг однократно внутривенно) и ингибитором янус-киназ препаратом упадацитиниб ( $n = 63$ ) (перорально в соответствии с выбранным режимом применения). В качестве первичной конечной точки оценивалась частота госпитализации пациентов в круглосуточный стационар за весь период наблюдения. Проанализированы также данные о частоте перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии, назначении респираторной терапии, применении терапии «спасения» препаратами моноклональных антител / терапевтических белков к интерлейкинам (IL) и их рецепторам (ингибиторы рецептора IL-6: тоцилизумаб, левалимаб, сарилумаб); ингибиторами IL-1 или его рецептора, а также ингибиторами янус-киназ (барицитиниб, тофацитиниб, упадацитиниб и т. п.), летальных исходах, динамике лабораторных и инструментальных показателей и частоте отрицательной и положительной динамики состояния по шкале клинического прогрессирования Всемирной организации здравоохранения. **Результаты.** У всех субъектов исследования отмечены быстрая положительная клиническая динамика и выздоровление. У пациентов обеих групп не выявлено негативных клинических событий, таких как госпитализация в круглосуточный стационар, назначение респираторной терапии, применение терапии «спасения» и т. п. Таким образом, при своевременном применении обоих препаратов эффективно предотвращается развитие реакции гипервоспаления и неблагоприятных клинических исходов. У получавших олокизумаб исходно наблюдался несколько более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) по сравнению с таковым у получавших упадацитиниб ( $p < 0,001$ ). У пациентов обеих групп медиана показателя СРБ нормализовалась уже на 4-й день. У пациентов, получавших олокизумаб, отмечено более выраженное изменение уровня СРБ относительно исходных значений. Также установлена аналогичная тенденция изменения температуры тела у пациентов. **Заключение.** По результатам исследования подтверждено, что раннее назначение олокизумаба у пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения при наличии нескольких факторов риска развития тяжелого течения болезни является столь же эффективным методом упреждающей противовоспалительной терапии, что и применение ингибиторов янус-киназ, но с более мощным подавлением маркеров и признаков интоксикации.

**Ключевые слова:** олокизумаб, новая коронавирусная инфекция (COVID-19), ингибиторы янус-киназ, острый респираторный дистресс-синдром, интерлейкин-6.

**Конфликт интересов.** Е.А.Докукина, О.В.Филон, А.В.Петкова, Е.К.Ханонина, М.Ю.Самсонов являются сотрудниками компании Акционерное общество «Р-Фарм»; С.С.Андреев, Г.В.Андренова, Д.С.Фомина, Т.С.Круглова, О.С.Ковалевская, З.Ю.Мутовина являются врачами-исследователями исследовательского центра по протоколу CL04041200, спонсором которого является Акционерное общество «Р-Фарм».

**Финансирование.** Исследование проводилось при финансировании Группы компаний «Р-Фарм».

**Этическая экспертиза.** Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен Московским городским независимым этическим комитетом. © Фомина Д.С. и соавт., 2023

Для цитирования: Фомина Д.С., Андреев С.С., Андренова Г.В., Круглова Т.С., Демидчик Д.М., Ковалевская О.С., Мутовина З.Ю., Докукина Е.А., Филон О.В., Петкова А.В., Ханонина Е.К., Самсонов М.Ю. Эффективность терапии олокизумабом у пациентов с COVID-19 легкого или среднетяжелого течения с факторами риска прогрессии. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 623–632. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-623-632



# Efficacy of olokizumab in patients with mild or moderate COVID-19 and risk factors of progression

Daria S. Fomina<sup>1-3</sup>, Sergey S. Andreev<sup>1</sup>, Gerelma V. Andrenova<sup>1</sup>, Tatiana S. Kruglova<sup>1</sup>, Diana M. Demidchik<sup>1</sup>, Olga S. Kovalevskaya<sup>1</sup>, Zinaida Yu. Mutovina<sup>1</sup>, Ekaterina A. Dokukina<sup>4</sup>, Olga V. Filon<sup>4</sup>, Anna V. Petkova<sup>4</sup>, Elizaveta K. Khanonina<sup>4</sup>✉, Mikhail Yu. Samsonov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City "Moscow City Clinical Hospital 52", Moscow Department of Health: ul. Pekhotnaya 3, Moscow, 123182, Russia

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> Non-profit Joint Stock Company "Astana Medical University", Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan: ul. Beibitshilik 49a, Nur-Sultan, 010000, Republic of Kazakhstan

<sup>4</sup> Joint Stock Company "R-Pharm": Leninskiy prospekt 111b, Moscow, 119421, Russia

## Abstract

The CORonaVirus Disease 2019 (COVID-19) is a common infectious disease characterized by hyperactivation of the immune response and the development of a "cytokine storm" upon progression. The aim of this study was to obtain additional information about the efficacy of the drug olokizumab in comparison with the Janus kinase inhibitor upadacitinib in real clinical practice in patients with mild to moderate COVID-19 and combined risk factors for disease progression. **Methods.** A single-center, non-interventional, prospective study was conducted in specialized day hospital patients ( $n = 125$ ) who received therapy with olokizumab ( $n = 62$ ) (64 mg once intravenously) and the Janus kinase inhibitor upadacitinib ( $n = 63$ ) (orally, according to selected dosing regimen). The primary endpoint was the frequency of hospitalizations in the 24-hour hospital over the entire observation period. We also analyzed the frequencies of intensive care unit (ICU) transfer, prescription of respiratory therapy, use of "rescue" therapy (monoclonal antibodies/therapeutic proteins acting on interleukins (IL) and their receptors: IL-6 receptor inhibitors and Janus kinase inhibitors (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, etc.)), mortality, dynamics of laboratory and instrumental parameters, as well as frequency of negative and positive changes according to the clinical progression scale of the World Health Organization. **Results.** All study subjects showed rapid clinical improvement and recovery. Patients in both groups did not experience any negative clinical events, such as admission to a 24-hour hospital, prescription of respiratory therapy, use of "rescue" therapy, etc. Thus, the hyperinflammatory reaction and adverse clinical outcomes are effectively prevented by the timely use of both drugs. Those who received olokizumab had slightly higher levels of C-reactive protein (CRP) at baseline than those who received upadacitinib ( $p < 0.001$ ). The median CRP value returned to normal on the 4<sup>th</sup> day in both groups. Patients treated with olokizumab showed a more pronounced change in CRP levels relative to baseline values. A similar trend was also established in body temperature. **Conclusion.** The study confirmed that early administration of olokizumab in patients with mild to moderate COVID-19 with several risk factors for the severe course is as effective a method of preemptive anti-inflammatory therapy as the use of Janus kinase inhibitors but more stronger suppression of markers and symptoms of intoxication.

**Key words:** olokizumab, new coronavirus infection (COVID-19), Janus kinase inhibitors, acute respiratory distress syndrome, interleukin-6.

**Conflict of interest.** E.A.Dokukina, O.V.Filon, A.V.Petkova, E.K.Khanonina, M.Yu.Samsonov are employees of R-Pharm JSC. S.S.Andreev, G.V.Andrenova, D.S.Fomina, T.S.Kruglova, O.S.Kovalevskaya, Z.Yu.Mutovina are investigators in the study conducted according to the protocol CL04041200 and sponsored by R-Pharm Joint Stock Company.

**Funding.** The study was sponsored by R-Pharm group of companies.

**Ethical expertise.** This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The study protocol was reviewed and approved by the Moscow City Independent Ethics Committee.

© Fomina D.S. et al., 2023

For citation: Fomina D.S., Andreev S.S., Andrenova G.V., Kruglova T.S., Demidchik D.M., Kovalevskaya O.S., Mutovina Z.Yu., Dokukina E.A., Filon O.V., Petkova A.V., Khanonina E.K., Samsonov M.Yu. Efficacy of olokizumab in patients with mild or moderate COVID-19 and risk factors of progression. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 623–632 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-623-632

Вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 (*CORonaVirus Disease 2019*) в 2020 г. унесла жизни 375 тыс. человек в США, обогнав при этом смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и онкологии [1]. Всего к сентябрю 2023 г. в мире зафиксировано > 676 млн случаев заболевания и 6,8 млн летальных исходов [2]. В Российской Федерации число заболевших за весь период пандемии превысило 18,3 млн, а летальных исходов — 380 тыс. [2].

Прогрессирование заболевания характеризуется гиперактивацией иммунного ответа, развитием «цитокинового шторма» и острого респираторного дистресс-синдрома [3], которые нередко приводят к неблагоприятным исходам заболевания. В связи с этим важным аспектом терапии COVID-19 явля-

ется своевременное предотвращение развития реакции гипервоспаления, т. е. введение упреждающей противовоспалительной терапии [4, 5]. При хронических сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарном диабете (СД), хронической болезни почек, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ожирении и т. п., а также у пациентов в возрасте старше 65 лет повышен риск развития тяжелого течения COVID-19, поэтому назначение упреждающей противовоспалительной терапии у таких больных целесообразно даже при легком течении заболевания [6, 7]. На сегодняшний день препаратами, рекомендованными для упреждающей противовоспалительной терапии, являются ингибиторы интерлейкина (IL)-6 (олокизумаб) и его рецепторов (тоцилизумаб, левелимаб, сарилумаб),

блокаторы IL-1 (анакинра), ингибиторы янус-киназ (барицитиниб, тофацитиниб) [8, 9]. Эти препараты включены во Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)» [9].

Олокизумаб (Артлегиа) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, селективно связывающее человеческий IL-6. Препарат зарегистрирован в Российской Федерации для применения у пациентов с ревматоидным артритом, а также в качестве патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среднетяжелого и тяжелого течения и включен во Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации [8]. Для получения расширенных данных об эффективности олокизумаба у пациентов дневного стационара в условиях реальной клинической практики инициировано многоцентровое неинтервенционное проспективное клиническое исследование PROCURE (CL04041200).

Целью исследования явилось получение дополнительных сведений об эффективности применения олокизумаба в сравнении с терапией ингибитором янус-киназ упадацитинибом в условиях реальной клинической практики у пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения при наличии у них комбинированных факторов риска прогрессии заболевания.

## Материал и методы

**Дизайн исследования.** Проведено одноцентровое неинтервенционное проспективное исследование PROCURE (CL04041200), в рамках которого предполагалось сравнение результатов лечения пациентов ( $n = 125$ ), распределенных на 2 группы:

- пациенты 1-й (основной) группы ( $n = 62$ ) получали упреждающую патогенетическую терапию с использованием изучаемого лекарственного препарата Артлегиа (международное непатентованное наименование — олокизумаб) в дозе 64 мг однократно внутривенно капельно в комбинации со стандартной терапией;
- пациенты 2-й группы (сравнения) ( $n = 63$ ) в качестве противовоспалительной терапии получали ингибиторы янус-киназ в соответствии с рекомендованным режимом применения также в комбинации со стандартной терапией.

В качестве стандартной терапии применялись этиотропные, симптоматические, антибактериальные и патогенетические препараты (антикоагулянты). В стандартную терапию не включались другие моноклональные антитела / терапевтические белки к IL и их рецепторам, а также иные препараты из группы янус-киназ. Выбор терапии осуществлялся неинтервенционно в рамках реальной клинической практики и основывался на тяжести течения, симптомах, результатах лабораторных и инструментальных обследований и общей клинической картины COVID-19 у больных. Рандомизация участников данного исследования не проводилась.

Набор пациентов в исследование осуществлялся на территории Российской Федерации с января по июнь 2023 г. в рамках одного российского клинического центра — Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы».

Протокол исследования (№ CL04041200) рассмотрен и одобрен Московским городским независимым этическим комитетом (протокол № 120 от 14.02.23).

Данные для анализа эффективности собирались в том объеме, который был предусмотрен протоколом лечения в указанном клиническом центре. Анализировались данные, собранные в следующих временных точках:

- непосредственно перед началом противовоспалительной терапии;
  - через 2, 4 ( $\pm 2$ ), 7 ( $\pm 2$ ), 10 ( $\pm 2$ ), 14 ( $\pm 2$ ) и 28 ( $\pm 2$ ) дней;
  - в момент окончания периода наблюдения за пациентом (до выписки, летального исхода, перевода в другое учреждение или потери пациента из наблюдения в связи с различными причинами, если этот день не совпадал с одной из других точек).
- Допускался также сбор данных по телефону.

**Субъекты исследования.** В исследование включались пациенты в возрасте от 18 лет и старше, госпитализированные в дневной стационар с подтвержденным диагнозом COVID-19 легкого или среднетяжелого течения, которым была назначена терапия олокизумабом в дозе 64 мг внутривенно, или ингибиторами янус-киназ.

**Критериями включения** в исследование также являлись следующие лабораторные показатели, полученные при скрининге:

- уровень С-реактивного белка (СРБ) в пределах 3–6 верхних границ нормы;
- и / или
- число лейкоцитов —  $3,5\text{--}4,0 \times 10^9 / \text{л}$ ;
- и / или
- абсолютное число лимфоцитов  $1,5\text{--}2,0 \times 10^9 / \text{л}$ .

Для получения популяции, более однородной по числу и типу факторов риска развития тяжелого течения заболевания, к участию в исследовании допускались пациенты, соответствующие одновременно 1–3 следующим критериям:

- возраст старше 65 лет;
- СД;
- ожирение;
- хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь  $\geq 2$ -й степени), хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь  $\geq 2$ -й степени, хроническая сердечная недостаточность IIa стадии);
- хроническая болезнь почек I–IIIa стадии;
- онкологическое заболевание в ремиссии;
- ХОБЛ, при которой не требуется кислородотерапия.

**Критерии не включения** в исследование:

- необходимость госпитализации в круглосуточный стационар на момент скрининга;

- наличие хотя бы одного из следующих факторов риска развития тяжелого течения COVID-19: инфицирование вирусом иммунодефицита человека; туберкулез; ХОБЛ, при которой требуется кислородотерапия; онкологическое заболевание в активной стадии; хроническая болезнь почек стадии  $\geq$  IIIб;
- предшествующий прием высоких доз системных глюкокортикостероидов, ингибиторов рецептора IL-6, ингибитора IL-1 или его рецептора.

Перед включением в проспективное исследование все пациенты ознакомились с информационным листком и подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

**Конечные точки.** В качестве первичной конечной точки для оценки эффективности терапии выбрана частота госпитализации пациентов в круглосуточный стационар, оцененная за весь период наблюдения. Среди вторичных и поисковых конечных точек эффективности оценивались следующие параметры:

- изменение уровней лабораторных (СРБ, лимфоциты, лейкоциты, нейтрофилы) и инструментальных (температура, сатурация периферической крови кислородом —  $SpO_2$ ) показателей;
- частота достижения клинического улучшения (снижение оценки по 11-категориальной порядковой шкале клинического прогрессирования Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) минимум на 1 единицу);
- частота применения терапии «спасения» препаратами моноклональных антител / терапевтических белков к IL и их рецепторам (ингибиторы рецептора IL-6: тоцилизумаб, левелимаб, сарилумаб; ингибиторы IL-1 или его рецептора: канакинумаб, анакинра и т. п.), а также ингибиторов янус-киназы (барицитиниб, тофацитиниб, упадацитиниб и т. п.);
- перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ);
- назначение кислородной терапии;
- летальный исход.

Статистический анализ проведен при помощи программного обеспечения для статистического анализа R (версия 4.2.0). Проверка формальных статистических гипотез не предусматривалась протоколом, т. к. характер исследования являлся наблюдательным. Размер выборки был определен директивно.

При проведении анализа никакие пропущенные или отсутствующие данные не восстанавливались. Выбор метода сравнения осуществлялся в зависимости от типа данных и их распределения. Статистическое сравнение производилось с применением уровня статистической значимости  $\alpha = 0,05$ .

## Результаты

**Распределение пациентов.** Всего в исследование отобраны 150 пациентов, однако в ходе медицинского мониторинга из выборки были исключены лица, не соответствовавшие критериям отбора. Таким образом, в анализ были включены данные пациентов ( $n = 125$ ), которые соответствовали критериям включения протокола версии 2.0. Схема распределения пациентов представлена на рис. 1.

**Демографическая и исходные характеристики.** Исходные характеристики пациентов были сбалансированы между группами. Распределение пациентов по полу в группах было равномерным. Всего в группу олокизумаба были включены 42 (67,74 %) пациента женского пола, в то время как в группу упадацитиниба — 50 (79,37 %) ( $p = 0,204$ ).

Медиана (*Me*) (межквартильный диапазон (МКД)) возраста пациентов составила 63 (60,25; 68) и 64 (56; 68) года в группах пациентов, получавших олокизумаб и упадацитиниб соответственно. Статистически значимых различий по показателю возраста между группами не выявлено ( $p = 0,514$ ). Показатели индекса массы тела также не различались между группами.

Исходно у большинства пациентов отмечались легкая степень тяжести или легкое течение COVID-19, однако у 2 (3,23 %) пациентов, получавших олокизу-



Рис. 1. Распределение пациентов в исследовании

Figure 2. Enrollment and distribution of patients between the groups



маб, установлено среднетяжелое течение заболевания. В группе сравнения легкая степень тяжести COVID-19 выявлена у 100 % включенных в исследование. Тем не менее статистически значимые различия между группами по тяжести течения отсутствовали. Также следует отметить, что исходно у пациентов 1-й группы (получавшие олокизумаб) наблюдались более высокий уровень СРБ и высокая температура тела, что свидетельствует о более выраженном воспалительном процессе.

Чаще всего у пациентов наблюдалось сочетание 2 факторов риска одновременно, реже – 3. Возраст большинства пациентов составлял > 65 лет, среди сопутствующих заболеваний отмечены ожирение, СД и / или хронические заболевания сердечно-сосудистой системы. На момент включения в исследование пациенты обеих групп были сопоставимы по структуре коморбидности (табл. 1).

**Оценка первичной конечной точки.** Ни один из пациентов, принимавших участие в исследовании, не был переведен в круглосуточный стационар. У всех пациентов наблюдалось клиническое улучшение, за которым последовало выздоровление, соответственно, статистически значимые различия на этапах наблюдения между группами не регистрировались. Как олокизумаб, так и упадациитиниб в комбинации со стандартной терапией были в равной мере эффективны для купирования гипертонической реакции и предотвращения прогрессирования заболевания.

**Основные клинические события.** Поскольку у большинства пациентов исходно отмечена легкая степень

COVID-19, а все пациенты получали тот или иной тип упреждающей противовоспалительной терапии, ни одного негативного клинического события не зарегистрировано. Ни одному из пациентов не потребовались назначение кислородной терапии, перевод в ОРИТ, терапия «спасения». Летальных исходов не отмечено в течение всего периода наблюдения. Таким образом, продемонстрирована равная эффективность обоих препаратов при профилактике клинического ухудшения и наступления других негативных клинических событий.

Клиническое улучшение, т. е. снижение оценки по шкале клинического прогрессирования ВОЗ у большинства пациентов произошло на 4-й день. На 7-й день от начала терапии клиническое улучшение наблюдалось лишь у 1 (1,61 %) пациента группы олокизумаба и 1 (1,59 %) пациента группы упадациитиниба. Различия по частоте клинического улучшения на 4-й день между группами были статистически незначимы ( $p = 0,734$ ). Ухудшение, которое оценивалось по шкале клинического прогрессирования ВОЗ, не отмечено ни у одного из пациентов (табл. 2).

**Динамика лабораторных и инструментальных показателей.** У большинства пациентов данные лабораторных анализов были получены первично при поступлении и на 4-й день от начала терапии. На 7-й день сбор образцов для анализа производился только у 2 пациентов, в связи с этим достоверная динамика показателей на 7-й день не могла быть описана.

Исходно у пациентов обеих групп *Me* уровня СРБ была выше нормы, однако у получавших олокизумаб

**Таблица 1**  
*Демографическая и другие исходные характеристики пациентов*

**Table 1**  
*Demographic and other baseline characteristics of the patients*

| Показатель                                               | Олокизумаб 64 мг в/в (n = 62) | Упадациитиниб (n = 63) | p        |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------|----------|
| Пол, n (%):                                              |                               |                        |          |
| • женский                                                | 42 (67,74)                    | 50 (79,37)             | 0,204*   |
| • мужской                                                | 20 (32,26)                    | 13 (20,63)             |          |
| Степень тяжести COVID-19, n (%):                         |                               |                        |          |
| • легкая                                                 | 60 (96,77)                    | 63 (100)               | 0,469*   |
| • средняя                                                | 2 (3,23)                      | 0                      |          |
| Количество факторов риска у каждого пациента, n (%):     |                               |                        |          |
| • 1                                                      | 19 (30,65)                    | 14 (22,22)             | 0,554*   |
| • 2                                                      | 29 (46,77)                    | 34 (53,97)             |          |
| • 3                                                      | 14 (22,58)                    | 15 (23,81)             |          |
| Факторы риска развития тяжелого течения COVID-19, n (%): |                               |                        |          |
| • ожирение                                               | 35 (56,45)                    | 38 (60,32)             | 0,7972*  |
| • хронические заболевания сердечно-сосудистой системы"   | 40 (64,52)                    | 48 (76,19)             | 0,2173*  |
| • возраст > 65 лет                                       | 22 (35,48)                    | 25 (39,68)             | 0,7643*  |
| • сахарный диабет                                        | 22 (35,48)                    | 16 (25,4)              | 0,3024*  |
| Возраст, годы, Me (МКД)                                  | 63 (60,25; 68)                | 64 (56; 68)            | 0,514*** |
| Индекс массы тела, кг / м², Me (МКД)                     | 30,34 (25,95; 34,29)          | 31,25 (28,55; 36,33)   | 0,243*** |

Примечание: *Me* – медиана; МКД – межквартильный диапазон; в/в – внутривенно; \* – уровень значимости при сравнении показателей (точный тест Фишера); \*\* – гипертоническая болезнь ≥ II степени, хроническая сердечная недостаточность IIa степени; \*\*\* – уровень значимости при сравнении показателей (Т-критерий Уилкоксона).

Note: \*, level of significance for comparisons (Fisher's exact test); \*\*, hypertension of ≥ II degree, chronic heart failure of IIa degree; \*\*\*, level of significance for comparisons (Wilcoxon T-test).

**Таблица 2**  
**Частота наступления клинического улучшения по шкале Всемирной организации здравоохранения**  
**Table 2**  
**Rate of clinical improvement according to the World Health Organization scale**

| Показатель                    | Олокизумаб 64 мг в/в (n = 62) | Упадацитиниб (n = 63) | p*    |
|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------|-------|
| Клиническое улучшение, n (%): |                               |                       |       |
| • 4-й день (± 1)              | 61 (98,39)                    | 62 (98,41)            | 0,734 |
| • 7-й день (± 1)              | 1 (1,61)                      | 1 (1,59)              |       |

Примечание: в/в – внутривенно; \* – уровень значимости при сравнении показателей (точный тест Фишера).

Note: \*, level of significance for comparisons (Fisher's exact test).

Me данного показателя была статистически значимо выше по сравнению с таковой у пациентов, получавших упадацитиниб (25,27 (18,92; 31,59) мг / л vs 18,92 (12,56; 23,44) мг / л;  $p < 0,001$ ). Уже к 4-му дню от начала терапии у большинства пациентов показатели нормализовались и Me уровня СРБ сравнялись в обеих группах ( $p = 0,503$ ). Также у получавших олокизумаб изменение по сравнению с исходным показателем было статистически значимо выше. Так, у пациентов основной группы показатель изменился на  $-21,01$  ( $-27,69$ ;  $-16,93$ ) мг / л, а в группе сравнения такое снижение составило  $-15,09$  ( $-19,86$ ;  $-11,35$ ) мг / л ( $p < 0,001$ ). Частота нормализации уровня СРБ к 4-му дню между группами не различалась.

Исходные значения уровней лимфоцитов, лейкоцитов и нейтрофилов между группами не различа-

лись. Статистически значимые различия на 4-й день наблюдались по уровню лимфоцитов, однако в обеих группах Me и МКД данного показателя были в пределах нормальных значений, т. е. изменения были клинически незначимы. Статистически значимая разница по уровню лейкоцитов и нейтрофилов между группами на 4-й день отсутствовала.

В группе олокизумаба наблюдалось снижение уровня лейкоцитов и нейтрофилов относительно исходных показателей, а в группе упадацитиниба оба показателя незначительно увеличивались. Тем не менее между группами отмечалась статистически значимая разница в выраженности изменений относительно исходного уровня, при этом Me показателей оставались в пределах нормальных значений исходно и на 4-й день (табл. 3; рис. 2).

**Таблица 3**  
**Сравнение значений лабораторных показателей между группами**  
**Table 3**  
**Comparison of laboratory values between groups**

| Показатель                                         | Олокизумаб 64 мг в/в (n = 62)    | Упадацитиниб (n = 63)            | p*       |
|----------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------|
| СРБ, мг / л, Me (МКД):                             |                                  |                                  |          |
| • исходно                                          | 25,27 (18,92; 31,59)             | 18,92 (12,56; 23,44)             | < 0,001  |
| • 4-й день                                         | 3,30 (1,76; 4,95)                | 3,15 (1,58; 4,38)                | 0,503    |
| • изменение по сравнению с исходным показателем    | $-21,01$ ( $-27,69$ ; $-16,93$ ) | $-15,09$ ( $-19,86$ ; $-11,35$ ) | < 0,001  |
| Частота нормализации СРБ к 4-му дню**, n (%)       | 43 (70,5)                        | 41 (70,7)                        | 0,982*** |
| Лимфоциты, $\times 10^9$ / л, к 4-му дню, Me (МКД) |                                  |                                  |          |
| • исходно                                          | 1,70 (1,52; 2,00)                | 1,70 (1,50; 2,00)                | 0,876    |
| • 4-й день                                         | 2,10 (1,70; 2,60)                | 2,45 (2,20; 2,90)                | 0,003    |
| • изменение по сравнению с исходным показателем    | 0,50 (0,05; 0,80)                | 0,65 (0,40; 1,10)                | 0,003    |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ / л, Me (МКД):            |                                  |                                  |          |
| • исходно                                          | 6,10 (5,42; 7,47)                | 5,90 (4,80; 7,00)                | 0,134    |
| • 4-й день                                         | 5,90 (4,45; 6,85)                | 6,25 (5,10; 7,45)                | 0,154    |
| • изменение по сравнению с исходным показателем    | $-0,40$ ( $-1,30$ ; 0,50)        | 0,55 ( $-0,20$ ; 1,25)           | 0,002    |
| Нейтрофилы, $\times 10^9$ / л, Me (МКД):           |                                  |                                  |          |
| • исходно                                          | 3,45 (2,60; 4,10)                | 3,00 (2,25; 4,00)                | 0,090    |
| • 4-й день                                         | 2,80 (2,10; 3,60)                | 2,95 (2,30; 4,05)                | 0,398    |
| • изменение по сравнению с исходным показателем    | $-0,40$ ( $-1,05$ ; 0,25)        | 0,10 ( $-0,65$ ; 0,78)           | 0,020    |

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; Me – медиана; МКД – межквартильный диапазон; \* – уровень значимости при сравнении показателей между группами терапии (U-критерий Манна-Уитни); \*\* – нормализация уровня С-реактивного белка определялась как снижение значений показателя  $< 5$  мг / л у пациентов, у которых на скрининге уровень С-реактивного белка превышал норму; доля (%) рассчитана относительно общего числа пациентов в группе, у которых на скрининге уровень С-реактивного белка был выше нормы; \*\*\* – уровень значимости определялся при помощи точного критерия Фишера.

Note: \*, level of significance for comparisons between treatment groups (Mann – Whitney U-test); \*\*, normalization of C-reactive protein levels was defined as a decrease in values of  $< 5$  mg / l in patients whose C-reactive protein levels were higher than normal during screening; the proportion (%) was calculated relative to the total number of patients in the group whose C-reactive protein level was higher than normal at screening; \*\*\*, significance level was determined using Fisher's exact test.

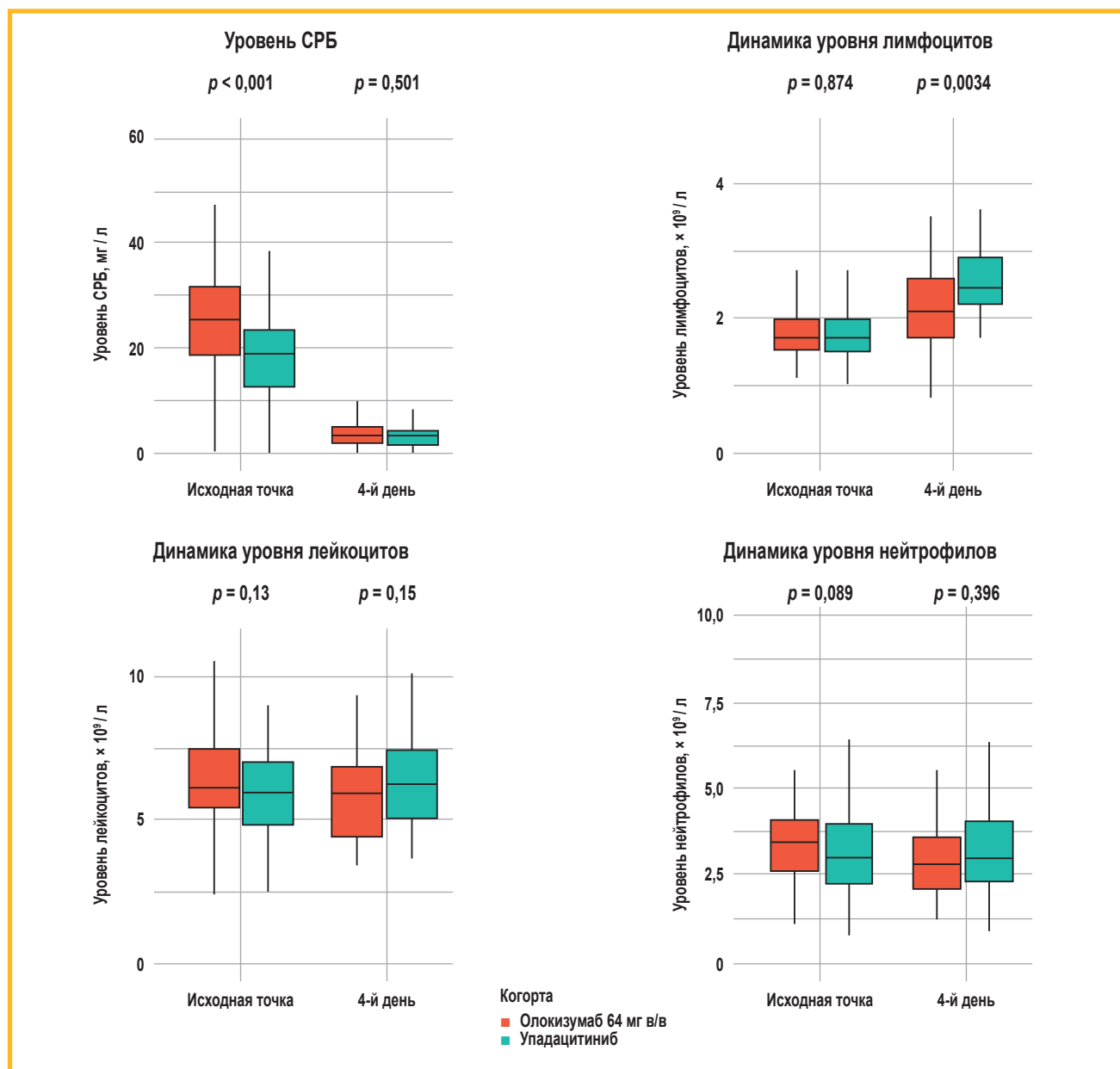


Рис. 2. Динамика уровня лабораторных показателей  
 Figure 2. Dynamics of the level of laboratory indicators

В группе получавших олокизумаб исходный уровень температуры тела был значимо выше такового у пациентов группы сравнения ( $Me$  и МКД показателя –  $38,25$  ( $37,92$ ;  $38,67$ ) °C vs  $38,00$  ( $37,50$ ;  $38,50$ ) °C в группах получавших олокизумаб и упадацитиниб соответственно), но уже на 2-й день  $Me$  показателя в группах уравнились. У большинства пациентов наблюдалась нормализация температуры тела, в остальные дни значимая разница между группами также отсутствовала.

Поскольку в исследование были включены больные COVID-19 преимущественно легкой степени,  $Me$  и МКД и показатели  $SpO_2$  на всех визитах были в пределах нормальных значений ( $> 95\%$ ), однако на 7–28-й дни уровень  $SpO_2$  был статистически значимо выше группе получавших олокизумаб (различия клинически незначимы) (табл. 4).

## Обсуждение

При анализе данных и интерпретации результатов исследования следует обратить внимание на ряд некоторых методологических ограничений. В первую очередь, это связано с дизайном исследования, который является неинтервенционным нерандомизированным, что могло обусловить риск систематических смещений в группах. Также в группе получавших олокизумаб наблюдались более выраженные признаки воспалительного процесса, что было обусловлено более высокими исходными уровнями СРБ и температуры тела у пациентов. В связи с тем, что в исследование были включены больные COVID-19 преимущественно легкой степени, и все они получали своевременную упреждающую противовоспалительную терапию олокизумабом или упадацитинибом, у всех пациентов



Таблица 4  
Сравнение значений жизненно важных показателей между группами (n = 125)

Table 4  
Comparison of vital signs between the groups (n = 125)

| Показатель                      | Олокизумаб 64 мг в/в (n = 62) | Упадацитиниб (n = 63) | p*    |
|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------|-------|
| Температура, °C, Me (МКД):      |                               |                       |       |
| • исходно                       | 38,25 (37,92; 38,67)          | 38,00 (37,50; 38,50)  | 0,044 |
| • 2-й день                      | 36,50 (36,40; 36,60)          | 36,60 (36,30; 36,70)  | 0,342 |
| • 4-й день                      | 36,50 (36,30; 36,60)          | 36,50 (36,35; 36,60)  | 0,913 |
| • 7-й день                      | 36,55 (36,42; 36,67)          | 36,60 (36,45; 36,70)  | 0,393 |
| • 10-й день                     | 36,50 (36,40; 36,60)          | 36,60 (36,40; 36,60)  | 0,487 |
| • 14-й день                     | 36,50 (36,40; 36,60)          | 36,50 (36,50; 36,60)  | 0,079 |
| • 28-й день                     | 36,50 (36,50; 36,60)          | 36,50 (36,50; 36,60)  | 0,864 |
| SpO <sub>2</sub> , %, Me (МКД): |                               |                       |       |
| • исходно                       | 98,00 (97,00; 98,00)          | 98,00 (98,00; 98,00)  | 0,255 |
| • 2-й день                      | 97,00 (97,00; 97,50)          | 97,00 (97,00; 97,00)  | 0,683 |
| • 4-й день                      | 98,00 (97,00; 98,00)          | 98,00 (97,00; 98,00)  | 0,726 |
| • 7-й день                      | 97,00 (96,00; 97,00)          | 96,00 (96,00; 96,50)  | 0,004 |
| • 10-й день                     | 97,00 (97,00; 97,00)          | 97,00 (96,00; 97,00)  | 0,031 |
| • 14-й день                     | 97,00 (97,00; 98,00)          | 97,00 (97,00; 97,00)  | 0,001 |
| • 28-й день                     | 97,00 (97,00; 98,00)          | 97,00 (97,00; 97,00)  | 0,002 |

Примечание: Me – медиана; МКД – межквартильный диапазон; SpO<sub>2</sub> – сатурация периферической крови кислородом; \* – уровень значимости при сравнении показателей между группами терапии (U-критерий Манна–Уитни).

Note: \*, level of significance for comparisons between treatment groups (Mann – Whitney U-test).

отмечены быстрая положительная клиническая динамика и выздоровление. Негативных клинических событий, таких как госпитализация в круглосуточный стационар, назначение кислородной терапии, перевод в ОРИТ или смерти по любой причине у пациентов обеих групп не отмечено.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что при назначении и олокизумаба, и упадацитиниба эффективно предотвращается развитие реакции гипервоспаления и неблагоприятных клинических исходов.

У пациентов, получавших олокизумаб, исходно наблюдался более высокий уровень СРБ (25,27 (18,92; 31,59) мг / л) по сравнению с таковым в группе получавших упадацитиниб (18,92 (12,56; 23,44) мг / л). Тем не менее у пациентов обеих групп Me показателя СРБ снизилась до нормальных значений уже на 4-й день, при этом изменение показателя относительно исходных значений было статистически значимо выше в группе пациентов, получавших олокизумаб.

Аналогичная тенденция наблюдалась при анализе динамики температуры тела пациентов. Исходно у пациентов, получавших олокизумаб, отмечалась более высокая Me температуры тела, однако на последующих визитах значения показателя между группами уравнились.

## Заключение

Таким образом, по результатам исследования подтверждено, что раннее назначение олокизумаба у пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого

течения при наличии нескольких факторов риска развития тяжелого течения болезни является столь же эффективным методом упреждающей противовоспалительной терапии, что и применение ингибиторов янус-киназ.

## Литература

1. Woolf S.H., Chapman D.A., Lee J. H. COVID-19 as the leading cause of death in the United States. *JAMA*. 2021; 325 (2): 123–124. DOI: 10.1001/jama.2020.24865.
2. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> [Accessed: September 04, 2023].
3. ARDS Definition Task Force; Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307 (23): 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
4. 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.
5. Ochani R.K., Asad A., Yasmin F. et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez. Med.* 2021; 29 (1): 20–36. Available at: [https://www.infezmed.it/media/journal/Vol\\_29\\_1\\_2021\\_3.pdf](https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_29_1_2021_3.pdf)
6. Chilamakuri R., Agarwal S. COVID-19: characteristics and therapeutics. *Cells*. 2021; 10 (2): 206. DOI: 10.3390/cells10020206.
7. Zhang J., Dong X., Liu G.H., Gao Y.D. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2023; 64 (1): 90–107. DOI: 10.1007/s12016-022-08921-5.
8. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 2020. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
9. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика,

диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022). Доступно на: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V17.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf) [Дата обращения: 06.09.23].

Поступила: 09.08.23  
Принята к печати: 11.09.23

## References

1. Woolf S.H., Chapman D.A., Lee J. H. COVID-19 as the leading cause of death in the United States. *JAMA*. 2021; 325 (2): 123–124. DOI: 10.1001/jama.2020.24865.
2. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> [Accessed: September 04, 2023].
3. ARDS Definition Task Force; Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307 (23): 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
4. 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.
5. Ochani R.K., Asad A., Yasmin F. et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez. Med.* 2021; 29 (1): 20–36. Available at: [https://www.infezmed.it/media/journal/Vol\\_29\\_1\\_2021\\_3.pdf](https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_29_1_2021_3.pdf)
6. Chilamakuri R., Agarwal S. COVID-19: characteristics and therapeutics. *Cells*. 2021; 10 (2): 206. DOI: 10.3390/cells10020206.
7. Zhang J., Dong X., Liu G.H., Gao Y.D. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2023; 64 (1): 90–107. DOI: 10.1007/s12016-022-08921-5.
8. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 2020. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
9. Ministry of Health of the Russian Federation. [The Temporary Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. Version 17 (December 26, 2022). Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V17.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf) [Accessed: September 06, 2023] (in Russian).

Received: August 09, 2022

Accepted for publication: September 11, 2023

## Информация об авторах / Authors Information

**Фомина Дарья Сергеевна** — к. м. н., доцент, врач аллерголог-иммунолог; руководитель Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); профессор Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан; главный специалист, аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (499) 196-19-54; e-mail: [daria\\_fomina@mail.ru](mailto:daria_fomina@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>)

**Daria S. Fomina**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Allergist-immunologist, Head of Moscow City Scientific and Practical Center of Allergy and Immunology, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “Moscow City Clinical Hospital 52”, Moscow Department of Health; Associate Professor, Department of Clinical Allergy and Immunology, 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); Professor, Non-profit Joint Stock Company “Astana Medical University”, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; Chief Specialist, Allergist-Immunologist, Moscow Department of Health; tel.: (499) 196-19-54; e-mail: [daria\\_fomina@mail.ru](mailto:daria_fomina@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>)

**Андреев Сергей Сергеевич** — заведующий отделом клинической фармакологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 196-09-23; e-mail: [nerowolf@mail.ru](mailto:nerowolf@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9147-4636>)

**Sergey S. Andreev**, Head of the Department of Clinical Pharmacology, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “Moscow City Clinical Hospital 52”, Moscow Department of Health, tel.: (499) 196-09-23; e-mail: [nerowolf@mail.ru](mailto:nerowolf@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9147-4636>)

**Андренова Гэрэлла Владимировна** — врач аллерголог-иммунолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 196-29-88; e-mail: [andrenovagv@gmail.com](mailto:andrenovagv@gmail.com) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7053-3900>)

**Gerelma V. Andrenova**, Allergist-Immunologist, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “Moscow City Clinical Hospital 52”, Moscow Department of Health, tel.: (499) 196-29-88; e-mail: [andrenovagv@gmail.com](mailto:andrenovagv@gmail.com) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7053-3900>)

**Круглова Татьяна Сергеевна** — врач аллерголог-иммунолог, заведующая отделением аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 194-74-36; e-mail: [surckova.t@yandex.ru](mailto:surckova.t@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4949-9178>)

**Tatiana S. Kruglova**, Allergist-Immunologist, Head of the Department of Allergy and Immunology, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow

City “Moscow City Clinical Hospital 52”, Moscow Department of Health, tel.: (499) 194-74-36; e-mail: [surckova.t@yandex.ru](mailto:surckova.t@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4949-9178>)

**Демидчик Диана Михайловна** — врач аллерголог-иммунолог, врач-терапевт отделения ревматологии Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 196-17-76; e-mail: [dimit4ik@yandex.ru](mailto:dimit4ik@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9011-5965>)

**Diana M. Demidchik**, Allergist-Immunologist, Physician, Department of Rheumatology, Moscow City Scientific and Practical Center of Allergy and Immunology, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “Moscow City Clinical Hospital 52”, Moscow Department of Health; tel.: (499) 196-17-76; e-mail: [dimit4ik@yandex.ru](mailto:dimit4ik@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9011-5965>)

**Ковалевская Ольга Сергеевна** — аналитик Информационно-аналитического отдела Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 196-17-86; e-mail: [k2979111@gmail.com](mailto:k2979111@gmail.com)

**Olga S. Kovalevskaya**, Analyst of the Information and Analytical Department, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “Moscow City Clinical Hospital 52”, Moscow Department of Health, tel.: (499) 196-17-86; e-mail: [k2979111@gmail.com](mailto:k2979111@gmail.com)

**Мутвина Зинаида Юрьевна** — к. м. н., врач-ревматолог, заведующая отделением ревматологии Межклубного ревматологического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 196-17-76; e-mail: [zmutovina@mail.ru](mailto:zmutovina@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5809-6015>)

**Zinaida U. Mutovina**, Candidate of Medicine, Rheumatologist, Head of the Rheumatology Department, Interdistrict Rheumatology Center, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “Moscow City Clinical Hospital 52”, Moscow Department of Health, tel.: (499) 196-17-76; e-mail: [zmutovina@mail.ru](mailto:zmutovina@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5809-6015>)

**Докукина Екатерина Анатольевна** — медицинский монитор Акционерного общества «Р-Фарм»; тел.: (495) 956-79-37; e-mail: [info@rpharm.ru](mailto:info@rpharm.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6759-673X>)

**Ekaterina A. Dokukina**, medical monitor, Joint Stock Company “R-Pharm”; tel.: (495) 956-79-37; e-mail: [info@rpharm.ru](mailto:info@rpharm.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6759-673X>)

**Филон Ольга Владимировна** — директор департамента доклинической и клинической разработки Акционерного общества «Р-Фарм»; тел.: (495) 956-79-37; e-mail: [info@rpharm.ru](mailto:info@rpharm.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8735-7429>)

**Olga V. Filon**, Director, Department of Preclinical and Clinical Development, Joint Stock Company “R-Pharm”; tel.: (495) 956-79-37; e-mail: [info@rpharm.ru](mailto:info@rpharm.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8735-7429>)

**Петкова Анна Васильевна** — руководитель группы биостатистики департамента доклинической и клинической разработки Акционерного общества «Р-Фарм»; тел.: (495) 956-79-37; e-mail: info@rpharm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7028-0496>)

**Anna V. Petkova**, Head of the Biostatistics Group, Department of Preclinical and Clinical Development, Joint Stock Company “R-Pharm”; tel.: (495) 956-79-37; e-mail: info@rpharm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7028-0496>)

**Ханонина Елизавета Константиновна** — медицинский писатель Акционерного общества «Р-Фарм»; тел.: (917) 554-20-48; e-mail: khanonina@rpharm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5848-0869>)

**Elizaveta K. Khanonina**, Medical Writer, Joint Stock Company “R-Pharm”; tel.: (917) 554-20-48; e-mail: khanonina@rpharm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5848-0869>)

**Самсонов Михаил Юрьевич** — к. м. н., директор медицинской дирекции Акционерного общества «Р-Фарм»; тел.: (495) 956-79-37; e-mail: info@rpharm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7721-5059>)

**Mikhail Yu. Samsonov**, Candidate of Medicine, Director of Medical Directorate, Joint Stock Company “R-Pharm”; tel.: (495) 956-79-37; e-mail: info@rpharm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7721-5059>)

#### Участие авторов

**Докукина Е.А., Фомина Д.С., Мутовина З.Ю., Филон О.В., Самсонов М.Ю.** — концепция и дизайн исследования  
**Андреев С.С., Андренова Г.В., Фомина Д.С., Круглова Т.С., Ковалевская О.С., Мутовина З.Ю.** — сбор и анализ данных  
**Петкова А.В.** — анализ и статистическая обработка данных  
**Докукина Е.А., Филон О.В., Ханонина Е.К.** — написание текста  
**Самсонов М.Ю.** — ревью

#### Authors Contribution

**Dokukina E.A., Fomina D.S., Mutovina Z.Yu., Philon O.V., Samsonov M.Yu.** — study concept and design  
**Andreev S.S., Andrenova G.V., Fomina D.S., Kruglova T.S., Kovalevskaya O.S., Mutovina Z.Yu.** — data collection and analysis  
**Petkova A.V.** — analysis and statistical processing of data  
**Dokukina E.A., Philon O.V., Khanonina E.K.** — text writing  
**Samsonov M.Yu.** — review





**P-ФАРМ**  
Инновационные  
технологии  
здоровья

[www.artlegia.com](http://www.artlegia.com)



Узнать больше

# АРТЛЕГИА

## Олокизумаб

**Одобрённое показание — патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среднетяжелого и тяжелого течения <sup>[1]</sup>**



**Артлегия включена в рекомендованные схемы терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 <sup>[2]</sup>:**

**легкого течения**  
(пациенты с высоким индексом коморбидности)

**среднетяжелого течения**

**тяжелого и крайне тяжелого течения**



[1] Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Артлегия, регистрационное удостоверение ЛП-006218 от 21.05.2020.

[2] Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 17 от 14.12.2022

### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата АРТЛЕГИА

**АРТЛЕГИА (олокизумаб), 160 мг/мл, 0,4 мл, раствор для подкожного введения**

Регистрационный номер: ЛП-006218

Фармакотерапевтическая группа: антитела моноклональные

#### Показания к применению:

Терапия пациентов старше 18 лет с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности в комбинации с метотрексатом, при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом или ингибиторами фактора некроза опухоли (ИФНО). Патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среднетяжелого и тяжелого течения.

#### Противопоказания:

Гиперчувствительность к олокизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе. Активные инфекционные заболевания (в том числе и туберкулез). Детский возраст до 18 лет. Наследственная непереносимость фруктозы (препарат содержит сорбитол). Период грудного вскармливания.

#### С осторожностью:

У пациентов с серьезными или оппортунистическими инфекциями в анамнезе; с сопутствующими заболеваниями и состояниями, являющимися факторами риска развития инфекций (сахарный диабет, почечная недостаточность, прием иммуносупрессивных препаратов,

пожилой возраст и др.). У пациентов, контактировавших с больными туберкулезом; с дивертикулитом или перфорациями кишечника в анамнезе и другими факторами риска перфорации кишечника; с нарушениями функции печени и печеночной недостаточностью. Применение у беременных систематически не изучалось. Если пациентка, получающая олокизумаб, забеременеет, она должна немедленно прекратить применение и обратиться к врачу. Предполагается, что ИЛ-6 играет важную роль в раскрытии шейки матки, поэтому применение олокизумаба может нарушать родовую деятельность. Не следует применять олокизумаб во время беременности за исключением тех случаев, когда имеется очевидная клиническая необходимость. Проникновение олокизумаба в грудное молоко не изучалось. Клинические данные о влиянии олокизумаба на фертильность у человека отсутствуют. В исследованиях на животных отрицательного воздействия олокизумаба на фертильность самцов и самок яванских макаков не обнаружено.

#### Побочное действие:

Нежелательные реакции, отмечавшиеся при терапии олокизумабом: **очень часто:** повышение активности АЛТ, **часто:** латентный туберкулез, фарингит, конъюнктивит, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; повышение содержания липидов в крови; гипертензия; диарея, боль в животе; повышенная концентрация прямого и непрямого билирубина; повышенная активность печеночных ферментов, печеночных трансаминаз, АСТ; сыпь, дерматит; скелетно-мышечная боль; реакции в месте инъекции; повышение уровня ГГТ, **иногда:** сепсис; грибковая инфекция кожи; лекарственная гиперчувствительность; гипотиреоз; сахарный диабет; мигрень; стенокардия; фибрилляция предсердий; тромбоз глубоких вен; интерстициальное заболевание легких; гастрит; микоз; почечная колика; маточное кровотечение.

#### Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Специальные клинические исследования лекарственных взаимодействий олокизумаба не проводились. Концентрация следующих препаратов может снизиться при применении с олокизумабом: статины (симвастатин, ловастатин, аторвастатин); оральные контрацептивы; блокаторы кальциевых каналов; глюкокортикоиды (дексаметазон, метилпреднизолон); варфарин; хинидин; теофиллин; тизанидин; фенитоин; пимозид; циклоспорин; сиролимус; такролимус; бензодиазепины (например, диазепам, алпразолам, триазолам, мидазолам, бромизепам).

#### Особые указания:

Анафилактические или анафилактические реакции; инфекции; не следует начинать терапию пациентам с инфекциями в активной фазе; туберкулезная инфекция; риск перфорации желудочно-кишечного тракта; почечная недостаточность; нарушения функции печени.

#### Производитель:

Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15. Тел./факс: +7 (4852) 40-30-20

Администрация Алтея, Инк., 11040 Розелл Стрит, Сан-Диего (Калифорния), Соединенные Штаты Америки

**Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей:**

АО «Р-Фарм», Российская Федерация, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1. Тел. +7 (495) 956-79-37, факс +7 (495) 956-79-38, E-mail: info@rpharm.ru

ДАННЫЙ МАТЕРИАЛ ЯВЛЯЕТСЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМ ИЗДАНИЕМ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ИНСТРУКЦИЕЙ И НИ В КОЕЙ МЕРЕ ЕЁ НЕ ЗАМЕНЯЕТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ СЛЕДУЕТ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АРТЛЕГИА®

# Течение саркоидоза у пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды

А.А.Визель<sup>1</sup> ✉, С.Н.Авдеев<sup>2,3</sup>, И.Ю.Визель<sup>1</sup>, Г.Р.Шакирова<sup>1</sup>, А.Е.Власенко<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, 49

<sup>2</sup> 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

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

<sup>4</sup> Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 654005, Россия, Кемеровская обл., Новокузнецк, Проспект Строителей, 5

## Резюме

Несмотря на 70 лет исследований саркоидоза, его лечение остается неопределенным. Традиционный подход заключается в назначении глюкокортикостероидов (ГКС) лицам, нуждающимся в лечении. Однако на сегодняшний день строгих схем применения системных ГКС (сГКС) не существует, а при их применении рецидивы происходят чаще, чем в случаях, когда эти препараты не назначались. **Целью** работы явилась оценка течения и исходов саркоидоза легких у пациентов, которым были назначены сГКС. **Методы.** В ретроспективное неинтервенционное исследование были включены пациенты ( $n = 1\,518$ ) с саркоидозом. При диспансерном наблюдении сГКС получали 493 (32,5 %) пациента, из них были отобраны больные ( $n = 333$ ) с гистологически подтвержденным диагнозом, период наблюдения за которыми составил  $\geq 1$  года. Сравнивались данные на момент установления диагноза и момент проведения анализа (пациенты в дальнейшем оставались под наблюдением одних и тех же врачей). **Результаты.** Положительный эффект от сГКС (разрешение или стабилизация процесса) при наблюдении за больными в течение  $\geq 1$  года был достигнут только в 50 % случаев, остальным больным потребовались дополнительные курсы терапии сГКС или применение альтернативных препаратов. Отрицательная динамика чаще наблюдалась при полиорганном поражении, назначении сГКС сразу после установления диагноза без периода наблюдения и при продолжительности 1-го курса гормонотерапии  $< 7$  мес. У 33,6 % пациентов, получавших сГКС, отмечены клинически значимые нежелательные явления, в 13,2 % случаев потребовалась отмена или замена гормонального препарата на альтернативный. Факторами, коррелирующими с развитием фиброза, наряду с пожилым возрастом, являлись повторные курсы сГКС, при этом переход на препараты 2-го ряда не был связан с нарастанием фиброза. **Заключение.** При лечении саркоидоза препаратами 1-й линии остаются сГКС. По результатам проведенной оценки рекомендуется назначать сГКС после периода наблюдения (если это позволяет состояние больного) и в течение  $\geq 6$  мес. В случае обострения или рецидива саркоидоза после курса сГКС последующая терапия более эффективна препаратами 2-й линии вместо повторного курса сГКС.

**Ключевые слова:** саркоидоз, системные глюкокортикостероиды, эффективность, фиброз.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Визель А.А. и соавт., 2023

Для цитирования: Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р., Власенко А.Е. Течение саркоидоза у пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 634–644. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-634-644

## Course of sarcoidosis in patients treated with systemic corticosteroids

Alexander A. Vazel<sup>1</sup> ✉, Sergey N. Avdeev<sup>2,3</sup>, Irina Yu. Vazel<sup>1</sup>, Gulnaz R. Shakirova<sup>1</sup>, Anna E. Vlasenko<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kazan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Butlerova 49, Kazan, 420012, Republic of Tatarstan, Russia

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia

<sup>4</sup> Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Health of the Russian Federation: Prospekt Stroiteley 5, Kemerovskaya obl., Novokuznetsk, 654005, Russia

## Abstract

The treatment of sarcoidosis remains uncertain despite 70 years of studies. The conventional approach is to initiate corticosteroids in individuals who require treatment. However, to date, there are no strict dosing regimens for systemic corticosteroids (SCS), and patients who were treated with

SCS develop relapses more frequently than those who have not received these drugs. **The aim** of this work was to evaluate the course and outcomes of pulmonary sarcoidosis in patients who were prescribed systemic corticosteroids. **Methods.** The study was retrospective and noninterventional. 493 (32.5%) of 1,518 patients with sarcoidosis were prescribed corticosteroids during follow-up. Only 333 cases were selected because they had histologic confirmation and follow-up of 1 year or more. The data at the time of diagnosis and at the time of analysis were compared (patients remained under the supervision of the same physicians thereafter). **Results.** After at least one year of follow-up, the positive effect of SCS (resolution or stabilization of the process) was achieved only in half of the cases, while the rest of the patients required more courses of SCS or the use of alternative drugs. Worsening was more common when multiple organs were involved, when SCS were administered immediately after diagnosis without a follow-up period, and when the duration of the first course of hormone therapy was less than 7 months. 33.6% of patients treated with SCS had clinically significant adverse events (AEs), and 13.2% had to discontinue or replace one hormonal drug with another. Older age and repeated courses of SCS were associated with the development of fibrosis, whereas transition to second-line drugs was not. **Conclusion.** SCS remain the first-line drugs in the treatment of sarcoidosis. The analysis performed allows us to recommend them after an observation period (if the patient's condition allows it) and for at least 6 months. In case of exacerbation or recurrence of sarcoidosis after treatment with SCS, subsequent therapy with second-line drugs is more effective than a repeated course of SCS.

**Key words:** sarcoidosis, systemic corticosteroids, efficacy, fibrosis.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interest related to the topic of sarcoidosis.

**Funding.** The authors declare that this work has not been funded.

© Vizel A.A. et al., 2023

For citation: Vizel A.A., Avdeev S.N., Vizel I.Yu., Shakirova G.R., Vlasenko A.E. The course of sarcoidosis in patients treated with systemic corticosteroids. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 634–644 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-634-644

Саркоидоз – системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранул, мульти-системным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [1]. Саркоидоз может поражать любой орган, но внутригрудное поражение встречается у 90 % пациентов с симметричной двусторонней внутригрудной лимфаденопатией и / или диффузными легочными поражениями [2]. Распространенность саркоидоза колеблется от 2 до 160 случаев на 100 000 населения разных стран, при этом может быть поражен практически любой орган, у > 10 % пациентов развивается прогрессирующее заболевание легких [3]. Причина прогрессирования и формирования фиброза, а также роль проводимой терапии остаются неясными. Лечение саркоидоза также остается проблемой, т. к. уровень доказательности в рекомендациях недостаточен, а спонтанная ремиссия наступает в > 50 % случаев [4]. Системные глюкокортикостероиды (сГКС) остаются терапией 1-й линии при прогрессирующем саркоидозе, за исключением случаев связанной с саркоидозом усталости, когда рекомендуются программа физической реабилитации или нейростимуляторы [5]. Однако при снижении дозы сГКС и / или завершении курса возникают обострения и рецидивы, а ретроспективные наблюдения свидетельствуют о том, что только у 20 % больных наблюдается полное разрешение процесса, у 50 % стабилизируются проявления генерализованного саркоидоза [6]. Даже при полиорганном заболевании, включая кардиальный саркоидоз, когда активная терапия не вызывает возражений, не всегда ясно, кто получит пользу от терапии или когда начинать лечение. При этом рандомизированные контролируемые исследования или крупные проспективные наблюдения, по данным которых можно было бы определить, какие препараты, в каких дозах и как долго следует применять, отсутствуют [7].

Актуальность изучения применения сГКС при саркоидозе подчеркивается по результатам недав-

но опубликованного анализа случаев саркоидоза ( $n = 9\,795$ ) в Дании, при этом отмечена значительно более высокая смертность среди пациентов, получавших сГКС, по сравнению с таковой среди пациентов, не получавших лечения. Пациенты сравниваемых групп не различались по возрасту, полу, социальному положению и индексу коморбидности [8]. Решение о том, когда начинать лечение саркоидоза с помощью сГКС и / или препаратов 2-й линии, зависит от двух основных факторов – риска органной недостаточности и / или смерти и ухудшения качества жизни. Важно учитывать возможность развития нежелательных явлений (НЯ) в ответ на назначенное лечение при саркоидозе, особенно если клиническая ситуация ухудшается несмотря на лечение, при снижении дозы или завершении курса [9]. Однако в реальной практике преобладает чрезмерное и раннее назначение сГКС и недостаточная продолжительность курса, что делает актуальным дальнейшее изучение эффективности сГКС при саркоидозе. В связи с этим проведен ретроспективный анализ данных клинических наблюдений у больных саркоидозом, получавших сГКС.

Целью работы явилась оценка течения и исходов саркоидоза легких у пациентов, которым хотя бы однократно за период наблюдения были назначены сГКС.

## Материалы и методы

Проведено ретроспективное неинтервенционное исследование с участием пациентов ( $n = 1\,518$ ) с саркоидозом. При включении в исследование проводились общее клиническое обследование, лабораторная диагностика (общий анализ крови, определение уровней аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинина сыворотки крови, общего кальция сыворотки крови и кальция суточной мочи), ультразвуковое исследование (УЗИ) печени и селезенки, компьютерная томография (КТ) высокого разрешения, спирометрия, пульсоксиметрия, гистологическое исследование. Больные постоянно находились под



наблюдением пульмонолога. В анализ включались данные, полученные на момент исследования (наблюдение не прекращалось).

В ретроспективный анализ были включены данные пациентов ( $n = 1\,518$ ) с саркоидозом, которые наблюдались 3 пульмонологами – специалистами клинических баз Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период наблюдения сГКС получали 493 (32,5 %) пациента, из них были отобраны больные ( $n = 333$ ), у которых имелись гистологическое подтверждение саркоидоза и данные наблюдения в течение  $\geq 1$  года. Сопоставлялись данные на момент установления диагноза и последней точки на момент анализа (пациенты в дальнейшем оставались под наблюдением тех же врачей).

**Критерии включения в анализ:**

- гистологическое подтверждение диагноза;
- наличие в анамнезе хотя бы 1 курса сГКС.

Все больные были распределены на 2 группы: 1-ю ( $n = 164$ ) составили лица с благоприятной динамикой, 2-ю ( $n = 169$ ) – с неблагоприятной динамикой на момент исследования. Динамика считалась положительной при полном разрешении заболевания или достижении стойкой ремиссии без изменений в течение 1 года. Кроме того, сравнивались полярные исходы – полное разрешение ( $n = 79$ ) и фиброз ( $n = 44$ ).

Обезличенная информация о пациентах вводилась в базу данных, созданную с помощью программы SPSS-18 (IBM, США). Статистический анализ включал в себя оценку нормальности распределения вариационного ряда по статистике Колмогорова–Смирнова ( $Z_{K-C}$ ), при нормальном распределении – расчет среднего арифметического и стандартного отклонения

$M(SD)$ , в случае отклонения от нормального распределения – медиана ( $Me$ ) и межквартильный интервал ( $Me(Q1; Q4)$ ). Критерий сопряженности Пирсона  $\chi^2$  и отношение шансов (ОШ) рассчитаны с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Для небольших выборок (ожидаемое значение  $< 5$ ) рассчитан точный критерий Фишера. Для многомерного анализа использовалась логистическая регрессия. Статистически значимым считалось значение  $p < 0,05$ .

## Результаты

Установлено, что среди больных саркоидозом ( $n = 333$ ): 213 (64 %) женщин, 120 (36 %) мужчин; средний возраст –  $47,02 \pm 12,7$  (15–81) года;  $Z_{K-C} = 1,13$ ;  $p = 0,1570$ ) 52,3 % имели степень бакалавра или магистра, 0,6 % – ученую степень, 36,3 % – диплом профессионально-технического училища, 9,6 % – аттестат средней школы, 1,2 % посещали среднюю школу, но не завершили обучение; 192 (57,7 %) пациента являлись жителями Татарстана, 141 (42,3 %) – 37 городов Российской Федерации.

Распределение рентгенологических стадий саркоидоза на момент выявления диагноза и в последней точке наблюдения показано на рис. 1. Полная рентгенологическая ремиссия достигнута в 23,7 % случаев, фиброз развился в 13,2 % случаев. За период наблюдения доля больных саркоидозом I и II стадий уменьшилась, а III стадии – несколько увеличилась. Перераспределение стадий являлось статистически значимым ( $\chi^2 = 185,0$ ; d. f. = 16;  $p < 0,001$ ).

Синдром Лефгрена диагностирован у 18,0 %, на момент окончания наблюдения – у 4,8 % пациентов ( $\chi^2 = 65,3$ ; d. f. = 16;  $p < 0,001$ ). Давность заболевания колебалась от 1 до 39 лет ( $Me = 3$  (2; 7) года), а продолжительность периода наблюдения у пульмонолога – от 1 до 21 года ( $Me = 3$  (1; 5) года).

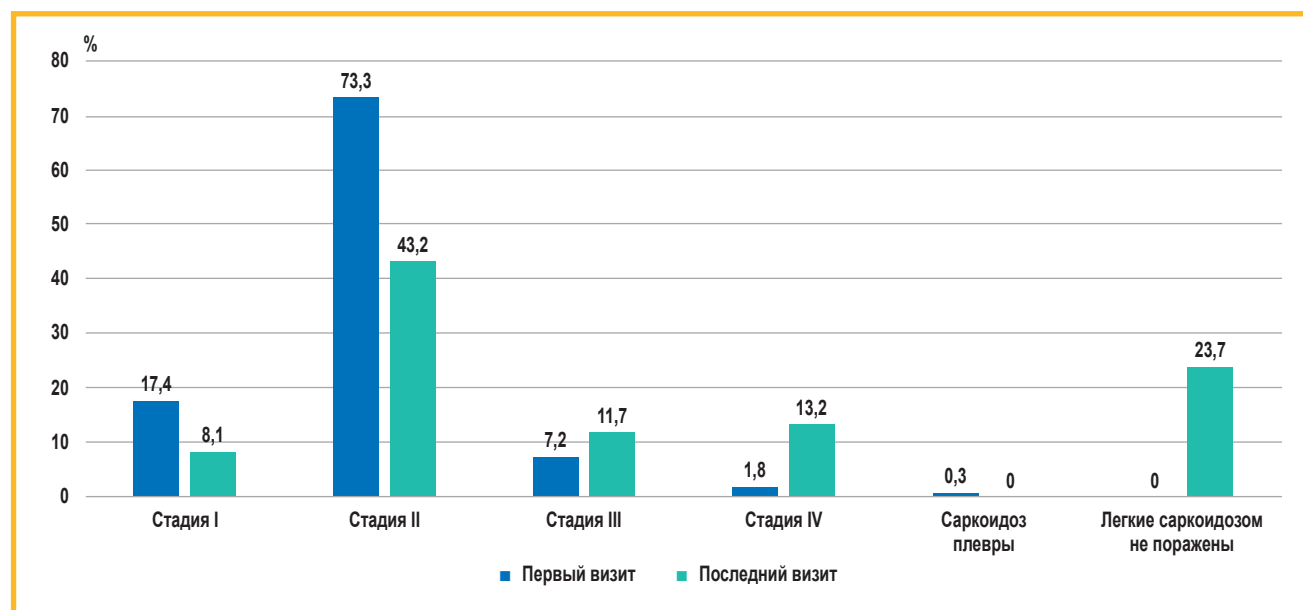


Рис. 1. Распределение рентгенологических стадий саркоидоза на момент выявления саркоидоза и в последней точке наблюдения; %  
Figure 1. Distribution of X-ray stages of sarcoidosis at the time of detection of sarcoidosis and at the last observation point; %

В конечной точке данного исследования у пациентов выявлены следующие заболевания:

- саркоидоз кожи (15,6 %);
- подкожный саркоидоз (2,4 %);
- узловатая эритема (4,5 %);
- боль и припухлость суставов (24 %);
- саркоидоз сердца (1,5 %);
- саркоидный увеит (2,7 %);
- паралич Белла (0,9 %);
- саркоидоз периферических лимфатических узлов (7,8 %);
- поражение слюнных желез (0,6 %);
- поражение центральной нервной системы (1,5 %);
- нейропатия мелких волокон (3,3 %).

УЗИ селезенки выполнено у 166 пациентов, при этом в 18,1 % случаев выявлена спленомегалия, в 2,4 % — очаговые изменения. Частота семейного саркоидоза составила 3 %. Симптомы аллергии отмечены у 37,8 % пациентов, артериальная гипертензия — у 33,9 %, сахарный диабет 2-го типа — у 5,7 %, 1-го типа — у 0,3 %, несахарный диабет — у 0,3 %.

Оценка динамики состояния больных и изменения тактики на момент последней точки наблюдения представлены на рис. 2. Частота благоприятного течения заболевания достигала в сумме 49,2 %.

В 69,4 % случаев сГКС были назначены не ранее чем через 4 мес. с момента установления диагноза, в 30,6 % — сразу после; 64,3 % пациентов получили 1 курс сГКС, 22,2 % — 2 курса; 9,6 % — 3 курса; 3,3 % — 4 курса; 0,6 % — 5 курсов.

Начальная доза колебалась от 5 до 90 мг (25 (20; 30) мг), максимальная доза в период наблюдения также составляла 5–90 мг в сутки (30 (25; 30) мг).

Продолжительность 1-го курса составила 1–72 мес. (8 (4; 12) мес.).

При применении сГКС НЯ отсутствовали у 12,3 % пациентов, у 40,8 % отмечены клинически незначимые НЯ, у 33,6 % — клинически значимые, при которых коррекция не требовалась, у 13,2 % — НЯ, при которых требовались либо снижение дозы, либо отмена препарата.

На протяжении всего периода наблюдения пациенты наряду с сГКС получали различные сопутствующие препараты, частота приема которых представлена на рис. 3.

В табл. 1 представлено сравнение показателей пациентов, получавших сГКС, с положительной и отрицательной динамикой (однофакторный анализ). Результаты многомерного анализа представлены на рис. 4. Различий по полу и возрасту не отмечено. Выявлены различия между пациентами исследуемых групп по длительности заболевания и распространенности внелегочных поражений, не подтвержденных однако результатами многомерного анализа. Отмечено, что благоприятными были 1 курс сГКС по сравнению с повторными, а также переход на препараты 2-го ряда. Положительный ответ на гормональную терапию реже встречался у пациентов, которым сГКС были назначены сразу после установления диагноза на срок ≤ 6 мес., а также в случаях внелегочных проявлений саркоидоза.

Сравнительная характеристика пациентов, у которых процесс в легких полностью разрешился, а также лиц, у которых развился легочный фиброз (одномерный анализ), приведена в табл. 2.

Факторами, связанными с развитием фиброза, явились пожилой возраст, длительность заболевания,

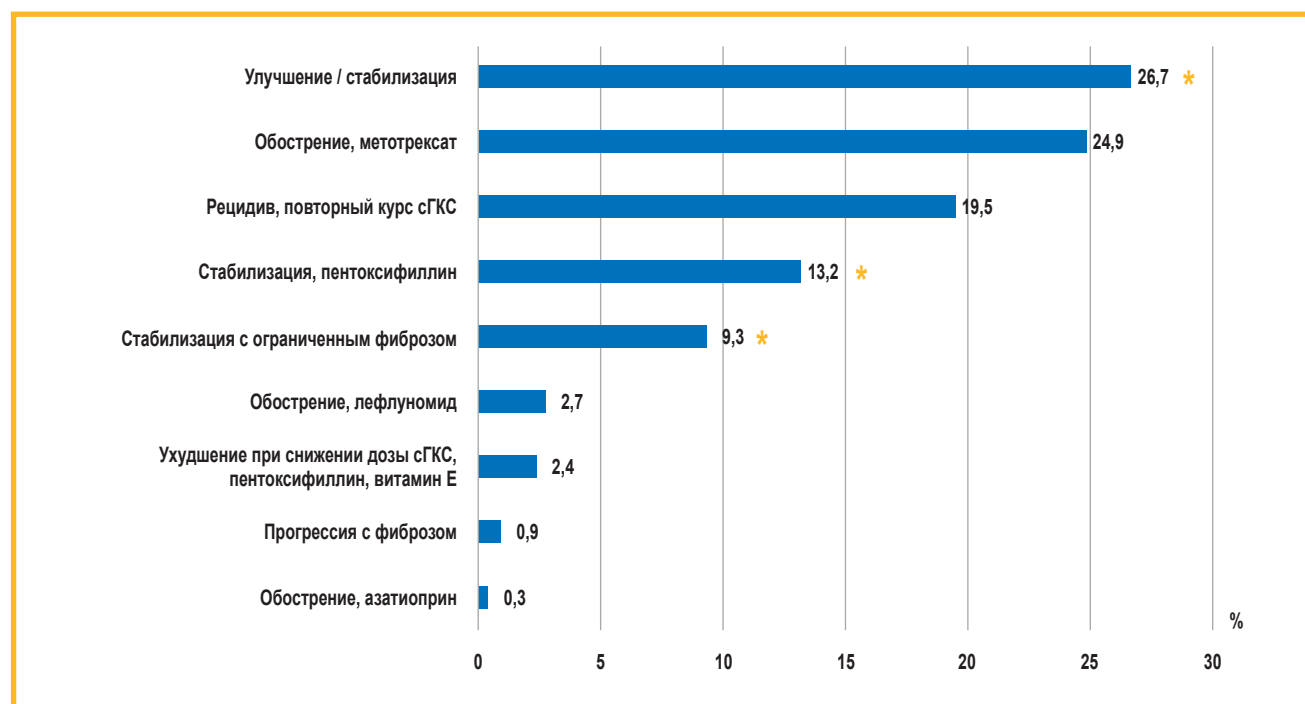


Рис. 2. Оценка динамики состояния пациентов и изменения тактики на момент последнего пункта наблюдения за больными; %  
Примечание: сГКС — системные глюкокортикостероиды; благоприятное течение заболевания отмечено звездочкой (всего 49,2 %).

Figure 2. Evaluation of the state of patients over time and changes in treatment tactics at the time of the last point of observation of patients; %  
Note: Favorable disease courses are marked with an asterisk (49.2% in total).

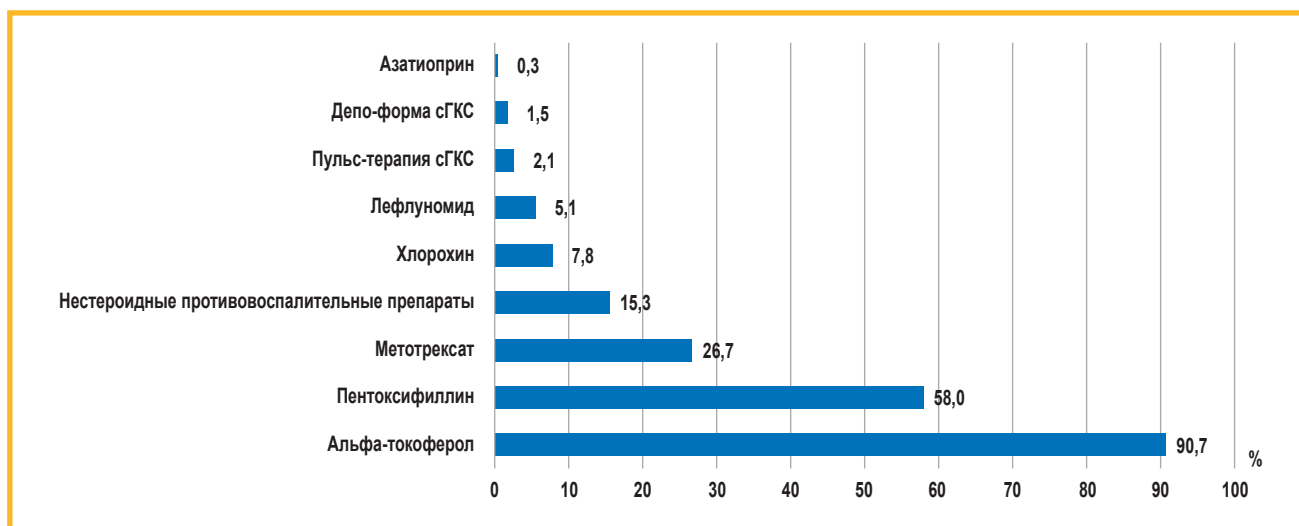


Рис. 3. Частота использования различных сопутствующих препаратов у пациентов с саркоидозом, получавших системные глюкокортикостероиды в разные периоды лечения; %

Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды.

Figure 3. The frequency of use of various concomitant drugs in patients with sarcoidosis who received SCS at different points of treatment; %

Таблица 1

Характеристика пациентов с саркоидозом с благоприятной ( $n = 164$ ) и неблагоприятной ( $n = 169$ ) динамикой при применении системных глюкокортикостероидов;  $n$  (%)

Table 1

Characteristics of patients with sarcoidosis with favorable ( $n = 164$ ) and unfavorable ( $n = 169$ ) changes against the use of systemic corticosteroids;  $n$  (%)

| Параметры                          | Благоприятная динамика | Неблагоприятная динамика | Статистическая значимость* |         | ОШ (95 %-ный ДИ) |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------------|---------|------------------|
|                                    |                        |                          | $\chi^2$                   | $p$     |                  |
| Пол:                               |                        |                          |                            |         |                  |
| • мужской                          | 61 (37,2)              | 59 (34,9)                | 0,19                       | 0,66    | 1,10 (0,70–1,73) |
| • женский                          | 103 (62,8)             | 110 (65,1)               |                            |         |                  |
| Возраст, годы:                     |                        |                          |                            |         |                  |
| • до 60                            | 138 (84,1)             | 133 (78,7)               | 1,6                        | 0,20    | 1,43 (0,82–2,51) |
| • 60 и старше                      | 26 (15,9)              | 36 (21,3)                |                            |         |                  |
| Срок болезни, годы:                |                        |                          |                            |         |                  |
| • < 5                              | 109 (66,5)             | 86 (50,9)                | 8,3                        | 0,004   | 1,91 (1,22–2,98) |
| • ≥ 5                              | 55 (33,5)              | 83 (49,1)                |                            |         |                  |
| Стадия при выявлении:              |                        |                          |                            |         |                  |
| • I                                | 32 (19,5)              | 26 (15,4)                | 3,4                        | 0,49    | –                |
| • II                               | 114 (69,5)             | 130 (76,9)               |                            |         |                  |
| • III                              | 13 (7,9)               | 11 (6,4)                 |                            |         |                  |
| • IV                               | 4 (2,4)                | 2 (1,2)                  |                            |         |                  |
| Саркоидоз плевры                   | 1 (0,6)                | 0                        |                            |         |                  |
| Стадия в конечной точке:           |                        |                          |                            |         |                  |
| • I                                | 14 (8,5)               | 13 (7,7)                 | 34,4                       | < 0,001 | –                |
| • II                               | 56 (34,1)              | 88 (52,1)                |                            |         |                  |
| • III                              | 17 (10,4)              | 22 (13,0)                |                            |         |                  |
| • IV                               | 16 (9,8)               | 28 (16,6)                |                            |         |                  |
| • 0                                | 61 (37,2)              | 18 (10,7)                |                            |         |                  |
| Синдром Лефгрена при выявлении:    |                        |                          |                            |         |                  |
| • отсутствует                      | 140 (84,5)             | 133 (78,7)               | 2,5                        | 0,11    | 1,58 (0,89–2,79) |
| • присутствует                     | 24 (14,6)              | 36 (21,3)                |                            |         |                  |
| Синдром Лефгрена в конечной точке: |                        |                          |                            |         |                  |
| • отсутствует                      | 159 (97)               | 158 (93,5)               | 2,2                        | 0,14    | 2,2 (0,75–6,52)  |
| • присутствует                     | 5 (3,0)                | 11 (6,5)                 |                            |         |                  |
| Внелегочные поражения:             |                        |                          |                            |         |                  |
| • отсутствуют                      | 121 (73,8)             | 105 (62,1)               | 5,2                        | 0,02    | 1,72 (1,08–2,74) |
| • присутствуют                     | 43 (26,2)              | 64 (37,9)                |                            |         |                  |

Начало. Окончание табл. 1 см. на стр. 639



Окончание табл. 1. Начало см. на стр. 638

|                                       |            |            |      |         |                   |
|---------------------------------------|------------|------------|------|---------|-------------------|
| <b>Сопутствующие заболевания:</b>     |            |            |      |         |                   |
| • отсутствуют                         | 68 (41,5)  | 68 (40,2)  | 0,05 | 0,82    | 1,05 (0,68–1,63)  |
| • присутствуют                        | 96 (58,5)  | 101 (59,8) |      |         |                   |
| <b>Статус курения:</b>                |            |            |      |         |                   |
| • курят                               | 133 (81,1) | 141 (83,4) | 0,31 | 0,58    | 0,85 (0,48–1,50)  |
| • не курят                            | 31 (18,9)  | 28 (16,6)  |      |         |                   |
| <b>Факторы риска:</b>                 |            |            |      |         |                   |
| • нет                                 | 71 (43,3)  | 79 (46,7)  |      |         |                   |
| • химические                          | 27 (16,5)  | 32 (18,9)  |      |         |                   |
| • работа с детьми                     | 14 (8,5)   | 6 (3,6)    |      |         |                   |
| • работа в медицине                   | 18 (11,0)  | 21 (12,4)  |      |         |                   |
| • экстремальный климат                | 2 (1,2)    | 1 (0,6)    | 6,4  | 0,71    | –                 |
| • органическая пыль                   | 11 (6,7)   | 6 (3,6)    |      |         |                   |
| • неорганическая пыль                 | 12 (7,3)   | 15 (8,9)   |      |         |                   |
| • радиация                            | 1 (0,6)    | 1 (0,6)    |      |         |                   |
| • электромагнитное излучение          | 2 (1,2)    | 2 (1,2)    |      |         |                   |
| • стресс                              | 6 (3,7)    | 6 (3,6)    |      |         |                   |
| <b>Назначение сГКС:</b>               |            |            |      |         |                   |
| • при выявлении                       | 39 (23,8)  | 63 (37,3)  | 7,1  | 0,008   | 0,53 (0,33–0,85)  |
| • ≥ 3 мес. после выявления            | 125 (76,2) | 106 (62,7) |      |         |                   |
| <b>Длительность 1-го курса, мес.:</b> |            |            |      |         |                   |
| • ≤ 6                                 | 35 (21,3)  | 85 (50,3)  | 29,1 | < 0,001 | 0,28 (0,17–0,44)  |
| • ≥ 7                                 | 129 (78,7) | 84 (49,7)  |      |         |                   |
| <b>Число курсов сГКС:</b>             |            |            |      |         |                   |
| • 1                                   | 144 (87,8) | 70 (41,4)  |      |         | 8,81 (4,6–16,8)** |
| • 2                                   | 14 (8,5)   | 60 (35,5)  | 78,6 | < 0,001 | 13,4 (5,4–33,0)** |
| • ≥ 3                                 | 6 (3,7)    | 39 (23,1)  |      |         |                   |
| <b>Альфа-токоферол:</b>               |            |            |      |         |                   |
| • не назначен                         | 22 (13,4)  | 9 (5,3)    | 6,5  | 0,01    | 2,8 (1,22–6,18)   |
| • назначен                            | 142 (86,6) | 160 (94,7) |      |         |                   |
| <b>Эфферентная терапия:</b>           |            |            |      |         |                   |
| • не назначена                        | 149 (90,9) | 122 (72,2) | 19,1 | < 0,001 | 3,8 (2,04–7,18)   |
| • назначена                           | 15 (9,1)   | 47 (27,8)  |      |         |                   |
| <b>Пентоксифиллин:</b>                |            |            |      |         |                   |
| • не назначен                         | 79 (48,2)  | 61 (36,1)  | 5,0  | 0,03    | 1,7 (1,06–2,55)   |
| • назначен                            | 85 (51,8)  | 108 (63,9) |      |         |                   |
| <b>Метотрексат:</b>                   |            |            |      |         |                   |
| • не назначен                         | 154 (93,9) | 90 (53,3)  | 70,2 | < 0,001 | 13,5 (6,6–27,42)  |
| • назначен                            | 10 (6,1)   | 79 (46,7)  |      |         |                   |
| <b>Лефлуноמיד:</b>                    |            |            |      |         |                   |
| • не назначен                         | 162 (98,8) | 154 (91,1) | –    | 0,002   | 7,9 (1,78–35,07)  |
| • назначен                            | 2 (1,2)    | 15 (8,9)   |      |         |                   |

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; сГКС – системные глюкокортикостероиды; \* – для качественного сравнения данных использовался критерий  $\chi^2$  (p) или точный критерий Фишера (p); \*\* – 2 курса vs 1 курса.

Note: \*, the  $\chi^2$  test (p) or Fisher's exact test (p) was used for qualitative comparison of data; \*\*, 2 courses vs 1 course.

отсутствие синдрома Лефгрена на момент установления диагноза, а также повторные курсы сГКС.

Начальная противотуберкулезная терапия чаще проводилась у больных с последующим развитием фиброза, но разница не достигала статистической значимости. Результаты многофакторного анализа представлены на рис. 5. Связь возраста пациента и длительности заболевания с развитием фиброза не была подтверждена, однако связь развития фиброза с количеством курсов сГКС и отсутствием синдрома Лефгрена на момент установления диагноза оставалась статистически значимой.

## Обсуждение

Продemonстрировано, что положительный эффект сГКС (разрешение или стабилизация процесса) при наблюдении больных в течение ≥ 1 года достигнут лишь в 50 % случаев, остальным больным потребовались дополнительные курсы терапии сГКС или применение альтернативных препаратов. Неблагоприятная динамика чаще встречалась при полиорганном поражении, начале применения сГКС сразу после установления диагноза без периода наблюдения и при продолжительности 1-го курса гормонотерапии

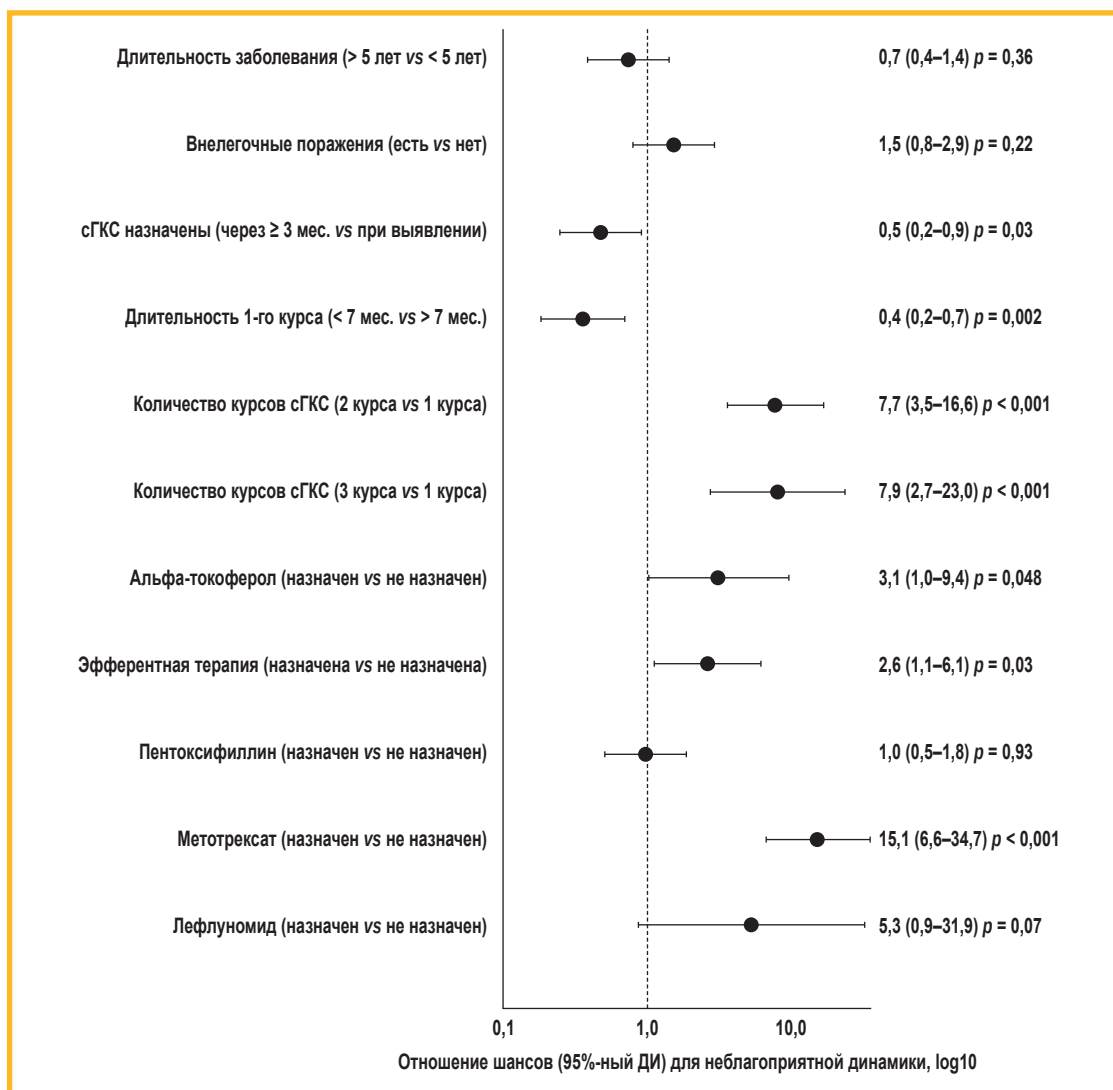


Рис. 4. Многофакторный анализ неблагоприятной динамики. Скорректированное отношение шансов и 95%-ный доверительный интервал были рассчитаны при использовании логистической регрессии

Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды.

Figure 4. Multivariate analysis for unfavorable changes of the patient state. The adjusted odds ratio and 95%CI were calculated using logistic regression

Таблица 2

Показатели, характеризующие больных саркоидозом с полной ремиссией (n = 79) и формированием легочного фиброза (n = 44); n (%)

Table 2

Characteristics of patients with sarcoidosis with complete remission (n = 79) and with the formation of pulmonary fibrosis (n = 44); n (%)

| Параметры                            | Полное выздоровление | Развитие фиброза | Статистическая значимость* |      | ОШ (95%-ный ДИ)  |
|--------------------------------------|----------------------|------------------|----------------------------|------|------------------|
|                                      |                      |                  | χ <sup>2</sup>             | p    |                  |
| Пол:                                 |                      |                  |                            |      |                  |
| • мужской                            | 30 (38)              | 20 (45,5)        | 0,65                       | 0,42 | 0,83 (0,39–1,74) |
| • женский                            | 49 (62)              | 24 (54,5)        |                            |      |                  |
| Возраст, годы:                       |                      |                  |                            |      |                  |
| • до 60                              | 67 (84,8)            | 30 (68,2)        | 4,7                        | 0,03 | 2,60 (1,07–6,30) |
| • 60 и старше                        | 12 (15,2)            | 14 (31,8)        |                            |      |                  |
| Продолжительность заболевания, годы: |                      |                  |                            |      |                  |
| • < 5                                | 39 (49,4)            | 12 (27,3)        | 5,7                        | 0,02 | 2,60 (1,17–5,77) |
| • ≥ 5                                | 40 (50,6)            | 32 (72,7)        |                            |      |                  |
| Синдром Лефгрена при выявлении:      |                      |                  |                            |      |                  |
| • отсутствует                        | 60 (75,9)            | 41 (93,2)        | 5,7                        | 0,02 | 0,23 (0,06–0,83) |
| • присутствует                       | 19 (24,1)            | 3 (6,8)          |                            |      |                  |

Начало. Окончание табл. 2 см. на стр. 641

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 640

|                                 |           |           |      |         |                     |
|---------------------------------|-----------|-----------|------|---------|---------------------|
| Внелегочные поражения:          |           |           |      |         |                     |
| • отсутствуют                   | 60 (75,9) | 27 (61,4) | 2,9  | 0,09    | 1,98 (0,89–4,41)    |
| • присутствуют                  | 19 (24,1) | 17 (38,6) |      |         |                     |
| Семейный саркоидоз:             |           |           |      |         |                     |
| • отсутствует                   | 77 (97,5) | 41 (93,2) | 1,3  | 0,25    | 2,82 (0,45–17,5)    |
| • присутствует                  | 2 (2,6)   | 3 (6,8)   |      |         |                     |
| Сопутствующие заболевания:      |           |           |      |         |                     |
| • отсутствуют                   | 33 (41,8) | 14 (31,8) | 1,19 | 0,28    | 1,53 (0,70–3,34)    |
| • присутствуют                  | 46 (58,2) | 30 (68,2) |      |         |                     |
| Статус курения:                 |           |           |      |         |                     |
| • курят                         | 59 (74,7) | 35 (79,5) | 0,37 | 0,54    | 0,75 (0,31–1,84)    |
| • не курят                      | 20 (25,3) | 9 (20,5)  |      |         |                     |
| Факторы риска:                  |           |           |      |         |                     |
| • нет                           | 40 (50,5) | 18 (40,9) | 7,5  | 0,49    | –                   |
| • химические                    | 13 (16,5) | 10 (22,7) |      |         |                     |
| • работа с детьми               | 5 (6,3)   | 1 (2,3)   |      |         |                     |
| • работа в медицине             | 6 (7,6)   | 7 (15,0)  |      |         |                     |
| • органическая пыль             | 6 (7,6)   | 1 (2,3)   |      |         |                     |
| • неорганическая пыль           | 6 (7,6)   | 4 (9,1)   |      |         |                     |
| • радиация                      | 1 (1,3)   | 1 (2,3)   |      |         |                     |
| • электромагнитное излучение    | 0         | 1 (2,3)   |      |         |                     |
| • стресс                        | 2 (2,5)   | 1 (2,3)   |      |         |                     |
| Противотуберкулезные препараты: |           |           |      |         |                     |
| • не получали                   | 62 (78,5) | 30 (68,2) | 1,6  | 0,28    | 1,70 (0,74–3,90)    |
| • получали                      | 17 (21,5) | 14 (31,8) |      |         |                     |
| Назначение сГКС:                |           |           |      |         |                     |
| • при выявлении                 | 20 (25,3) | 15 (34,1) | 1,1  | 0,30    | 0,66 (0,29–1,46)    |
| • ≥ 3 мес. после выявления      | 59 (74,7) | 29 (65,9) |      |         |                     |
| Начальная доза сГКС, мг:        |           |           |      |         |                     |
| • ≤ 15                          | 11 (13,9) | 8 (18,2)  | 0,39 | 0,53    | 0,73 (0,27–1,97)    |
| • > 15                          | 68 (86,1) | 36 (81,8) |      |         |                     |
| Начальная доза сГКС, мг:        |           |           |      |         |                     |
| • ≤ 25                          | 45 (57,0) | 24 (54,5) | 0,07 | 0,80    | 1,10 (0,52–2,31)    |
| • > 25                          | 34 (43,0) | 20 (45,5) |      |         |                     |
| Длительность 1-го курса, мес.:  |           |           |      |         |                     |
| • ≤ 6                           | 20 (25,3) | 17 (38,6) | 2,38 | 0,12    | 0,54 (0,24–1,19)    |
| • ≥ 7                           | 59 (74,7) | 27 (61,4) |      |         |                     |
| Количество курсов сГКС:         |           |           |      |         |                     |
| • 1                             | 62 (78,5) | 19 (43,2) | 16,2 | < 0,001 | 3,91 (1,46–10,48)** |
| • 2                             | 10 (12,7) | 12 (27,3) |      |         | 6,10 (2,10–17,41)** |
| • ≥ 3                           | 7 (8,8)   | 13 (29,5) |      |         |                     |
| Альфа-токоферол:                |           |           |      |         |                     |
| • не назначен                   | 5 (6,3)   | 3 (6,8)   | 0,01 | 0,92    | 0,92 (0,21–4,16)    |
| • назначен                      | 74 (93,7) | 41 (93,2) |      |         |                     |
| Эфферентная терапия:            |           |           |      |         |                     |
| • не назначена                  | 72 (91,1) | 35 (79,2) | 3,4  | 0,07    | 2,64 (0,90–7,70)    |
| • назначена                     | 7 (8,9)   | 9 (20,5)  |      |         |                     |
| Пентоксифиллин:                 |           |           |      |         |                     |
| • не назначен                   | 33 (41,8) | 15 (34,1) | 0,7  | 0,40    | 1,39 (0,64–2,99)    |
| • назначен                      | 46 (58,2) | 29 (65,9) |      |         |                     |
| Метотрексат:                    |           |           |      |         |                     |
| • не назначен                   | 61 (77,2) | 30 (68,2) | 1,2  | 0,27    | 1,58 (0,69–3,61)    |
| • назначен                      | 18 (22,8) | 14 (31,8) |      |         |                     |
| Лефлуномид:                     |           |           |      |         |                     |
| • не назначен                   | 76 (96,2) | 40 (90,9) | 1,5  | 0,25    | 2,53 (0,54–11,9)    |
| • назначен                      | 3 (3,8)   | 4 (9,1)   |      |         |                     |

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; сГКС – системные глюкокортикостероиды; \* – для качественного сравнения данных использовался критерий  $\chi^2$  (p) или точный критерий Фишера (p); \*\* – 2 курса vs 1 курса.

Note: \*, the  $\chi^2$  test (p) or Fisher's exact test (p) was used for qualitative comparison of data; \*\*, 2 courses vs 1 course.



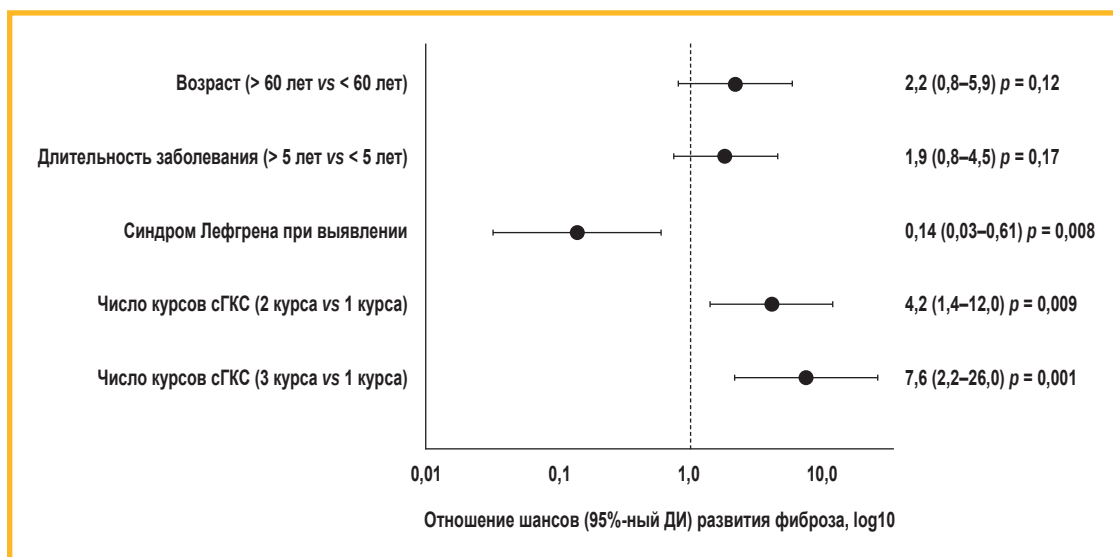


Рис. 5. Многофакторный анализ развития фиброза. Скорректированное отношение шансов и 95%-ный доверительный интервал были рассчитаны с использованием логистической регрессии

Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды; ДИ – доверительный интервал.

Figure 5. Multivariate analysis of the development of fibrosis. Adjusted odds ratio and 95% confidence interval were calculated using logistic regression

< 7 мес., что подтверждается данными литературы. Несмотря на то, что в настоящее время сГКС остаются препаратами 1-й линии при лечении прогрессирующего саркоидоза, их эффективность далеко не однозначна [6]. Однако подчеркивается важность выбора правильных показаний для назначения сГКС и продолжения терапии, а также сопоставления рисков прогрессирования заболевания и развития НЯ [10].

Полученные данные о снижении вероятности благоприятного эффекта сГКС при введении сразу после установления диагноза полностью согласуются с результатами исследования, выполненного в Японии. Во всех случаях обострений и рецидивов саркоидоза сГКС назначались при первичном установлении диагноза [11]. Клинически значимые НЯ выявлены у 33,6 % получавших сГКС, еще у 13,2 % НЯ привели к отмене или замене гормонального препарата на альтернативный. Это согласуется с результатами удаленного мониторинга состояния пациентов с помощью приложения на смартфоне. О приеме лекарств от саркоидоза сообщили 437 (71,2 %) из 614 участников, 244 (46,4 %) из 526 пациентов сообщили о побочных эффектах лекарств, чаще всего связанных с преднизолоном [12].

Проблема снижения дозы сГКС до 7,5 мг в эквиваленте преднизолона в течение 6 мес. являлась предметом исследований при генерализованном саркоидозе с поражением сердца, при этом наилучшие результаты были получены при добавлении на этом этапе метотрексата или инфликсимаба. Минимальная эффективная суточная доза преднизолона при монотерапии составила 14 мг [13].

По данным крупного исследования, проведенного в Японии, среди более чем 2,5 тыс. случаев саркоидоза формирование фиброзирующего саркоидоза обнаружено только у 10 пациентов, а оптимальная начальная доза составила 30 мг в эквиваленте преднизолона [14]. Кроме того, пациенты с саркоидозом могут быть невосприимчивы к терапии сГКС, что чаще

всего связано с тем фактом, что симптомы не всегда связаны с активными саркоидными гранулемами [15]. Возобновление и прогрессирование процесса часто описывалось при снижении дозы или по завершении применения сГКС [16].

Международными экспертами ранее подчеркивалось, что при лечении саркоидоза следует учитывать полиорганное поражение, не ограничиваясь контролем только над легочным процессом [17]. С этой точки зрения добавление или переход на препараты 2-го ряда (в первую очередь, метотрексат) может быть более перспективным, чем повторные курсы сГКС при обострении и рецидиве [6]. Это положение подтверждено также результатами настоящего исследования, при этом показано, что наряду с пожилым возрастом больных, повторные курсы сГКС являлись факторами развития фиброза, в то время как переход на препараты 2-го ряда не был связан с нарастанием фиброза. Средний ДИ для пациентов всей клинической базы составил 5,3 %, а для лиц, получавших сГКС, – 13,2 %. По данным американских исследователей, развитием фиброза сопровождается до 20 % случаев саркоидоза, превращая обычно доброкачественное заболевание в потенциально летальное [18]. С этой точки зрения следует вновь обратиться к рациональности позиции, согласно которой, пациентам с саркоидозом «высокого риска» (быстрое прогрессирование, полиорганное поражение) рекомендуется назначать препараты 2-го ряда на фоне снижения дозы сГКС [19]. В пользу более широкого применения метотрексата свидетельствуют данные исследования, 89 % участников которого принимали преднизолон и 70 % – метотрексат, при этом частота НЯ в 1-й группе составила 78 %, а во 2-й – 49 % [20].

**Преимущества исследования.** Преимуществами исследования являлись большая выборка пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом из различных учреждений разных городов России

(это исключает влияние исследователей на назначение первичного лечения примерно в 50 % случаев), а также наличие четких критериев включения в исследование. Все пациенты в дальнейшем находились под наблюдением 3 пульмонологов с личным участием в осмотре каждого пациента.

**Ограничения исследования.** Одним из ограничений исследования является его наблюдательный характер, а также отсутствие следующих факторов:

- группы сравнения, в которой больные не получали ГКС;
- биопсии второго органа;
- единого эксперта-морфолога, который мог бы оценить гранулематозный процесс;
- единого эксперта-рентгенолога, который мог бы оценить результаты КТ (использовались описания участков рентгенологов и просмотр всех КТ пульмонологами).

## Заключение

При лечении саркоидоза препаратами 1-й линии остаются сГКС, назначение которых можно рекомендовать после периода наблюдения (если это позволяет состояние больного) в течение  $\geq 6$  мес. В случае обострения или рецидива саркоидоза после курса сГКС более эффективна последующая терапия препаратами 2-й линии вместо повторных курсов сГКС.

## Литература / References

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 806–833. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833. / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 806–833. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833 (in Russian).
2. Sève P., Pacheco Y., Durupt F. et al. Sarcoidosis: a clinical overview from symptoms to diagnosis. *Cells*. 2021; 10 (4): 766. DOI: 10.3390/cells10040766.
3. Belperio J.A., Shaikh F., Abtin F.G. et al. Diagnosis and treatment of pulmonary sarcoidosis: a review. *JAMA*. 2022; 327 (9): 856–867. DOI: 10.1001/jama.2022.1570.
4. Obi O.N., Saketkoo L.A., Russell A.M., Baughman R.P. Sarcoidosis: updates on therapeutic drug trials and novel treatment approaches. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022; 9: 991783. DOI: 10.3389/fmed.2022.991783.
5. Judson M.A. The treatment of sarcoidosis: translating the European respiratory guidelines into clinical practice. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2022; 28 (5): 451–460. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000896.
6. Baughman R.P., Valeyre D., Korsten P. et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (6): 2004079. DOI: 10.1183/13993003.04079-2020.
7. Obi O.N., Lower E.E., Baughman R.P. Controversies in the treatment of cardiac sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2022; 39 (2): e2022015. DOI: 10.36141/svdl.v39i2.13136.
8. Sikjaer M.G., Hilberg O., Ibsen R., Løkke A. Sarcoidosis-related mortality and the impact of corticosteroid treatment: a population-based cohort study. *Respirology*. 2022; 27 (3): 217–225. DOI: 10.1111/resp.14202.
9. Drent M., Jessurun N.T., Wijnen P.A. et al. Drug-induced comorbidities in patients with sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2022; 28 (5): 468–477. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000889.
10. Wilsher M.L. Friend or foe? Corticosteroids in sarcoidosis. *Respirology* 2022; 27 (3): 190–191. DOI: 10.1111/resp.14219.
11. Murata O., Suzuki K., Takeuchi T., Kudo A. Incidence and baseline characteristics of relapse or exacerbation in patients with pulmonary sarcoidosis in Japan. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2021; 38 (3): e2021026. DOI: 10.36141/svdl.v38i3.11327.
12. Chu B., O'Connor D.M., Wan M. et al. Quality of life and physical activity in 629 individuals with sarcoidosis: prospective, cross-sectional study using smartphones (Sarcoidosis App). *JMIR Mhealth Uhealth*. 2022; 10 (8): e38331. DOI: 10.2196/38331.
13. Judson M.A., Adelstein E., Fish K.M. et al. Outcomes of prednisone-tapering regimens for cardiac sarcoidosis: A retrospective analysis demonstrating a benefit of infliximab. *Respir. Med.* 2022; 203: 107004. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.107004.
14. Sawahata M., Yamaguchi T. Imaging findings of fibrosis in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2022; 39 (2): e2022018. DOI: 10.36141/svdl.v39i2.12995.
15. Goldman C., Judson M.A. Corticosteroid refractory sarcoidosis. *Respir. Med.* 2020; 171: 106081. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106081.
16. El Jammal T., Jamilloux Y., Gerfaud-Valentin M. et al. Refractory sarcoidosis: a review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2020; 16: 323–345. DOI: 10.2147/TCRM.S192922.
17. Baughman R.P., Barriuso R., Beyer K. et al. Sarcoidosis: patient treatment priorities. *ERJ Open Res.* 2018; 4 (4): 00141–2018. DOI: 10.1183/23120541.00141-2018.
18. Bonham C.A., Strek M.E., Patterson K.C. From granuloma to fibrosis: sarcoidosis associated pulmonary fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2016; 22 (5): 484–491. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000301.
19. Vorselaars A.D.M., Culver D.A. Hit-hard and early versus step-up treatment in severe sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2022; 28 (5): 461–467. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000906.
20. Kahlmann V., Moor C.C., Veltkamp M., Wijsenbeek M.S. Patient reported side-effects of prednisone and methotrexate in a real-world sarcoidosis population. *Chron. Respir. Dis.* 2021; 18: 14799731211031935. DOI: 10.1177/14799731211031935.

Поступила: 09.06.23

Принята к печати: 02.08.23

Received: June 09, 2023

Accepted for publication: August 02, 2023

## Информация об авторах / Authors Information

**Визель Александр Андреевич** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой физиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru (SPIN: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

**Aleksandr A. Vazel**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kazan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru (SPIN: 5918-5465; Author ID: 1954; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

**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](mailto:serg_avdeev@list.ru) (SPIN: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Визель Ирина Юрьевна** — д. м. н., профессор Российской академии естественных наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (917) 903-91-13; e-mail: [tatpulmo@mail.ru](mailto:tatpulmo@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>)

**Irina Yu. Vigel**, Doctor of Medicine, Professor, Russian Academy of Natural Sciences, Associate Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kazan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (917) 903-91-13; e-mail: [tatpulmo@mail.ru](mailto:tatpulmo@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>)

**Шакирова Гульназ Ринатовна** — к. м. н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (917) 884-30-39; e-mail: [adeleashakirova@mail.ru](mailto:adeleashakirova@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>)

**Gulnaz R. Shakirova**, Candidate of Medicine, Assistant, Phthisiopulmonology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kazan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (917) 884-30-39; e-mail: [adeleashakirova@mail.ru](mailto:adeleashakirova@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>)

**Власенко Анна Евгеньевна** — к. т. н., преподаватель кафедры медицинской кибернетики и информатики Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (384) 345-48-73; e-mail: [vlasenkoanna@inbox.ru](mailto:vlasenkoanna@inbox.ru)

**Anna E. Vlasenko**, Candidate of Engineering, Lecturer, Department of Medical Cybernetics and Informatics, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (384) 345-48-73; e-mail: [vlasenkoanna@inbox.ru](mailto:vlasenkoanna@inbox.ru)

## Участие авторов

**Авдеев С.Н., Визель А.А.** — концептуализация, окончательное редактирование

**Авдеев С.Н., Визель А.А., Визель И.Ю.** — методика

**Визель А.А., Власенко А.Е.** — формальный анализ

**Визель А.А., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р.** — проведение исследований

**Визель И.Ю., Шакирова Г.Р., Визель А.А.** — сбор данных

**Визель А.А., Визель И.Ю.** — первоначальная черновая подготовка, написание статьи

**Авдеев С.Н., Визель И.Ю.** — написание, рецензирование и редактирование статьи

**Визель И.Ю.** — администрирование проекта

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

**Avdeev S.N., Vigel A.A.** — conceptualization, final editing

**Avdeev S.N., Vigel A.A., Vigel I.Yu.** — methodology

**Vigel A.A., Vlasenko A.E.** — formal analysis

**Vigel A.A., Vigel I.Yu., Shakirova G.R.** — research

**Vigel I.Yu., Shakirova G.R., Vigel A.A.** — data collection

**Vigel A.A., Vigel I.Yu.** — initial draft preparation, writing

**Avdeev S.N., Vigel I.Yu.** — writing, reviewing, and editing the article

**Vigel I.Yu.** — project administration

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

# Состав бактериального микробиома мокроты у пациентов с ограниченными формами туберкулеза легких

В.Г.Дружинин<sup>1,2</sup> ✉, Е.Д.Баранова<sup>1</sup>, П.С.Деменков<sup>3</sup>, Ю.В.Захарова<sup>2</sup>, М.Б.Лавряшина<sup>2</sup>, А.В.Ларионов<sup>1</sup>, Л.В.Мацкова<sup>4</sup>, А.В.Шабалдин<sup>1</sup>, Т.В.Пьянзова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 650000, Россия, Кемерово, ул. Красная, 6

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 630090, Россия, Новосибирск, ул. Пирогова, 1

<sup>4</sup> Каролинский институт – медицинский университет: 17165, Швеция, Стокгольм, Солнавэген, 9

## Резюме

По данным исследований последних лет показано, что бактериальный микробиом респираторного тракта имеет влияние на развитие туберкулеза легких (ТЛ). Изменение состава микробиома у пациентов связано с особенностями патогенеза инфекции *Mycobacterium tuberculosis*, реакции на терапию и клинических исходов заболевания. До настоящего времени состав респираторного микробиома у больных с ограниченными формами ТЛ остается неизученным. **Материалы и методы.** С использованием технологии секвенирования (NGS) региона V3–V4 бактериального гена, кодирующего *16S rRNA*, проанализирован таксономический состав микробиома мокроты у пациентов ( $n = 14$ ) с ограниченными формами ТЛ (туберкулемами) и здоровых доноров ( $n = 14$ ) группы сравнения. **Результаты.** Установлено, что микробиомы мокроты у пациентов обеих сравниваемых групп не имели значимых различий по индексу видового богатства (Шеннона), однако наблюдалось снижение другого параметра альфа-разнообразия – индекса равномерности. Структуры бактериальных сообществ (бета-разнообразие) между больными с ограниченными формами ТЛ и здоровыми субъектами не имели значимых различий. У пациентов с ограниченными формами ТЛ на фоне снижения содержания в мокроте представителей типов *Fusobacteria*, *TM7*, *Tenericutes*, *Spirochaetes* и *SRI*, а также родов *Dialister*, *Mycoplasma* и *Filifactor* не наблюдалось явного доминирования какого-либо таксона бактерий. **Заключение.** Для дальнейшего понимания роли микробиоты мокроты в развитии ограниченных форм ТЛ требуется подтверждение результатами независимых крупномасштабных исследований определенных параметров альфа- и бета-разнообразия, характеризующих микробиом мокроты у пациентов с ограниченными формами ТЛ. Определение титров *Prevotella* в мокроте у этих больных перспективно для диагностики локализованных форм ТЛ и поиска их геномных маркеров.

**Ключевые слова:** туберкулез легкого, туберкулемы, бактериальный микробиом, мокрота, таксономический состав, *16S rRNA*, NGS-секвенирование.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (соглашение № 056-03-2023-050).

**Этическая экспертиза.** Исследование одобрено комиссией по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол № 17 / 2021 от 05.04.21). При формировании групп соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации к исследованиям с участием людей (*World Medical Association Declaration of Helsinki*, 1964, 2000).

© Дружинин В.Г. и соавт., 2023

Для цитирования: Дружинин В.Г., Баранова Е.Д., Деменков П.С., Захарова Ю.В., Лавряшина М.Б., Ларионов А.В., Мацкова Л.В., Шабалдин А.В., Пьянзова Т.В. Состав бактериального микробиома мокроты у пациентов с ограниченными формами туберкулеза легких. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 645–656. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-645-656

# Composition of bacterial microbiome in sputum of patients with localized forms of pulmonary tuberculosis

Vladimir G. Druzhinin<sup>1,2</sup> ✉, Elizaveta D. Baranova<sup>1</sup>, Pavel S. Demenkov<sup>3</sup>, Julia V. Zakharova<sup>2</sup>, Maria B. Lavryashina<sup>2</sup>, Alexei V. Larionov<sup>1</sup>, Liudmila V. Matskova<sup>4</sup>, Andrey V. Shabaldin<sup>1</sup>, Tatyana V. Pyanzova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Krasnaya 6, Kemerovo, 650000, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Voroshilova 22A, Kemerovo, 650056, Russia

<sup>3</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Pirogova 1, Novosibirsk, 630090, Russia

<sup>4</sup> Karolinska Institutet – a Medical University: Solnavägen 9, Stockholm, 17165, Sweden



## Abstract

Recent studies have shown that the respiratory bacterial microbiome has an impact on the development of pulmonary tuberculosis. Changes in the composition of the microbiome have been associated with the pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis* infection, response to therapy, and clinical outcomes of the disease. To date, the composition of the respiratory microbiome has not been studied in patients with localized forms of pulmonary tuberculosis. **Methods.** In the present study, the taxonomic composition of the sputum microbiome of 14 patients with localized forms of pulmonary tuberculosis (tuberculomas) and 14 healthy donors in the comparison group was analyzed by sequencing (NGS) of the V3 – V4 region of the bacterial gene encoding *16S rRNA*. **Results.** The sputum microbiomes of the patients and the control group did not have significant differences in the species richness index (Shannon). However, the patients showed a decrease in the uniformity index, another parameter of alpha diversity. Bacterial community structures (beta diversity) did not differ significantly between patients with localized forms of tuberculosis and healthy subjects. In patients with limited forms of tuberculosis, contrary to the decrease in the content of representatives of the phyla *Fusobacteria*, *TM7*, *Tenericutes*, *Spirochaetes*, and *SRI*, and of the genera *Dialister*, *Mycoplasma*, and *Filifactor* in the sputum, no clear dominance of any bacterial taxon was observed. **Conclusion.** Certain alpha and beta diversity parameters that characterize the sputum microbiome of patients with localized forms of pulmonary tuberculosis need to be confirmed in independent large-scale studies to further understand the role of the sputum microbiota in the development of localized forms of pulmonary tuberculosis. Determination of *Prevotella* titers in the sputum of these patients holds promise for the diagnosis of localized forms of pulmonary tuberculosis and the search for their genomic markers.

**Key words:** pulmonary tuberculosis; tuberculomas; bacterial microbiome; sputum; taxonomic composition; 16S rRNA; NGS sequencing.

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

**Funding.** The work was supported by the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation (Agreement No.056-03-2023-050).

**Ethical review.** The study was approved by the Commission on Biomedical Ethics of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (protocol No.17/2021 of 04.05.2021). The ethical principles laid down by the Declaration of Helsinki of the World Medical Association for research involving human subjects (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000) were followed when forming the patient groups.

© Druzhinin V.G. et al., 2023

For citation: Druzhinin V.G., Baranova E.D., Demenkov P.S., Zakharova Yu.V., Lavryashina M.B., Larionov A.V., Matskova L.V., Shabaldin A.V., Pyanzova T.V. Composition of bacterial microbiome in sputum of patients with localized forms of pulmonary tuberculosis. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 645–656 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-645-656

Туберкулез относится к группе социально значимых заболеваний с хорошо изученной инфекционной природой, однако остается серьезной мировой проблемой. Уровень смертности при этом составляет > 1,5 млн ежегодно [1]. Согласно глобальной стратегии Всемирной организации здравоохранения по ликвидации туберкулеза, к 2035 г. предполагается снизить заболеваемость туберкулезом на 90 %, а смертность — на 95 % [2]. В последние годы в Российской Федерации отмечается существенное устойчивое снижение показателя заболеваемости туберкулезом, однако необходимы дальнейшие усилия по его ликвидации [3]. Особую остроту данной проблеме придает тот факт, что при развитии заболевания отмечается вариабельность тяжести клинических проявлений и объема поражения, которые у пациентов существенно различаются. Поэтому с развитием научной базы и внедрением новых методов молекулярной биологии активизируются исследования по идентификации факторов, модифицирующих противотуберкулезный ответ. В этом ключе изучаются генетические линии *Mycobacterium tuberculosis*, аннотируются полиморфные варианты генов иммунного ответа и внутриклеточного сигналинга, анализируется роль микроРНК (miRs) как регулятора антибактериального ответа [4] и маркера динамики клинического проявления туберкулеза [5], в т. ч. при диагнозе туберкулема легкого [6].

Все чаще научное сообщество обращается к микробиоте как фактору, модифицирующему характер развития заболеваний [7], в т. ч. туберкулеза легких (ТЛ). На настоящий момент большинство исследований, проведенных в этой области, посвящено сопоставлениям бактериальных профилей, характеризующих микробиом респираторного тракта у лиц с активным ТЛ и без такового [7–9]. Вместе с тем по данным анализа литературы выявлена нулевая публикационная актив-

ность по проблеме ограниченных форм ТЛ и вклада в этот процесс микробиома легких. В целом исследованность микробиома дыхательных путей (ДП) значительно отстает от микробиома желудочно-кишечного тракта, однако в настоящее время имеются веские доказательства того, что микробиом легких представляет собой богатую динамичную экосистему [10]. Идентификация бронхиального микробиома, исследование его влияния на иммунные реакции будет, несомненно, способствовать поиску путей профилактики и коррекции остро прогрессирующих и ограниченных форм ТЛ.

Целью настоящего исследования явился сравнительный анализ таксономического состава бактериального микробиома мокроты у пациентов с ограниченными формами ТЛ и здоровых доноров — жителей Кузбасского региона Западной Сибири.

## Материалы и методы

**Характеристика пациентов исследованных групп.** Состав бактериальной микробиоты изучался на образцах мокроты у пациентов ( $n = 14$ : 8 мужчин, 6 женщин; возраст 38–71 год; средний возраст —  $57,9 \pm 2,86$  года) с клиническим диагнозом ограниченная форма ТЛ (основная группа) и практически здоровых субъектов — жителей Кемерово ( $n = 14$ : 8 мужчин, 6 женщин; возраст — 42–73 года; средний возраст —  $59,6 \pm 2,95$  года) без острых и хронических заболеваний бронхолегочной системы в анамнезе (группа сравнения). Материал для исследования собран за период с марта 2018 г. по март 2022 г. в отделении торакальной онкологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический онкологический диспансер имени М.С.Раппопорта» (Кемерово, Российская Федерация) у пациентов,

**Таблица 1**  
**Характеристика пациентов исследуемых групп; %**  
**Table 1**  
**Characteristics of the study groups; %**

| Характеристика  | Основная группа<br>(n = 14) | Группа сравнения<br>(n = 14) |
|-----------------|-----------------------------|------------------------------|
| Возраст, годы   | 57,9                        | 59,6                         |
| Пол:            |                             |                              |
| • мужской       | 57                          | 57                           |
| • женский       | 43                          | 43                           |
| Статус курения: |                             |                              |
| • курит         | 50                          | 29                           |
| • не курит      | 50                          | 71                           |

оперированных по поводу округлых теней в легких. Диагноз ТЛ у всех обследованных был подтвержден по результатам гистологического исследования операционного материала. Противотуберкулезную или иную антибактериальную терапию до исследования и на момент сбора мокроты пациенты не получали. Все клинические формы ТЛ были ограниченными, с поражением  $\leq 1$  доли и представлены преимущественно туберкулемами. Сопоставляемые выборки не различались по возрасту ( $p = 0,67$ ). Структура участников исследования по полу, возрасту и отношению к курению представлена в табл. 1.

**Критерии включения** в исследование:

- возраст мужчин и женщин  $\geq 35$  лет;
- готовность участвовать в исследовании;
- наличие результатов исследования мокроты;
- подписание письменного информированного согласия.

**Критерии исключения:**

- любое острое или хроническое состояние, которое ограничивало бы возможность пациента участвовать в исследовании;
- использование антибактериальных препаратов в течение 4 нед. до сбора материала;
- невозможность получить образец мокроты или отказ дать информированное согласие.

Все участники были проинформированы о целях, методологии и возможных рисках исследования и подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено комиссией по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол № 17 / 2021 от 05.04.21). При формировании групп соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации к исследованиям с участием людей (*World Medical Association Declaration of Helsinki*, 1964, 2000).

**Сбор, обработка и хранение образцов.** Для анализа таксономического состава микробиома ДП образцы мокроты (2–3 мл) пациентов и участников группы сравнения получали путем откашливания утром натощак в стерильный закрывающийся контейнер при

предварительном полоскании ротовой полости кипяченой водой. Индуцирующие методы сбора мокроты не применялись. Полученные образцы немедленно замораживались ( $-20^{\circ}\text{C}$ ). Замороженные образцы транспортировались в лабораторию и хранились при  $-80^{\circ}\text{C}$  до процедуры выделения бактериальной ДНК. Из части образцов выборочно готовились цитологические препараты, которые анализировались на наличие столбчатых эпителиальных клеток ДП.

**Экстракция ДНК, амплификация и секвенирование 16S рРНК генов.** Образцы прокариотической ДНК экстрагировались с помощью набора *FastDNA Spin Kit For Soil* (MP Biomedicals, Китай) в соответствии с рекомендациями производителя. Для амплификации генов 16S рРНК использовались 50 нг ДНК. Амплификация 16S рРНК генов проводилась согласно протоколу *Illumina "Preparing 16S Ribosomal RNA Gene Amplicons for the Illumina MiSeq System"*.

Первый этап амплификации вариабельных участков V3–V4 гена 16S рРНК осуществлялся с использованием специфических праймеров:

- прямой праймер: 5'-TCGTCGGCAGCGTCAGATGTGTATAAGAGACAGCCTACGGGNGGCWGCAG-3';
- обратный праймер: 5'-GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAGGACTACHVGGGTATCTAATCC-3' с использованием ДНК-полимеразы *BioMaster Hi-Fi LR 2 × ReadyMix* (Biolab Mix, Новосибирск, Россия) по программе амплификации (амплификатор *DNA Engine Tetrad® 2*) (*Bio Rad*, США):
  - $94^{\circ}\text{C}$  – 3 мин 30 с;
  - 25 циклов: при температуре  $94^{\circ}\text{C}$  – 30 с, при температуре  $55^{\circ}\text{C}$  – 30 с, при температуре  $68^{\circ}\text{C}$  – 40 с;
  - $68^{\circ}\text{C}$  – 5 мин;
  - охлаждение –  $4^{\circ}\text{C}$ .

Второй этап амплификации для двойного индексирования образцов осуществлялся с использованием комбинации специфических праймеров и адаптеров секвенирования *Illumina* из наборов индексов *Illumina Nextera XT v2 B и C* (*Illumina*, Сан-Диего, США). Полимеразная цепная реакция (ПЦР) проводилась с использованием ДНК-полимеразы *BioMaster Hi-Fi LR 2 × ReadyMix* (Biolab Mix, Новосибирск, Россия), программа амплификации – при помощи амплификатора *DNA Engine Tetrad® 2* (*BioRad*, США):

- $94^{\circ}\text{C}$  – 3 мин 30 с;
- 25 циклов: при температуре  $94^{\circ}\text{C}$  – 30 с, при температуре  $55^{\circ}\text{C}$  – 30 с, при температуре  $68^{\circ}\text{C}$  – 40 с;
- $68^{\circ}\text{C}$  – 5 мин;
- охлаждение –  $4^{\circ}\text{C}$ .

Очистка ПЦР-продуктов осуществлялась с использованием бусин *Agencourt AMPure XP* (*Beckman Coulter*, США) в соответствии с протоколом.

Концентрация полученных библиотек 16S рРНК генов в растворе определялась с помощью флуориметра *Quantus Fluorometer dsDNA* (*Promega*, Мадисон, США). Очищенные ампликоны смешивались эквимолярно в соответствии с полученными концентрациями. Качество приготовленной для сиквенса библиоте-

ки оценивалось на приборе *Bioanalyzer 2100* (Agilent, США) с использованием набора *Agilent DNA 1000 Kit*. Дальнейшая подготовка к секвенированию и секвенирование осуществлялось с использованием набора *MiSeq Reagent Kit v2* (300 циклов) и прибора *MiSeq* (Illumina, США) согласно рекомендациям производителя.

**Оценка таксономического состава микробиоты.** Обработка данных, полученных по итогам секвенирования микробиомов, осуществлялась при помощи пакета программ QIIME2 [11]. Проведена проверка качества и создана библиотека последовательностей. Объединение последовательностей в операционные таксономические единицы (OTU) выполнялось на основе 99%-го порога сходства нуклеотидного состава с использованием библиотек референсных последовательностей *Greengenes* (версии 13–8) и *SILVA* (версия 138) с последующим удалением синглтонов (OTU, содержащие только 1 сиквенс).

Общее разнообразие (альфа-разнообразие) прокаротических сообществ мокроты оценивалось по количеству выделенных OTU (аналог видового богатства), индексам Шеннона ( $H = -\sum p_i \times \ln p_i$ , где  $p_i$  – доля вида  $i$  в сообществе) и равномерности (*evenness*). Различие структур бактериальных сообществ разных образцов (бета-разнообразие) анализировалось при помощи *UniFrac* [12] – метода, при помощи которого оценивается различие между сообществами на основе филогенетического родства представленных таксонов. Достоверность различий между группами образцов оценивалась методом PERMANOVA (*Adonis*).

Для сравнения относительного процентного содержания отдельных бактериальных таксономических единиц в микробиомах сопоставляемых групп использовались 2 подхода. В первом случае определенные по итогам секвенирования индивидуальные частоты представленности таксонов, полученные в QIIME2, сводились в таблицы. Затем статистическая обработка результатов исследования выполнялась с помощью

пакета программ *Statistica.10* (Statsoft, США). Оценка количественных показателей осуществлялась посредством вычисления средних значений (М). Для оценки достоверности различий относительного процентного содержания отдельных бактериальных таксонов в образцах использовался ранговый U-тест Манна–Уитни. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Для устранения эффекта множественных сравнений при оценке значимости различий использовалась поправка *False Discovery Rate* (FDR). Второй вариант анализа различий в таксономическом составе бактерий между исследуемыми выборками был основан на оценке размера эффекта линейного дискриминантного анализа (LEFse) [13].

## Результаты

В результате секвенирования области V3–V4 гена *16S rRNA* в биологических образцах, полученных от обследованных индивидуумов основной группы и группы сравнения, идентифицированы в общей сложности 9 доминантных типов бактерий со средним содержанием  $> 0,1\%$  (табл. 2).

Показано, что в микробиомах у пациентов с ограниченными формами ТЛ (основная группа) и группы сравнения преобладающими типами бактерий являлись *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, которые суммарно составляли  $\geq 70\%$  общей структуры микробиоты. В целом среднее процентное содержание, а также соотношение доминантных бактериальных типов в мокроте оказалось близким к параметрам, описанным ранее для микробиома мокроты у здоровых лиц и больных ТЛ [14, 15]. Достоверные отличия при сравнении групп отмечены в отношении 5 типов бактерий ( $p < 0,05$ ). Так, у пациентов основной группы по сравнению с группой сравнения зарегистрировано снижение уровня таких типов, как *Fusobacteria*, *TM7*, *Tenericutes*, *Spirochaetes* и *SR1*.

**Таблица 2**  
**Структура доминантных типов бактерий в мокроте у пациентов с ограниченными формами туберкулеза легких и пациентов группы сравнения (М), %**

**Table 2**  
**Dominant types of bacteria in sputum of patients with localized forms of pulmonary tuberculosis and in the comparison group (M), %**

| Тип бактерий          | Основная группа | Группа сравнения | p      |
|-----------------------|-----------------|------------------|--------|
| <i>Firmicutes</i>     | 48,86           | 46,26            | 0,45   |
| <i>Bacteroidetes</i>  | 30,7            | 23,66            | 0,1    |
| <i>Actinobacteria</i> | 4,59            | 7,31             | 0,05   |
| <i>Proteobacteria</i> | 9,7             | 9,19             | 0,98   |
| <i>Fusobacteria</i>   | 3,35↓           | 7,6              | 0,01*  |
| <i>TM7</i>            | 1,97↓           | 2,8              | 0,02*  |
| <i>Spirochaetes</i>   | 0,29↓           | 1,63             | 0,003* |
| <i>Tenericutes</i>    | 0,1↓            | 0,53             | 0,02*  |
| <i>SR1</i>            | 0,02↓           | 0,5              | 0,02*  |

Примечание: ↑, ↓ – направление отклонений у пациентов основной группы по сравнению со значением в группе сравнения; \* – значение  $p$  меньше такового с поправкой на *False Discovery Rate*.

Note: ↑, ↓, the direction of deviations in patients of the main group compared with the comparison group; \*, the  $p$  value is less than that adjusted for False Discovery Rate.

С помощью метрики Шеннона ( $H$ ) и индекса равномерности (*evenness*) оценено разнообразие состава микробиоты в исследованных группах. Разнообразие — понятие, при помощи которого описывается размах изменчивости или различий между группами. На данном этапе на основании индекса Шеннона была рассчитана и сопоставлена величина альфа-разнообразия типов бактерий в группах. Чем выше величина показателя  $H$ , тем выше разнообразие. При оценке этого показателя необходимо также учитывать выравненность или равномерность распределения анализируемых переменных. Полная выравненность

при высоких значениях индекса Шеннона соответствует наибольшему разнообразию системы.

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о тенденции к снижению разнообразия в группе пациентов с ограниченными формами ТЛ по индексу Шеннона ( $H$ ), который находится в прямой зависимости от микробного разнообразия в исследуемых образцах мокроты (рис. 1).

Вместе с тем согласно критерию Крускала–Уоллиса, зафиксировано отсутствие достоверных различий по индексу Шеннона между сопоставляемыми выборками ( $p = 0,07$ ) (рис. 2).

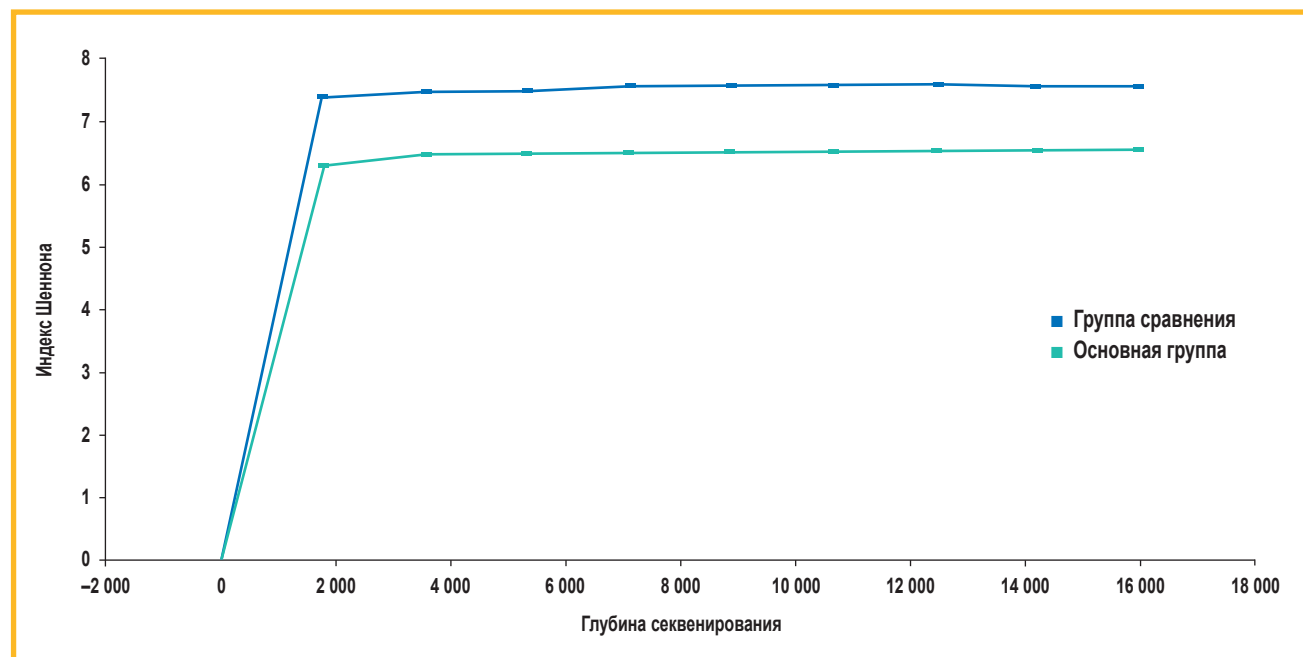


Рис. 1. Параметры альфа-разнообразия микробиома мокроты в выборках пациентов с ограниченными формами туберкулеза легкого и пациентов группы сравнения. Линейная диаграмма соединяет медианные значения распределения индекса Шеннона ( $H$ ) по глубине прочтений

Figure 1. Parameters of  $\alpha$ -diversity of sputum microbiome in patients with localized forms of pulmonary tuberculosis and in the comparison group. The line chart connects the median values of the distribution of the Shannon index ( $H$ ) by the depth of readings

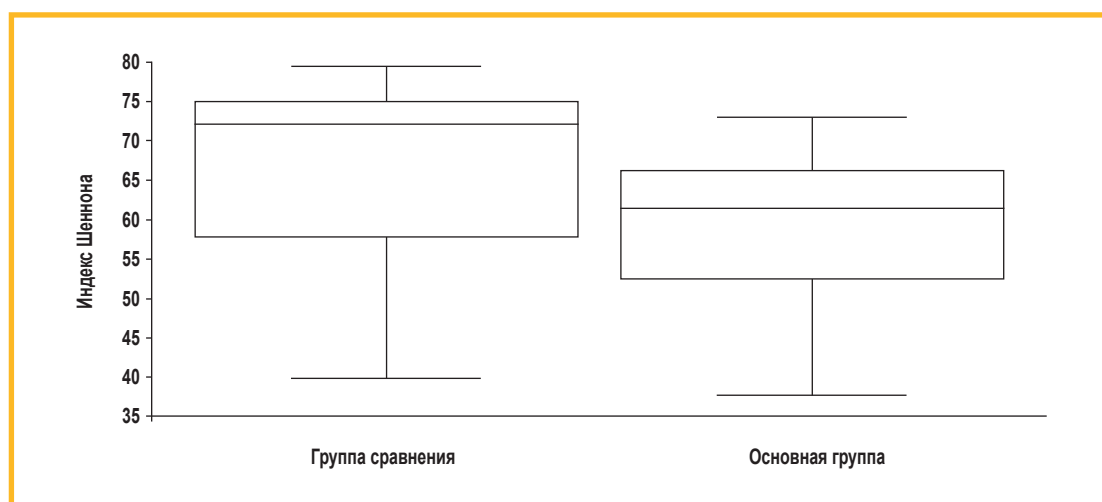


Рис. 2. Индекс разнообразия Шеннона ( $H$ ) микробиома у пациентов с ограниченными формами туберкулеза легкого (основная группа) и пациентов группы сравнения ( $H = 3,26$ ;  $p = 0,07$ ;  $q = 0,07$ )

Figure 2. Shannon diversity index ( $H$ ) of the microbiome in patients with localized forms of pulmonary tuberculosis (main group) and in the comparison group ( $H = 3.26$ ;  $p = 0.07$ ;  $q = 0.07$ )



В пользу связи разнообразия микробиома с развитием ограниченных форм ТЛ свидетельствует индекс равномерности микробиомов. Помимо видового богатства, альфа-разнообразие определяется равномерностью (*evenness*), с которой бактерии распределены по таксонам. У пациентов с ограниченными формами ТЛ он оказался достоверно ниже, чем в группе сравнения ( $p = 0,003$ ) (рис. 3).

Оценка разнообразия структуры бактериальных сообществ (бета-разнообразие) в образцах мокроты у больных ТЛ и лиц группы сравнения, оцененного с помощью теста PERMANOVA (Адониса) и использованием матрицы различий, построенной по методу *Bray – Curtis* (рис. 4). Показано, что достоверные различия в уровнях разнообразия в группах отсутствуют ( $p = 0,261$ ).

Следующим этапом исследования стало сопоставление структуры родов бактерий в образцах мокроты, полученных от людей, включенных в сравниваемые группы (табл. 3).

По результатам анализа показано, что в мокроте у пациентов основной группы наблюдаются различия в содержании представителей отдельных бактериальных родов по отношению к группе сравнения. Эти различия (указаны стрелками, см. табл. 3) имели разнонаправленный характер, но преимущественно проявлялись снижением средних значений у пациентов. Однако при использовании FDR-поправки на множественные сравнения показано, что достоверность различий между сравниваемыми группами можно констатировать только для рода *Dialister* (0,008 % vs 0,18 %;  $p = 0,0004$ ).

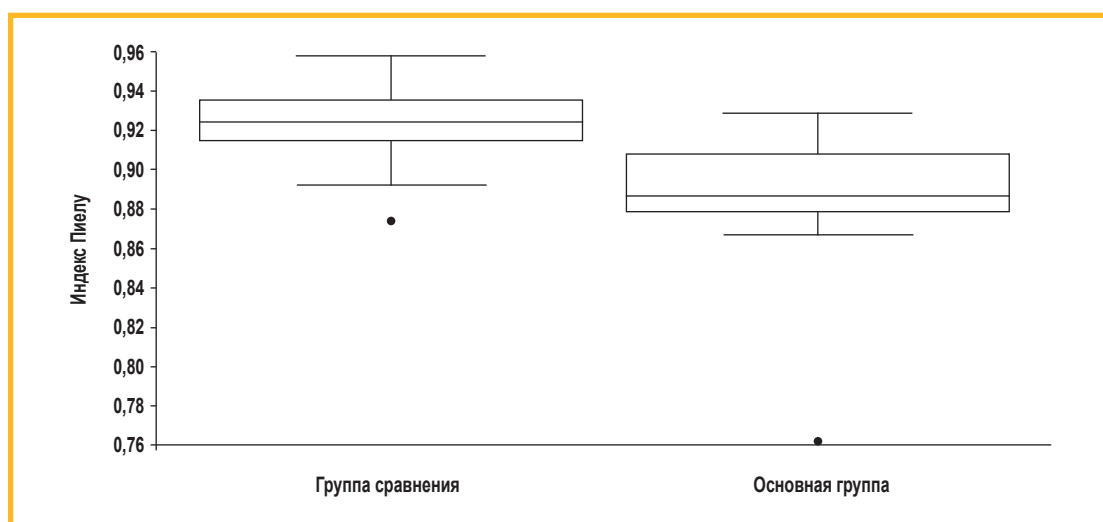


Рис. 3. Индекс равномерности (Пиелу) микробиома у пациентов с ограниченными формами туберкулеза легкого (основная группа) и пациентов группы сравнения ( $H = 8,41$ ;  $p = 0,003$ ;  $q = 0,003$ )

Figure 3. Uniformity index (Pielu) of the microbiome in patients with localized forms of pulmonary tuberculosis (main group) and in the comparison group ( $H = 8,41$ ;  $p = 0,003$ ;  $q = 0,003$ )

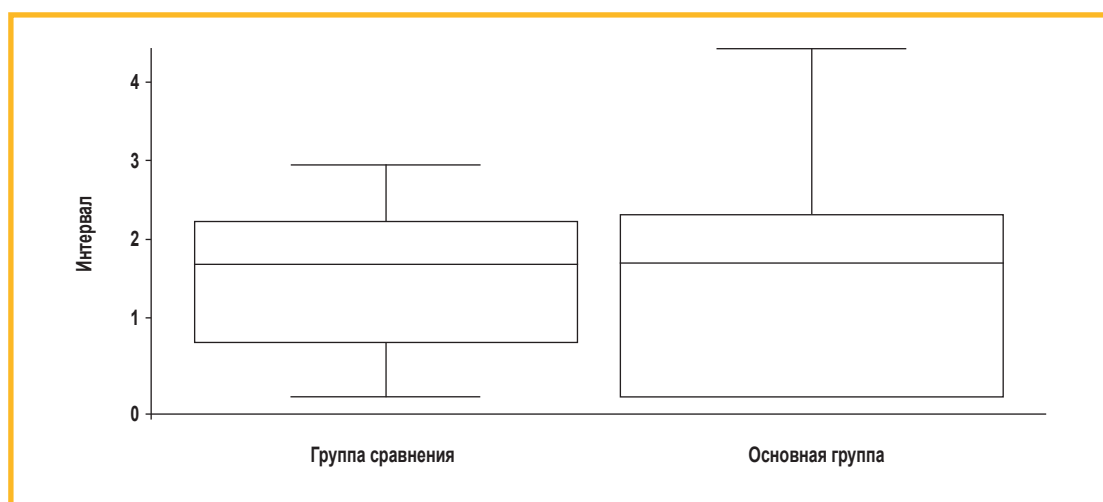


Рис. 4. Бета-разнообразие бактериальных сообществ мокроты у пациентов с ограниченными формами туберкулеза и пациентов группы сравнения (PERMANOVA;  $p = 0,261$ )

Figure 4.  $\beta$ -Diversity of sputum bacterial communities in patients with localized forms of tuberculosis and in the comparison group (PERMANOVA;  $p = 0,261$ )

Таблица 3  
Структура родов бактерий в мокроте у пациентов с ограниченными формами туберкулеза легких  
и пациентов группы сравнения (М), %

Table 3  
Genera of bacteria in the sputum of patients with localized forms of pulmonary tuberculosis  
and in the comparison group (M), %

| Род бактерий                                      | Среднее содержание |                  | p       |
|---------------------------------------------------|--------------------|------------------|---------|
|                                                   | основная группа    | группа сравнения |         |
| <i>Streptococcus</i>                              | 18,82              | 18,58            | 0,48    |
| <i>Prevotella</i> (f. <i>Prevotellaceae</i> )     | 21,02              | 15,18            | 0,06    |
| <i>Veillonella</i>                                | 17,69              | 14,07            | 0,15    |
| <i>Anaerobaculum</i>                              | 10,81              | 7,01             | 0,46    |
| <i>Fusobacterium</i>                              | 1,69               | 4,09             | 0,09    |
| <i>Leptotrichia</i>                               | 1,56↓              | 3,7              | 0,04    |
| <i>Porphyromonas</i>                              | 2,62               | 3,67             | 0,22    |
| <i>Neisseria</i>                                  | 3,29               | 3,63             | 0,34    |
| <i>Mycoplasma</i>                                 | 1,22↓              | 2,97             | 0,03    |
| <i>Selenomonas</i>                                | 2,01               | 2,61             | 0,07    |
| <i>Rothia</i>                                     | 1,45               | 2,37             | 0,06    |
| <i>Gemella</i>                                    | 1,81               | 1,97             | 0,7     |
| <i>Megasphaera</i>                                | 2,49               | 1,68             | 0,75    |
| <i>Campylobacter</i>                              | 0,62               | 1,64             | 0,11    |
| <i>Streptobacillus</i>                            | 1,09               | 1,57             | 0,52    |
| <i>Alloprevotella</i>                             | 3,22               | 1,56             | 0,37    |
| <i>Granulicatella</i>                             | 1,52               | 0,57             | 0,13    |
| <i>Bacillus</i>                                   | 1,74               | 1,31             | 0,73    |
| <i>Prevotella</i> (f. <i>Paraprevotellaceae</i> ) | 2,03               | 1,28             | 0,94    |
| <i>Atopobium</i>                                  | 0,6                | 1,03             | 0,25    |
| <i>Treponema</i>                                  | 0,01               | 0,87             | 0,14    |
| <i>Capnocytophaga</i>                             | 0,72               | 0,76             | 0,58    |
| <i>Bacteroides</i>                                | 0,46               | 0,48             | 0,23    |
| <i>Actinomyces</i>                                | 0,05↓              | 0,69             | 0,02    |
| <i>Stomatobaculum</i>                             | 0,89↑              | 0,68             | 0,04    |
| <i>Lachnoanaerobaculum</i>                        | 0,17↓              | 0,69             | 0,02    |
| <i>Peptostreptococcus</i>                         | 0,15               | 0,66             | 0,11    |
| <i>Oribacterium</i>                               | 0,75               | 0,5              | 0,34    |
| <i>Filifactor</i>                                 | 0,02↓              | 0,33             | 0,01    |
| <i>Catonella</i>                                  | 0,03↓              | 0,24             | 0,007   |
| <i>Bulleidea</i>                                  | 0,16               | 0,23             | 0,39    |
| <i>Solobacterium</i>                              | 0,14               | 0,21             | 0,29    |
| <i>Dialister</i>                                  | 0,008↓             | 0,18             | 0,0004* |
| <i>Haemophilus</i>                                | 0,44               | 0,17             | 0,89    |
| <i>Macellibacteroides</i>                         | 0,64               | 0,14             | 0,89    |
| <i>Clostridium</i> (f. <i>Lachnospiraceae</i> )   | 0,59               | 0,14             | 0,65    |
| <i>Bergeyella</i>                                 | 0,15               | 0,12             | 0,65    |
| <i>Bulleidia</i>                                  | 0,001↓             | 0,09             | 0,005   |

Примечание: ↑, ↓ – направление отклонений у пациентов основной группы по сравнению с таковым значением у пациентов группы сравнения; \* – значение p меньше такового с поправкой на False Discovery Rate.

Note: ↑, ↓, the direction of deviations in patients of the main group compared with the patients of the comparison group; \*, the p value is less than that adjusted for False Discovery Rate.

Различия состава бактерий на всех таксономических уровнях между исследуемыми выборками были изучены также с помощью оценки размера эффекта линейного дискриминантного анализа (LEFse). При

помощи метода LEFse выявлено значимое увеличение содержания конкретных бактериальных таксонов в мокроте у здоровых индивидуумов по сравнению с таковым у больных с ограниченными формами ТЛ.

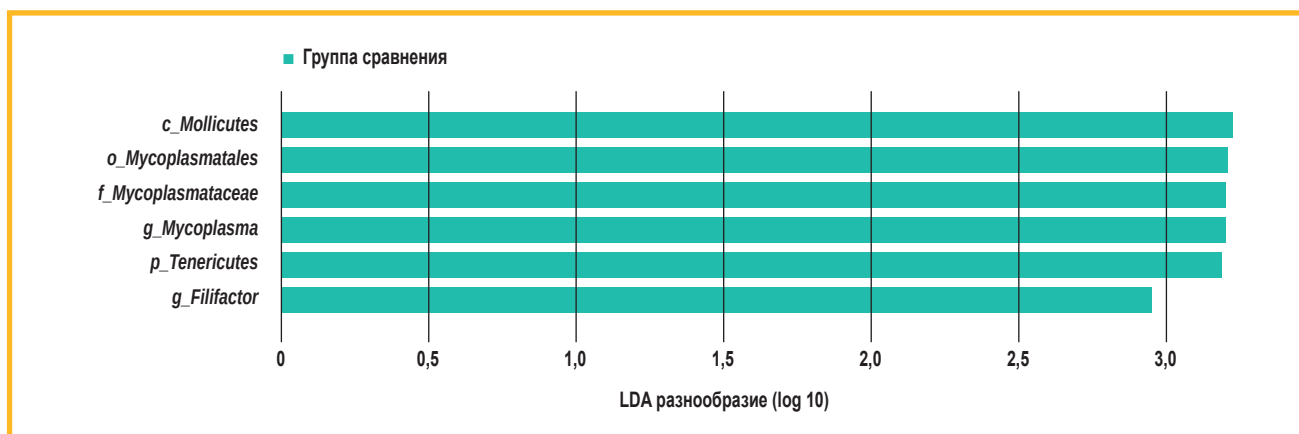


Рис. 5. Дифференциальная представленность бактериальных таксонов в образцах мокроты у пациентов с ограниченными формами туберкулеза легкого и пациентов группы сравнения

Примечание: LDA (linear discriminant analysis) – линейный дискриминантный анализ.

Figure 5. Differential representation of bacterial taxa in sputum samples of patients with localized forms of pulmonary tuberculosis and in the comparison group

Это относится, в частности, к типу *Tenericutes*, классу *Mollicutes*, порядку *Mycoplasmatales*, семейству *Mycoplasmataceae* и роду *Mycoplasma* (рис. 5). Представители еще одного рода бактерий *Filifactor* также были обильнее представлены в мокроте у здоровых лиц группы сравнения.

## Обсуждение

Различия в таксономическом составе бактериальной микробиоты респираторного тракта человека уже признаны важным фактором развития целого ряда заболеваний легких и респираторного тракта [16, 17], однако до настоящего времени вопрос о значении микрофлоры в патогенезе ТЛ, тем более ассоциированной с разными стадиями патогенеза, остается открытым. В этом пилотном исследовании впервые сопоставлен таксономический состав микробиома в образцах мокроты у пациентов с ограниченными формами ТЛ.

Известно, что характер течения ТЛ может реализоваться по различным сценариям, например, по типу ограниченного течения с благоприятным прогнозом, при формировании очагов с продуктивной тканевой реакцией и тенденцией к ограничению, формированием очагового ТЛ и ограниченных туберкулем в I–II сегментах легкого (ограниченные формы). При неблагоприятной ситуации течение заболевания характеризуется преобладанием казеозного некроза или массивной гематогенной диссеминацией (остро прогрессирующие, распространенные формы). Главным фактором, определяющим характер клинического течения болезни, является особенность иммунного ответа организма на туберкулезную инфекцию [18, 19], одним из определяющих факторов которого может быть микробиота респираторного тракта.

По результатам анализа данных литературы показано, что практически все имеющиеся к настоящему времени исследования связей ТЛ с составом бактериальной микробиоты респираторного тракта посвящены продвинутой форме этого заболевания,

в то время как ограниченные формы (туберкулемы) практически не изучены.

Установлено, что значения индекса Шеннона, отражающего видовое богатство микробиоты, близки к таковым в когорте пациентов с ограниченными формами ТЛ и группы сравнения. В целом это свидетельствует о схожести таксономических составов микробиоты в сопоставляемых группах. Так, у пациентов с ограниченным туберкулезным процессом, как и у здоровых лиц группы сравнения в мокроте идентифицированы 9 типов (филумов) микроорганизмов, которые представлены 38 родовыми таксонами бактерий. Однако при исследовании выравнивания таксонов показано, что микробиом мокроты у пациентов с туберкулемами характеризовался меньшей равномерностью распределения таксонов в сообществе ( $p = 0,003$ ). Это свидетельствует о снижении количественных уровней бактерий доминирующих таксонов и увеличении содержания «минорных» (условно-патогенных) членов сообщества, что подтверждает высказанное выше предположение о микрoэкологических нарушениях микробиома верхних ДП у лиц основной группы. Структуры бактериальных сообществ (бета-разнообразие) у больных с ограниченными формами ТЛ и здоровых субъектов не имели значимых различий.

Согласно результатам имеющихся публикаций, сведения о разнообразии респираторной микробиоты у лиц с инфекцией *M. tuberculosis* противоречивы. В частности, по данным ряда работ показано, что активное заболевание туберкулезом связано с более высоким разнообразием микробиоты в мокроте [15, 20]. С другой стороны, *Y. Hu et al.* указывается на то, что у больных ТЛ наблюдается меньшее разнообразие микробиоты легких по сравнению с таковым у здоровых лиц [21]. Наконец по данным исследования *M.K. Cheung et al.* установлено, что разнообразие микробиоты было одинаковым в образцах мокроты у больных ТЛ и контрольных образцах [22].

По результатам предыдущих исследований показано, что состав бактериальной микробиоты в респираторном тракте у больных ТЛ может иметь особен-

ности, отличающие его от микробиома здоровых лиц. Однако до сих пор нет однозначных ответов на вопрос о том, какая связь существует между легочной инфекцией *M. tuberculosis* и резидентной микрофлорой ДП. Как и в случае оценки разнообразия, результаты разных исследований существенно различаются по наборам бактериальных таксономических единиц, содержание которых маркирует образцы ДП у пациентов с ТЛ. Например, *P. Krishna et al.* (Индия) по данным исследования состава микробиоты мокроты у больных ТЛ показано, что представительство *Firmicutes* и *Actinobacteria* было достоверно выше в образцах, полученных от пациентов с ТЛ, а *Neisseria* и *Veillonella* были двумя доминирующими родами после *Streptococcus* [15]. В другом исследовании с помощью пиросеквенирования гена *16S pPHK* были сопоставлены микробиомы из образцов мокроты, полученной от пациентов с активным ТЛ ( $n = 22$ ), и здоровых субъектов ( $n = 14$ ) [22]. Обнаружено, что представители *Firmicutes* преобладали в контрольных образцах, в то время как *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* были больше представлены в образцах, полученных от пациентов с ТЛ. На таксономическом уровне в мокроте пациентов с ТЛ отмечено значимое увеличение содержания родов *Mogibacterium*, *Moryella* и *Oribacterium*. У лиц с рецидивирующим ТЛ в образцах мокроты показано снижение содержания родов *Bulleidia* и *Atopobium* по сравнению с субъектами со впервые возникшим ТЛ [23].

Для ответа на вопрос о различиях между составами микробиома мокроты в сопоставляемых выборках были использованы 2 подхода к статистической обработке результатов (см. раздел «Материалы и методы»). По результатам непараметрического рангового U-теста Манна–Уитни с учетом FDR-поправки на множественные сравнения выявлено достоверное снижение содержания в мокроте пациентов с туберкулемами по сравнению с таковыми у здоровых субъектов представителей бактериальных типов *Fusobacteria*, *TM7*, *Spirochaetes* и *SR1*, а также рода *Dialister*. В то же время методом LEFse, который наиболее часто используется в микробиомных исследованиях, идентифицированы другие различия между сравниваемыми выборками (см. рис. 5). Микробиом мокроты у здоровых субъектов имел значимое обогащение представителями родов *Mycoplasma* и *Filifactor* при сопоставлении с образцами, полученными от пациентов с ограниченными формами ТЛ.

Показано, что основными таксонами в микробиоме мокроты у пациентов с ограниченными формами ТЛ являются типы *Firmicutes* (48,86 %), *Bacteroidetes* (30,7 %) и *Proteobacteria* (9,7 %), как и у лиц группы сравнения. По данным литературы показано, что удельный вес этих таксонов в микробиоме верхних отделов дыхательного тракта зависит от биотопа (нос, носоглотка, ротоглотка), возраста пациента, наличия патологических процессов и их этиологии [24]. В связи с этим отмечается очень широкий разброс их процентного содержания в микробиоте верхних ДП: *Firmicutes* – 35–65 %, *Bacteroidetes* – 10–48 %, *Proteobacteria* – ≤ 10 % [25].

Полученные результаты о составе микробиома мокроты у пациентов с туберкулемами легких согласуются с данными литературы о доминировании этих таксонов в микробиоме верхних ДП и обеспечении ими колонизационной резистентности слизистых [26].

Однако обращает внимание некоторое снижение доли микроорганизмов типа *Actinobacteria* в мокроте у пациентов с туберкулемами легких. По данным *G. Biesbroek et al.*, представители актинобактерий родов *Micrococcus*, *Arthrobacter*, *Streptomyces*, *Frankia*, *Bifidobacterium* являются комменсалами верхних ДП, поддерживающими эубиотическое равновесие в микробиоценозе за счет продукции антибиотикоподобных веществ и продуктов метаболизма [27]. В микробиоме мокроты у пациентов снизилась доля представителей типа *TM7* или *Saccharibacteria* ( $p = 0,02$ ). Бактерии *TM7* являются эпibiонтами (живущими «на поверхности») *Actinomyces odontolyticus*, поэтому снижение содержания *TM7* косвенно подтверждает структурные изменения в архитектонике микроорганизмов типа *Actinobacteria* как комменсалов верхних отделов респираторного тракта. Таким образом, снижение доли указанных таксонов в структуре микробиоты мокроты у пациентов по сравнению с группой сравнения, вероятно, можно рассматривать как проявление дисбиоза верхних ДП у больных с ограниченными формами ТЛ.

В микробном сообществе мокроты у пациентов основной группы выявлено преобладание 4 родов: *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Anaerobaculum*, на долю которых суммарно приходится 68,34 %. В группе сравнения на эти таксоны приходится 54,84 %. У пациентов с ограниченной формой ТЛ установлена более высокая частота обнаружения представителей рода *Prevotella*. По данным литературы, высокое содержание *Prevotella* у больных фтизиопульмонологического профиля связано с высокими рисками развития у них рецидивирующего туберкулезного процесса, т. е. установлены обратные корреляционные связи между количеством представителей рода *Prevotella* и уровнем CD4<sup>+</sup>-клеток [28]. Кроме того, при высоком содержании *Prevotella* регистрируется снижение уровня интерферона-γ и интерлейкина-17А, что может приводить к прогрессированию процесса. Поэтому определение титров *Prevotella* в мокроте у пациентов с ограниченными туберкулезными процессами является перспективным для уточнения патогенеза развития ограниченных форм ТЛ и поиска их геномных маркеров.

## Заключение

Настоящее пилотное исследование направлено на оценку таксономического состава бактериального микробиома мокроты при ограниченной туберкулезной инфекции. Профиль бактериального микробиома мокроты составлен на основе секвенирования амплифицированного участка гена, кодирующего *16SpPHK*. Обнаружено снижение равномерности представленности таксонов бактерий в мокроте у больных с ограниченными формами ТЛ при сохранении биологического разнообразия микробиома у пациентов



и здоровых лиц, что свидетельствует о количественных нарушениях в составе микробных сообществ ДП в условиях инфекции *M. tuberculosis*. У пациентов с ограниченными формами ТЛ на фоне снижения содержания в мокроте представителей типов *Fusobacteria*, *TM7*, *Tenericutes*, *Spirochaetes* и *SR1*, а также родов *Dialister*, *Mycoplasma* и *Filifactor* не наблюдалось явного доминирования какого-либо таксона бактерий.

Таким образом, для дальнейшего понимания роли микробиоты мокроты в развитии ограниченных форм ТЛ требуются независимые крупномасштабные исследования.

## Литература

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
- World Health Organization. WHO end TB strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2015.19> [Accessed: May 23, 2016].
- Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. *Туберкулез и болезни легких*. 2022; 100 (3): 6–12. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12.
- Moschos S.A., Williams A.E., Perry M.M. et al. Expression profiling in vivo demonstrates rapid changes in lung microRNA levels following lipopolysaccharide-induced inflammation but not in the anti-inflammatory action of glucocorticoids. *BMC Genomics*. 2007; 8: 240. DOI: 10.1186/1471-2164-8-240.
- Еремеев В.В., Евстифеев В.В., Шепелькова Г.С. и др. МикроРНК и туберкулез. *Инфекция и иммунитет*. 2018; 8 (3): 309–315. DOI: 10.15789/2220-7619-2018-3-309-315.
- Гуськов А.М., Шепелькова Г.С., Эргешова А.Э. Перспектива использования сыровороточных микроРНК в качестве маркеров распада у больных туберкулезом с диагнозом туберкулемы легкого. *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. 2019; (Прил. 1): 13. DOI: 10.7868/S2587667819050029.
- Wood M.R., Yu E.A., Mehta S. The human microbiome in the fight against tuberculosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2017; 96 (6): 1274–1284. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0581.
- Eshetie S., van Soolingen D. The respiratory microbiota: new insights into pulmonary tuberculosis. *BMC Infect. Dis.* 2019; 19 (1): 92. DOI: 10.1186/s12879-019-3712-1.
- Ticlla M.R., Hella J., Hiza H. et al. The sputum microbiome in pulmonary tuberculosis and its association with disease manifestations: a cross-sectional study. *Front. Microbiol.* 2021; 12: 633396. DOI: 10.3389/fmicb.2021.633396.
- Barbosa-Amezcu M., Galeana-Cadena D., Alvarado-Peña N., Silva-Herzog E. The microbiome as part of the contemporary view of tuberculosis disease. *Pathogens*. 2022; 11 (5): 584. DOI: 10.3390/pathogens11050584.
- Bolyen E., Rideout J.R., Dillon M.R. et al. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nat. Biotechnol.* 2019; 37 (8): 852–857. DOI: 10.1038/s41587-019-0209-9.
- Lozupone C., Knight R. UniFrac: a new phylogenetic method for comparing microbial communities. *Appl. Environ. Microbiol.* 2005; 71 (12): 8228–8235. DOI: 10.1128/AEM.71.12.8228-8235.2005.
- Segata N., Izard J., Waldron L. et al. Metagenomic biomarker discovery and explanation. *Genome Biol.* 2011; 12 (6): R60. DOI: 10.1186/gb-2011-12-6-r60.
- Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The microbiome and the respiratory tract. *Annu. Rev. Physiol.* 2016; 78: 481–504. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105238.
- Krishna P., Jain A., Bisen P.S. Microbiome diversity in the sputum of patients with pulmonary tuberculosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2016; 35 (7): 1205–1210. DOI: 10.1007/s10096-016-2654-4.
- Dickson R.P., Huffnagle G.B. The lung microbiome: new principles for respiratory bacteriology in health and disease. *PLoS Pathog.* 2015; 11 (7): e1004923. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004923.
- Wang J., Li F., Tian Z. Role of microbiota on lung homeostasis and diseases. *Sci. China Life Sci.* 2017; 60 (12): 1407–1415. DOI: 10.1007/s11427-017-9151-1.
- Ryndak M.B., Laal S. *Mycobacterium tuberculosis* primary infection and dissemination: a critical role for alveolar epithelial cells. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019; 9: 299. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00299.
- Simmons J.D., Stein C.M., Seshadri C. et al. Immunological mechanisms of human resistance to persistent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Nat. Rev. Immunol.* 2018; 18 (9): 575–589. DOI: 10.1038/s41577-018-0025-3.
- Cui Z., Zhou Y., Li H. et al. Complex sputum microbial composition in patients with pulmonary tuberculosis. *BMC Microbiol.* 2012; 12: 276. DOI: 10.1186/1471-2180-12-276.
- Hu Y., Kang Y., Liu X. et al. Distinct lung microbial community states in patients with pulmonary tuberculosis. *Sci. China Life Sci.* 2020; 63 (10): 1522–1533. DOI: 10.1007/s11427-019-1614-0.
- Cheung M.K., Lam W.Y., Fung W.Y. et al. Sputum microbiota in tuberculosis as revealed by 16S rRNA pyrosequencing. *PLoS One*. 2013; 8 (1): e54574. DOI: 10.1371/journal.pone.0054574.
- Wu J., Liu W., He L. et al. Sputum microbiota associated with new, recurrent and treatment failure tuberculosis. *PLoS ONE*. 2013; 8 (12): e83445. DOI: 10.1371/journal.pone.0083445.
- Рыжова Н.Н., Воронина О.Л., Лосева Э.В. и др. Микробиом респираторного тракта детей с муковисцидозом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019; (2): 19–28. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-19-28.
- Шабалдин А.В., Шабалдина Е.В., Симбирцев А.С. Особенности микробиома верхних отделов респираторного тракта у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями. *Инфекция и иммунитет*. 2017; 7 (4): 341–349. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-4-341-349.
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486 (7402): 201–214. DOI: 10.1038/nature11234.
- Biesbroek G., Tsivtsivadze E., Sanders E.A. et al. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (11): 1283–1292. DOI: 10.1164/rccm.201407-1240OC.
- Luo M., Liu Y., Wu P. et al. Alternation of gut microbiota in patients with pulmonary tuberculosis. *Front. Physiol.* 2017; 8: 822. DOI: 10.3389/fphys.2017.00822.

Поступила: 11.05.23  
Принята к печати: 13.07.23

## References

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
- World Health Organization. WHO end TB strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2015.19> [Accessed: May 23, 2016].
- Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. [Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic – 2020–2021]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2022; 100 (3): 6–12. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12 (in Russian).
- Moschos S.A., Williams A.E., Perry M.M. et al. Expression profiling in vivo demonstrates rapid changes in lung microRNA levels following lipopolysaccharide-induced inflammation but not in the anti-inflammatory action of glucocorticoids. *BMC Genomics*. 2007; 8: 240. DOI: 10.1186/1471-2164-8-240.
- Eremeev V.V., Evstifeev V.V., Shepelkova G.S. et al. MicroRNA and tuberculosis. *Infektsiya i immunitet*. 2018; 8 (3): 309–315. DOI: 10.15789/2220-7619-2018-3-309-315 (in Russian).
- Gus'kov A.M., Shepel'kova G.S., Jergeshova A.Je. [Prospects for the use of serum microRNAs as decay markers in tuberculosis patients diagnosed with pulmonary tuberculoma]. *Vestnik Central'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza*. 2019; (Suppl. 1): 13. DOI: 10.7868/S2587667819050029 (in Russian).
- Wood M.R., Yu E.A., Mehta S. The human microbiome in the fight against tuberculosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2017; 96 (6): 1274–1284. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0581.

8. Eshetie S., van Soolingen D. The respiratory microbiota: new insights into pulmonary tuberculosis. *BMC Infect. Dis.* 2019; 19 (1): 92. DOI: 10.1186/s12879-019-3712-1.
9. Ticlla M.R., Hella J., Hiza H. et al. The sputum microbiome in pulmonary tuberculosis and its association with disease manifestations: a cross-sectional study. *Front. Microbiol.* 2021; 12: 633396. DOI: 10.3389/fmicb.2021.633396.
10. Barbosa-Amezcu M., Galeana-Cadena D., Alvarado-Peña N., Silva-Herzog E. The microbiome as part of the contemporary view of tuberculosis disease. *Pathogens.* 2022; 11 (5): 584. DOI: 10.3390/pathogens11050584.
11. Bolyen E., Rideout J.R., Dillon M.R. et al. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nat. Biotechnol.* 2019; 37 (8): 852–857. DOI: 10.1038/s41587-019-0209-9.
12. Lozupone C., Knight R. UniFrac: a new phylogenetic method for comparing microbial communities. *Appl. Environ. Microbiol.* 2005; 71 (12): 8228–8235. DOI: 10.1128/AEM.71.12.8228-8235.2005.
13. Segata N., Izard J., Waldron L. et al. Metagenomic biomarker discovery and explanation. *Genome Biol.* 2011; 12 (6): R60. DOI: 10.1186/gb-2011-12-6-r60.
14. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The microbiome and the respiratory tract. *Annu. Rev. Physiol.* 2016; 78: 481–504. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105238.
15. Krishna P., Jain A., Bisen P.S. Microbiome diversity in the sputum of patients with pulmonary tuberculosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2016; 35 (7): 1205–1210. DOI: 10.1007/s10096-016-2654-4.
16. Dickson R.P., Huffnagle G.B. The lung microbiome: new principles for respiratory bacteriology in health and disease. *PLoS Pathog.* 2015; 11 (7): e1004923. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004923.
17. Wang J., Li F., Tian Z. Role of microbiota on lung homeostasis and diseases. *Sci. China Life Sci.* 2017; 60 (12): 1407–1415. DOI: 10.1007/s11427-017-9151-1.
18. Ryndak M.B., Laal S. *Mycobacterium tuberculosis* primary infection and dissemination: a critical role for alveolar epithelial cells. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019; 9: 299. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00299.
19. Simmons J.D., Stein C.M., Seshadri C. et al. Immunological mechanisms of human resistance to persistent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Nat. Rev. Immunol.* 2018; 18 (9): 575–589. DOI: 10.1038/s41577-018-0025-3.
20. Cui Z., Zhou Y., Li H. et al. Complex sputum microbial composition in patients with pulmonary tuberculosis. *BMC Microbiol.* 2012; 12: 276. DOI: 10.1186/1471-2180-12-276.
21. Hu Y., Kang Y., Liu X. et al. Distinct lung microbial community states in patients with pulmonary tuberculosis. *Sci. China Life Sci.* 2020; 63 (10): 1522–1533. DOI: 10.1007/s11427-019-1614-0.
22. Cheung M.K., Lam W.Y., Fung W.Y. et al. Sputum microbiota in tuberculosis as revealed by 16S rRNA pyrosequencing. *PLoS One.* 2013; 8 (1): e54574. DOI: 10.1371/journal.pone.0054574.
23. Wu J., Liu W., He L. et al. Sputum microbiota associated with new, recurrent and treatment failure tuberculosis. *PLoS ONE.* 2013; 8 (12): e83445. DOI: 10.1371/journal.pone.0083445.
24. Ryzhova N.N., Voronina O.L., Loseva E.V. et al. [Respiratory tract microbiome in children with cystic fibrosis]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2019; (2): 19–28. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-19-28 (in Russian).
25. Shabaldin A.V., Shabaldina E.V., Simbirtsev A.S. [Features of the microbiome of the upper respiratory tract in children with recurrent respiratory diseases]. *Infektsiya i immunitet.* 2017; 7 (4): 341–349. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-4-341-349 (in Russian).
26. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012; 486 (7402): 201–214. DOI: 10.1038/nature11234.
27. Biesbroek G., Tsvitsivadze E., Sanders E.A. et al. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (11): 1283–1292. DOI: 10.1164/rccm.201407-1240OC.
28. Luo M., Liu Y., Wu P. et al. Alternation of gut microbiota in patients with pulmonary tuberculosis. *Front. Physiol.* 2017; 8: 822. DOI: 10.3389/fphys.2017.00822.

Received: May 11, 2023

Accepted for publication: July 13, 2023

## Информация об авторах / Authors Information

**Дружинин Владимир Геннадьевич** — д. б. н., профессор, профессор кафедры генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; старший научный сотрудник проблемной научно-исследовательской лаборатории Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3842) 58-01-66; e-mail: druzhinin\_vladim@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5534-2062>; SPIN: 6277-4704)

**Vladimir G. Druzhinin**, Doctor of Biology, Professor, Professor of the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Senior Researcher, Problem Research Laboratory, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (3842) 58-01-66; e-mail: druzhinin\_vladim@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5534-2062>; SPIN: 6277-4704)

**Баранова Елизавета Дмитриевна** — магистрант кафедры генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (3842) 58-01-66; e-mail: laveivana@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9503-8500>; SPIN: 9000-9016)

**Elizaveta D. Baranova**, Master's student, Department of Genetics and Fundamental Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (3842) 58-01-66; e-mail: laveivana@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9503-8500>; SPIN: 9000-9016)

**Деменков Павел Сергеевич** — к. т. н., доцент кафедры дискретной математики и информатики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» Ми-

нистерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (923) 240-95-42; e-mail: demps@bionet.nsc.ru (SPIN: 1172-7270)

**Pavel S. Demenkov**, Candidate of Engineering, Associate Professor, Department of Discrete Mathematics and Computer Science, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (923) 240-95-42; e-mail: demps@bionet.nsc.ru (SPIN: 1172-7270)

**Захарова Юлия Викторовна** — д. м. н., профессор кафедры микробиологии и вирусологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3842) 73-28-71; e-mail: yvz@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3475-9125>)

**Yulia V. Zakharova**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Microbiology and Virology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (3842) 73-28-71; e-mail: yvz@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3475-9125>)

**Лаврышина Мария Борисовна** — д. б. н. заведующий кафедрой молекулярной и клеточной биологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (905) 960-94-47; e-mail: lmb2001@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1593-0676>)

**Maria B. Lavryashina**, Doctor of Biology, Head of Department of Molecular and Cellular Biology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (905) 960-94-47; e-mail: lmb2001@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1593-0676>)

**Ларионов Алексей Викторович** — к. б. н., доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (3842) 58-01-66; e-mail: laronov@kemsu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7974-6483>; SPIN: 5360-4410)

**Alexei V. Larionov**, Candidate of Biology, Associate Professor, Department of Genetics and Fundamental Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (3842) 58-01-66; e-mail: larionov@kemsu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7974-6483>; SPIN: 5360-4410)

**Мацкова Людмила Валентиновна** — PhD, исследователь департамента микробиологии и клеточной биологии Каролинского института — медицинского университета; тел.: (46733) 633-89-54; e-mail: [liudmila.matskova@ki.se](mailto:liudmila.matskova@ki.se) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-1560>; SPIN: 4756-7437)

**Liudmila V. Matskova**, PhD, Affiliated Researcher, Department of Microbiology and Tumor Biology, Karolinska Institutet — a Medical University; tel.: (46733) 633-89-54; e-mail: [liudmila.matskova@ki.se](mailto:liudmila.matskova@ki.se) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-1560>; SPIN: 4756-7437)

**Шабалдин Андрей Владимирович** — д. м. н., доцент, профессор кафедры генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет» Министерства науки

и высшего образования Российской Федерации; тел.: (3842) 90-09-22; e-mail: [weit2007@yandex.ru](mailto:weit2007@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8785-7896>)  
**Andrey V. Shabaldin**, Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor of the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (3842) 90-09-22; e-mail: [weit2007@yandex.ru](mailto:weit2007@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8785-7896>)

**Пьянзова Татьяна Владимировна** — д. м. н., заведующий кафедрой фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3842) 54-56-51; e-mail: [tatyana\\_vezhnina@mail.ru](mailto:tatyana_vezhnina@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4854-5734>)

**Tatyana V. Pyanzova**, Doctor of Medicine, Head of the Department of Phthisiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (3842) 54-56-51; e-mail: [tatyana\\_vezhnina@mail.ru](mailto:tatyana_vezhnina@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4854-5734>)

## Участие авторов

**Дружинин В.Г.** — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста

**Баранова Е.Д., Ларионов А.В.** — сбор и обработка материалов

**Деменков П.С.** — биоинформационная обработка материалов

**Мацкова Л.В.** — обзор литературы, дизайн исследования, редактирование текста

**Захарова Ю.В.** — дизайн исследования, редактирование текста

**Лавряшина М.Б.** — редактирование текста

**Шабалдин А.В.** — редактирование текста

**Пьянзова Т.В.** — редактирование текста

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

## Authors Contribution

**Druzhinin V.G.** — study concept and design, data analysis, text writing

**Baranova E.D., Larionov A.V.** — collection and processing of materials

**Demenkov P.S.** — bioinformatic processing of materials

**Matskova L.V.** — literature review, study design, text editing

**Zakharova Yu.V.** — study design, text editing

**Lavryashina M.B.** — text editing

**Shabaldin A.V.** — text editing

**Pyanzova T.V.** — text editing

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



# Индекс периостин / прокальцитонин крови у пациентов с бронхиальной астмой и сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

В.И. Трофимов, Д.З. Баранов ✉, В.Н. Минеев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

## Резюме

При значительной распространенности бронхиальной астмы (БА) и БА в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (*Asthma-COPD Overlap* – АСО) предполагается дальнейшая рационализация диагностических и лечебных алгоритмов, а также подчеркивается важность изучения патогенеза бронхообструктивной патологии. При этом продемонстрирована значимость таких известных маркеров аллергического и инфекционного воспаления, как периостин и прокальцитонин. **Целью** работы явился анализ диагностической ценности индекса периостин / прокальцитонин (ИПП) крови в качестве комплексного показателя, отражающего активность как аллергического, так и неаллергического воспаления. **Материалы и методы.** ИПП рассчитывался с помощью показателей периостина и прокальцитонина крови, затем проводилась статистическая обработка в виде межгруппового сравнения полученного значения ИПП с применением метода Манна–Уитни. **Результаты.** При неаллергическом фенотипе БА установлены меньшие значения ИПП по сравнению с таковыми при аллергическом фенотипе ( $p = 0,003$ ). Показана хорошая соотносимость полученного ИПП с данными пациентов с БА и АСО, подтвержденная по результатам приведенных клинических наблюдений. **Заключение.** Предложенный ИПП представлен в качестве комплексного параметра воспаления, высокие значения которого указывают на выраженность аллергического компонента воспаления. Полученные сведения об активности воспаления представляют практическую ценность и могут быть использованы для коррекции глюкокортикостероидной и антибактериальной терапии.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, индекс периостин / прокальцитонин крови.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

**Этическая экспертиза.** Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 12 / 2018 от 17.12.18).

© Трофимов В.И. и соавт., 2023

Для цитирования: Трофимов В.И., Баранов Д.З., Минеев В.Н. Индекс периостин / прокальцитонин крови у пациентов с бронхиальной астмой и сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 657–662. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-657-662

## Blood periostin/procalcitonin index in patients with asthma and asthma-COPD overlap

Vasilii I. Trofimov, Dmitrii Z. Baranov ✉, Valerij N. Mineev

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

## Abstract

The significant prevalence of asthma and asthma-COPD overlap (ACO) necessitates further rationalization of diagnostic and treatment approaches and emphasizes importance of studying the pathogenesis of bronchial obstructive diseases. Well-known markers of allergic and infectious inflammation such as periostin and procalcitonin, respectively, have shown their utility in pulmonology. **The aim** of this study is to analyze the diagnostic value of blood periostin/procalcitonin index as a complex parameter reflecting both allergic and non-allergic inflammation. **Methods.** First, we calculated blood periostin/procalcitonin index. Then we compared this index between two groups using the Mann – Whitney test. **Results.** Patients with non-allergic asthma had lower blood periostin/procalcitonin index compared to the patients with allergic asthma ( $p = 0.003$ ). Blood periostin/procalcitonin index correlated well with diagnosis in patients with asthma and ACO in our clinical cases. **Conclusion.** Blood periostin/procalcitonin index has demonstrated its clinical utility as a complex inflammatory parameter. Its high values indicate active allergic inflammation. This index can be used to correct glucocorticoid and antibacterial treatment.

**Key words:** bronchial asthma, asthma-COPD overlap, blood periostin/procalcitonin index.

**Conflict of interests.** No conflict of interest was declared by the authors.

**Funding.** The study was not sponsored.

**Ethical expertise.** The study was approved by the Ethics Committee of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation (protocol No.12/2018, December 17, 2018).

© Trofimov V.I. et al., 2023

For citation: Trofimov V.I., Baranov D.Z., Mineev V.N. Blood periostin/procalcitonin index in patients with asthma and asthma-COPD overlap. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 657–662 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-657-662



Значительное число пациентов с бронхиальной астмой (БА) страдают БА в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (*Asthma-COPD Overlap* – АСО). Возникающая вследствие этих заболеваний утрата трудоспособности [1] обуславливает необходимость совершенствования критериев назначения патогенетической терапии таким больным, при этом требуется лучшее понимание механизмов развития этих заболеваний. В связи с этим совершенствуются маркеры, позволяющие оценивать активность аллергического и инфекционного воспаления и имеющие существенное значение в патогенезе бронхообструктивных заболеваний. Ранее сообщалось о возможностях применения фракции оксида азота выдыхаемого воздуха [2] и периостина крови [3] для оценки выраженности воспаления при бронхообструктивной патологии. Изучаемое в последнее время АСО является сравнительно новой нозологической единицей, сведения об этиологии и патогенезе которого фрагментарны. Тем не менее высокая распространенность и влияние на качество жизни АСО диктуют необходимость поиска актуальных диагностических и лечебных алгоритмов [4]. Побудительным мотивом к проведению данного исследования явились случаи успешного использования в медицине интегральных показателей [5, 6], а целью работы стал анализ диагностической ценности индекса периостин / прокальцитонин (ИПП) крови в качестве комплексного показателя, отражающего активность как аллергического, так и неаллергического воспаления.

## Материалы и методы

На базе кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации проведено одномоментное исследование ( $n = 64$ ).

*Критерии включения в исследование:*

- наличие диагностированной БА или АСО;
- подписанное добровольное информированное согласие.

*Критерии исключения:*

- значимая сопутствующая патология, способная влиять на интерпретацию полученных результатов;
- тяжелое состояние пациентов.

Диагноз АСО устанавливался в соответствии с испанскими критериями (2012), БА – в соответствии с критериями Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global INitiative for Asthma* – GINA, 2019–2020). В качестве рутинных методов исследования проанализированы клинический анализ крови, общий и бактериологический анализ мокроты, общий иммуноглобулин (Ig) Е крови. Дополнительно у пациентов выполнялось определение периостина и прокальцитонина крови методом иммуноферментного анализа, для чего использовались реагенты компании «БиоХимМак» (Москва, Россия) для определения периостина (категория № SK00072-08) и прокальцитонина (ELH-PROCALC-1) крови. На основании полученных значений периостина (нг / мл) и прокальцитонина (пг / мл) рассчитывался ИПП крови, представленный для лучшего восприятия в виде десятичного логарифма (безразмерная величина). Анализировались значения спирометрии с бронхолитической пробой (прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>)).

Данные представлены в виде медианы (*Me*) и межквартильного интервала. Сравнение групп осуществлялось с помощью критерия Манна–Уитни с использованием программы *SAS Enterprise Guide* 6.1. Статистически достоверными считались результаты при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

При обследовании участников исследования БА диагностирована у 28 (9 мужчин, 19 женщин), АСО – у 34 (15 мужчин, 19 женщин) пациентов; у 14 больных диагностирована аллергическая БА, у 14 – неаллергическая. Исходные показатели периостина и прокальцитонина крови у пациентов с БА и АСО, а также вычисленный на их основе ИПП представлены в таблице.

На рисунке представлено графическое отображение полученного ИПП у пациентов с аллергической и неаллергической БА и АСО.

У пациентов с аллергическим фенотипом БА установлен достоверно более высокий ИПП по сравнению

**Таблица**  
**Показатели периостина, прокальцитонина и индекса периостин / прокальцитонин крови у пациентов с бронхиальной астмой и сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких**

**Table**  
**Periostin and procalcitonin levels and blood periostin/procalcitonin index in patients with asthma and overlap of asthma and chronic obstructive pulmonary disease**

| Показатель, Me (Q25; Q75)      | Бронхиальная астма |                     |                       | АСО                 | Статистическая достоверность, $p_{1-2}$ |
|--------------------------------|--------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------------------------|
|                                | общая группа       | аллергическая (1-я) | неаллергическая (2-я) |                     |                                         |
| Периостин, нг / мл             | 933 (496; 8 237)   | 4 571 (631; 29 860) | 586 (434; 4 956)      | 577 (407; 973)      | 0,10                                    |
| Прокальцитонин, пг / мл        | 0,08 (0,08; 25,61) | 0,08 (0,08; 0,08)   | 0,12 (0,08; 48,18)    | 0,08 (0,08; 41,051) | 0,04                                    |
| ИПП крови, десятичный логарифм | 3,9 (3,1; 4,7)     | 4,7 (3,8; 5,3)      | 3,4 (1,2; 3,8)        | 3,7 (2,2; 4,0)      | 0,003                                   |

Примечание: Me – медиана; АСО (*Asthma-COPD Overlap*) – сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких; ИПП – индекс периостин / прокальцитонин крови.

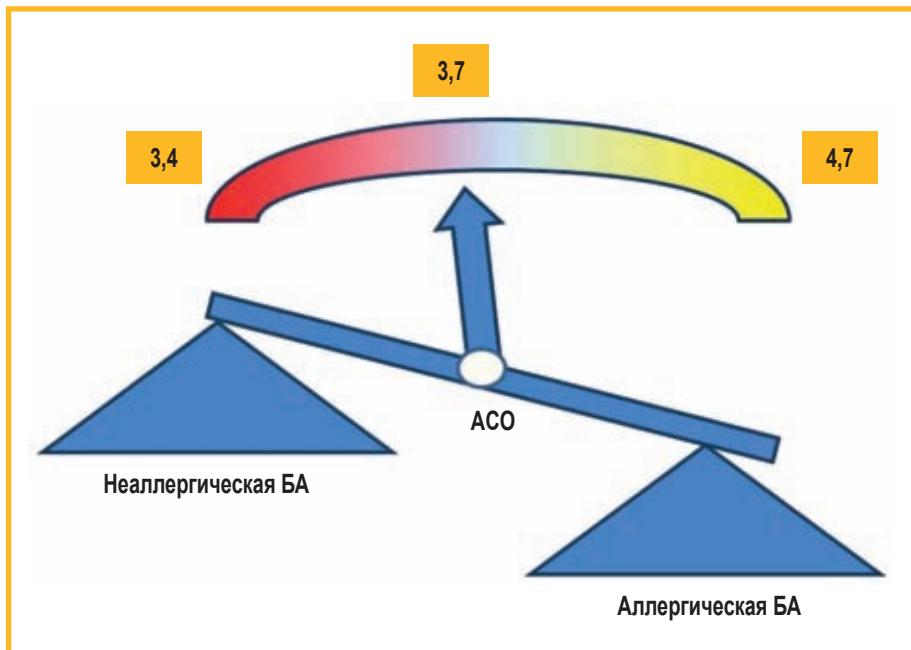


Рисунок. Значения индекса периостин / прокальцитонин (десятичный логарифм) у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких и различными фенотипами бронхиальной астмы

Примечание: БА – бронхиальная астма; АСО (*Asthma-COPD Overlap*) – сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких.

Figure. Periostin/procalcitonin index values (decimal logarithm) in patients with overlap of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and different phenotypes of asthma

с таковым при неаллергическом фенотипе ( $p = 0,003$ ). Значения прокальцитонина, напротив, были статистически значимо выше при неаллергическом фенотипе БА по сравнению с аллергическим ( $p = 0,04$ ). В то же время достоверных различий показателей периостина при сравнении аллергического и неаллергического фенотипов не получено ( $p = 0,10$ ). При АСО значения искомого ИПП занимали промежуточное положение.

С учетом того, что нижний квартиль значений ИПП крови у пациентов с аллергической БА составил 3,8, что равняется верхнему квартилю изучаемого ИПП при неаллергическом фенотипе заболевания, за основу условной границы между двумя фенотипами заболевания принято значение 3,8. При анализе у пациентов с БА показателя ИПП  $< 3,8$  предполагается наличие неаллергического фенотипа,  $> 3,8$  – аллергического.

В качестве иллюстрации применения предложенного ИПП приводятся клинические наблюдения.

#### Клиническое наблюдение № 1

Пациентка К. 59 лет поступила в стационар с выраженным обострением БА. В анамнезе – длительное течение основного заболевания (с 35 лет), поливалентная аллергия. По результатам анализов обращают на себя внимание повышение числа эозинофилов мокроты (31 %), абсолютная и относительная эозинофилия крови ( $0,6 \times 10^9 / л$  и 11 % соответственно), повышение общего IgE в сыворотке крови (223 МЕ / мл). Значения ИПП составили 4,4. Величина ИПП  $> 3,8$  подтверждает диагностическую ценность для установления преобладания аллергического фенотипа БА. При этом обращают на себя внимание сравнительно небольшие значения периостина крови (1 119 нг / мл), близкие к *Me* периостина для всех пациентов с БА (933 нг / мл) и явно меньшие значения *Me* периостина для аллергической БА (4 571 нг / мл). Показатели прокальцитонина составили 0,08 пг / мл, прирост ОФВ<sub>1</sub> после пробы с бронхолитиче-

ским препаратом – 12,1 %. После терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (симбикорт 160  $\pm$  4,5 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день) обострение БА купировано, показатели крови и мокроты нормализовались.

#### Клиническое наблюдение № 2

Пациентка П. 64 лет поступила в стационар с обострением БА после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Известно, что во взрослом возрасте часто (3–4 раза в год) пациентка переносила ОРВИ. В возрасте 39 лет по результатам обследования в связи с появлением дыхательного дискомфорта диагностирована неаллергическая БА (аллергопробы – отрицательные). При госпитализации по результатам лабораторных исследований выявлено следующее:

- гнойность мокроты (нейтрофилы – 75 %, по результатам посева – *Staphylococcus aureus*  $10^3$  КОЕ, единичные колонии *Enterobacter spp.*);
- нейтрофильный лейкоцитоз в крови (лейкоциты –  $11,3 \times 10^9 / л$ , абсолютные значения нейтрофилов –  $6,9 \times 10^9 / л$ , относительные – 61 %);
- общий IgE сыворотки крови – 41,7 МЕ / мл (норма).

Значение ИПП составило 3,7, показатели  $< 3,8$  соответствуют преобладанию неаллергического варианта БА. Значения периостина (650 нг / мл) и прокальцитонина крови (0,11 пг / мл) не позволяли с должной уверенностью судить об аллергическом или неаллергическом характере воспаления. Прирост ОФВ<sub>1</sub> после пробы с бронхолитическим препаратом составил 12,5 %. После курса антибактериальной терапии (цефтриаксон 2 г в сутки в течение 7 дней) отмечены эрадикация *S. aureus* в мокроте, нормализация показателей воспаления мокроты и крови, а также купирование обострения.

#### Клиническое наблюдение № 3

Пациент П. 74 лет с 20 лет страдает БА (подтвержденная аллергия на собачью и кошачью шерсть). В дальнейшем на фоне значимого стажа курения (индекс курения –

38 пачко-лет) развилась ХОБЛ, верифицирован АСО, с обострением которого пациент поступил в клинику. По результатам лабораторных исследований — вариант нормы. Значения ИПП составили 3,7, что положительно соотносится с *Ме* ИПП (3,7) для общей группы пациентов с АСО. Показатели периостина и прокальцитонина составили 434 нг / мл и 0,08 пг / мл соответственно, прирост ОФВ<sub>1</sub> после пробы с бронхолитическим препаратом — 15,3 %. На фоне проведенной небулайзерной терапии (пультмикорт 500 мкг, атровент 10 капель, амброксол 10 капель на физиологическом растворе 2 раза в день) отмечено улучшение самочувствия, повышение значений сатурации крови по данным пульсоксиметрии, купирование обострения.

## Обсуждение

Проанализирована возможность применения ИПП крови для комплексной оценки воспаления. Выявленные достоверные различия ИПП в подгруппах пациентов с БА указывают на диагностическую значимость предложенного показателя. Являясь параметром, сформированным на основании двух медиаторов воспаления, ИПП закономерно отражает активность аллергического и неаллергического компонентов воспаления.

Периостин является важным медиатором аллергического воспаления. Он выделяется различными клетками — респираторными эпителиоцитами, фибробластами, миоцитами бронхов в ответ на стимуляцию интерлейкина (IL)-4, IL-13 и трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Воздействие периостина на эозинофилы приводит к усилению их хемотаксиса в дыхательные пути, продукции биологически активных веществ, что усиливает активность Th2-воспаления [7, 8]. Значимая роль периостина в качестве маркера аллергического воспаления подчеркивалась по данным исследований [9–11]. Пр продемонстрировано участие периостина в патогенезе аллергического воспаления при бронхообструктивных заболеваниях [3].

Напротив, прокальцитонин зарекомендовал себя в качестве надежной молекулы, маркирующей бактериальное воспаление, в т. ч. при бронхообструктивной патологии. Его основными клетками-продуцентами служат моноциты. Одним из главных стимуляторов выделения прокальцитонина является эндотоксин бактерий. Прокальцитонин участвует в патогенезе инфекционного воспаления посредством индукции хемотаксиса моноцитов путем выделения ими IL-1 $\beta$ , IL-8 и TGF- $\beta$  [12, 13]. По данным различных исследований при повышении уровня прокальцитонина указывается на инфекционное воспаление у пациентов с БА и ХОБЛ [14–16].

Поскольку в предложенном ИПП периостин находится в числителе, а прокальцитонин — в знаменателе, логично было представить, что его более низкие значения ассоциируются с инфекционным воспалением, а более высокие — с аллергическим. Действительно, наибольшие значения ИПП отмечены у пациентов с аллергическим фенотипом БА, а меньшие — при неаллергическом. Показательным в плане оценки ди-

агностического потенциала, предложенного ИПП, является его хорошая соотносимость с клиническими данными обследованных пациентов, приведенными в клинических наблюдениях 1–3. При этом для определения фенотипа БА показана большая точность предложенного ИПП по сравнению с таковой при использовании показателей периостина и прокальцитонина крови, взятых по отдельности. Также обращает на себя внимание более высокая чувствительность ИПП для дифференциальной диагностики аллергической и неаллергической БА ( $p = 0,003$ ) по сравнению с таковой при использовании показателя изолированных периостина ( $p = 0,10$ ) и прокальцитонина ( $p = 0,04$ ), что указывает на больший потенциал данного комплексного параметра.

При этом комплексные показатели, позволяющие оценить  $> 1$  параметра воспаления, активно применяются в медицине. Так, в пульмонологии показателем отношения абсолютных значений нейтрофилов к лимфоцитам крови считается достаточно надежным диагностическим инструментом, связанным с обострением ХОБЛ и неблагоприятным прогнозом [6]. Для пациентов с БА предложен интегральный показатель активности адипокинов, связанный с клеточными участниками воспаления и сопротивлением дыхательных путей [5]. Таким образом, при использовании в пульмонологии комплексных показателей следует ожидать улучшения понимания механизмов развития заболеваний, что, в свою очередь, позволит создать модель патогенеза той или иной патологии.

**Ограничения исследования.** Одним из ограничений исследования является относительно небольшой размер выборки, что могло бы обусловить получение ложноотрицательных результатов, т. е. отсутствие статистической достоверности при ряде сравнений или корреляционном анализе. По результатам анализа литературных источников утвержденных референтных интервалов для периостина крови не получено, что обусловлено значительной гетерогенностью данной молекулы. Также отмечено отсутствие группы добровольцев без респираторной патологии для сравнения.

## Заключение

Таким образом, по результатам представленного исследования подтверждено значение ИПП крови как комплексного показателя, отражающего активность аллергического и инфекционного воспаления. На основании данных нескольких клинических наблюдений сделан вывод о том, что по мере нарастания активности аллергического воспаления у пациентов значения ИПП возрастают. При этом продемонстрирована практическая значимость исследования, которая заключается в том, что с помощью представленного индекса появляется возможность оценки эффективности проводимого лечения, в частности, курса антибактериальной терапии у пациентов с БА, а также коррекции дозы назначенных глюкокортикоидов.



## Литература

- Hosseini M., Almasi-Hashiani A., Sepidarkish M., Maroufizadeh S. Global prevalence of asthma-COPD overlap (ACO) in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 229. DOI: 10.1186/s12931-019-1198-4.
- Баранов Д.З., Трофимов В.И. Возможности оценки оксида азота в выдыхаемом воздухе у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями. *Практическая пульмонология.* 2020; (3): 26–31. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-otsenki-okside-azota-v-vydyhaemom-vozdue-u-patsientov-s-bronhoobstruktivnymi-zabolevaniyami>?ysclid=lkwk49905d369221401
- Баранов Д.З., Трофимов В.И., Лапин С.В. и др. Определение периостина при бронхообструктивных заболеваниях. *Терапия.* 2021; (8): 22–29. Доступно на: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/40991>
- Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Негруца К.В. и др. ACOS — самостоятельная нозологическая форма? Клиническая картина и диагностика ACOS. *Пульмонология.* 2018; 28 (5): 519–529. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-519-529.
- Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Кузьмина А.А. Ассоциация апелина-12, адипонектина, лептина и резистина при аллергической бронхиальной астме — использование интегральных индексов. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2015; (1): 30–34. Доступно на: <http://www.immunopathology.com/ru/article.php?article=622>
- Саркарова М.Р., Чамсутдинов Н.У. Показатель отношения нейтрофилов к лимфоцитам как маркер обострения и предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии.* 2022; 43 (2): 64–69. Доступно на: [http://vestnikdgm.ru/sites/default/files/vestnik\\_dgma\\_no2432022.pdf](http://vestnikdgm.ru/sites/default/files/vestnik_dgma_no2432022.pdf)
- Izuhara K., Nunomura S., Nanri Y. et al. Periostin: an emerging biomarker for allergic diseases. *Allergy.* 2019; 74 (11): 2116–2128. DOI: 10.1111/all.13814.
- Шахова Н.В. Периостин — биомаркер бронхиальной астмы. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 18 (5): 339–345. DOI: 10.15690/vsp.v18i5.2056.
- Konstantelou E., Papaioannou A.I., Loukides S. et al. Serum periostin in patients hospitalized for COPD exacerbations. *Cytokine.* 2017; 93: 51–56. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.05.007.
- Масальский С.С., Калмыкова А.С., Уханова О.П. и др. Использование сывороточного периостина в качестве маркера обострений астмы у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2018; 55 (4): 37–48. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-syvorotochnogo-periostina-v-kachestve-markera-obostreniy-astmy-u-detey>?ysclid=lkwxkz26rk941412296
- Nejman-Gryz P., Górka K., Paplińska-Goryca M. et al. Periostin and thymic stromal lymphopoietin — potential crosstalk in obstructive airway diseases. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (11): 3667. DOI: 10.3390/jcm9113667.
- Becker K.L., Nylén E.S., White J.C. et al. Clinical review 167: procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89 (4): 1512–1525. DOI: 10.1210/jc.2002-021444.
- Creamer A.W., Kent A.E., Albur M. Procalcitonin in respiratory disease: use as a biomarker for diagnosis and guiding antibiotic therapy. *Breathe (Sheff.).* 2019; 15 (4): 296–304. DOI: 10.1183/20734735.0258-2019.
- Long W., Li L.J., Huang G.Z. et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: a randomized controlled study with 12-month follow-up. *Crit. Care.* 2014; 18 (5): 471. DOI: 10.1186/s13054-014-0471-7.
- Borsi H., Nia E.P., Mal-Amir M.D., Raji H. Relationship between serum procalcitonin level and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Family Med. Prim. Care.* 2019; 8 (2): 738–740. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_468\_18.
- Gong C., Yang Y., Chen M., Xie Z. Effect of procalcitonin on the prognosis of patients with COPD. *Biomed. Rep.* 2020; 12 (6): 313–318. DOI: 10.3892/br.2020.1298.

Поступила: 12.06.23  
Принята к печати: 13.07.23

## References

- Hosseini M., Almasi-Hashiani A., Sepidarkish M., Maroufizadeh S. Global prevalence of asthma-COPD overlap (ACO) in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 229. DOI: 10.1186/s12931-019-1198-4.
- Baranov D.Z., Trofimov V.I. [Capabilities for evaluation of exhaled nitric oxide fraction in patients with bronchial obstructive diseases]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2020; (3): 26–31. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-otsenki-okside-azota-v-vydyhaemom-vozdue-u-patsientov-s-bronhoobstruktivnymi-zabolevaniyami>?ysclid=lkwk49905d369221401 (in Russian).
- Baranov D.Z., Trofimov V.I., Lapin S.V. et al. [Evaluation of periostin in case of bronchoobstructive diseases]. *Terapiya.* 2021; (8): 22–29. Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/40991> (in Russian).
- Fedoshev G.B., Trofimov V.I., Negrutza K.V. et al. [Is ACOS an independent nosology? Clinical signs and diagnosis of ACOS]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (5): 519–529. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-519-529 (in Russian).
- Mineev V.N., Lalaeva T.M., Kuz'mina A.A. [Association of apelin-12, adiponectin, leptin and resistin in allergic bronchial asthma — the use of integral indexes]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2015; (1): 30–34. Available at: <http://www.immunopathology.com/ru/article.php?article=622> (in Russian).
- Sarkarova M.R., Chamsutdinov N.U. [An indicator of the ratio of neutrophils to lymphocytes as a marker of exacerbation and a predictor of adverse outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii.* 2022; 43 (2): 64–69. Available at: [http://vestnikdgm.ru/sites/default/files/vestnik\\_dgma\\_no2432022.pdf](http://vestnikdgm.ru/sites/default/files/vestnik_dgma_no2432022.pdf) (in Russian).
- Izuhara K., Nunomura S., Nanri Y. et al. Periostin: an emerging biomarker for allergic diseases. *Allergy.* 2019; 74 (11): 2116–2128. DOI: 10.1111/all.13814.
- Shakhova N.V. [Periostin as a biomarker of bronchial asthma]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2019; 18 (5): 339–345. DOI: 10.15690/vsp.v18i5.2056 (in Russian).
- Konstantelou E., Papaioannou A.I., Loukides S. et al. Serum periostin in patients hospitalized for COPD exacerbations. *Cytokine.* 2017; 93: 51–56. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.05.007.
- Masal'skiy S.S., Kalmykova A.S., Ukhanova O.P. et al. [Use serum periostin as marker of worsening pediatric allergic asthma]. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii.* 2018; 55 (4): 37–48. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-syvorotochnogo-periostina-v-kachestve-markera-obostreniy-astmy-u-detey>?ysclid=lkwxkz26rk941412296 (in Russian).
- Nejman-Gryz P., Górka K., Paplińska-Goryca M. et al. Periostin and thymic stromal lymphopoietin — potential crosstalk in obstructive airway diseases. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (11): 3667. DOI: 10.3390/jcm9113667.
- Becker K.L., Nylén E.S., White J.C. et al. Clinical review 167: procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89 (4): 1512–1525. DOI: 10.1210/jc.2002-021444.
- Creamer A.W., Kent A.E., Albur M. Procalcitonin in respiratory disease: use as a biomarker for diagnosis and guiding antibiotic therapy. *Breathe (Sheff.).* 2019; 15 (4): 296–304. DOI: 10.1183/20734735.0258-2019.
- Long W., Li L.J., Huang G.Z. et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: a randomized controlled study with 12-month follow-up. *Crit. Care.* 2014; 18 (5): 471. DOI: 10.1186/s13054-014-0471-7.
- Borsi H., Nia E.P., Mal-Amir M.D., Raji H. Relationship between serum procalcitonin level and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Family Med. Prim. Care.* 2019; 8 (2): 738–740. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_468\_18.
- Gong C., Yang Y., Chen M., Xie Z. Effect of procalcitonin on the prognosis of patients with COPD. *Biomed. Rep.* 2020; 12 (6): 313–318. DOI: 10.3892/br.2020.1298.

Received: June 12, 2023  
Accepted for publication: July 13, 2023



## Информация об авторах / Authors Information

**Трофимов Василий Иванович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-67-46; e-mail: trofvi@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>)

**Vasilii I. Trofimov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky with a clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-67-46; e-mail: trofvi@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>)

**Баранов Дмитрий Зафарович** — аспирант Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-67-46; e-mail: baranovdz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2551-1160>)

**Dmitrii Z. Baranov**, Postgraduate Student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-67-46; e-mail: baranovdz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2551-1160>)

**Минеев Валерий Николаевич** — д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-67-46; e-mail: vnmineev@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0352-8137>)

**Valerij N. Mineev**, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after Academician M.V.Chernorutsky with a clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-67-46; e-mail: vnmineev@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0352-8137>)

## Участие авторов

**Трофимов В.И.** — концепция и дизайн исследования, редактирование текста

**Баранов Д.З.** — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста

**Минеев В.Н.** — концепция и дизайн исследования, редактирование текста

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

## Authors Contribution

**Trofimov V.I.** — concept and design of the study, editing

**Baranov D.Z.** — collection, analysis and interpretation of the obtained data, statistical analysis, writing

**Mineev V.N.** — concept and design of the study, editing

All authors have contributed significantly to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publishing and are responsible for integrity of all parts of the article.

# Ось кишечник–легкие

В.С.Беляев , В.М.Червинец, Ю.В.Червинец

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации: 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, 4

## Резюме

Микробиота кишечника — одна из наиболее многочисленных среди различных биотопов организма. Ее метаболическая активность, а также антигенный состав во многом определяют метаболизм и иммунологический статус макроорганизма, которые, в свою очередь, влияют на активность местного иммунитета тканей легких, предотвращая развитие не только инфекционного процесса экзогенного характера, но и оппортунистических инфекций, а также заболеваний неинфекционной природы. **Целью** исследования явилось выявление механизмов взаимодействия микробиоты кишечника с компонентами иммунной системы и микрофлорой легких, а также влияния микроорганизмов кишечника на развитие патологии легких. Представлены данные о влиянии дисбиотических изменений в кишечнике на развитие бронхиальной астмы, муковисцидоза, острого респираторного дистресс-синдрома, хронической обструктивной болезни легких, респираторных вирусных инфекций. Рассмотрена роль микробиоты кишечника в формировании иммунологической резистентности к инфицированию *Mycobacterium tuberculosis* и поддержании антионкогенных процессов в тканях легких. **Заключение.** Микробиота кишечника вносит большой вклад в развитие респираторной патологии через иммунологические и метаболические механизмы. Подробное изучение данных механизмов позволит расширить представление о патогенезе заболеваний легких и найти точки приложения для фармакотерапии данной категории патологий.

**Ключевые слова:** заболевания легких, кишечник, микробиота, иммунитет.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Финансирование отсутствовало.

© Беляев В.С. и соавт., 2023

Для цитирования: Беляев В.С., Червинец В.М., Червинец Ю.В. Ось кишечник–легкие. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 663–669. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3053

# Gut–lung axis

Vsevolod S. Belyaev , Vyacheslav M. Chervinets, Yulia V. Chervinets

Tver State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Sovetskaya 4, Tver, 170100, Russia

## Abstract

The intestinal microbiota is one of the most abundant of the human body biotopes. Its metabolic activity, as well as the antigenic composition, largely determine the metabolism and immunological status of the macroorganism, which, in turn, affect the local immunity of lung tissues. The pulmonary local immunity prevents the development of exogenous infections, opportunistic infections, and non-infectious diseases. **The aim** of the study was to identify the mechanisms of interaction of the intestinal microbiota with the components of the immune system and the pulmonary microflora, as well as the influence of intestinal microorganisms on the development of lung pathology. In this regard, the review presents data on how dysbiotic changes in the intestine affect the course of bronchial asthma, cystic fibrosis, acute respiratory distress syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, and respiratory viral infections. The role of the intestinal microbiota in the formation of immunological resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection and maintenance of anti-oncogenic processes in lung tissues is considered. **Conclusion.** The gut microbiota contributes greatly to the development of respiratory conditions through immunological and metabolic mechanisms. A detailed study of these mechanisms will help understand the pathogenesis of lung diseases and identify points of application of pharmacological therapy.

**Key words:** lung diseases, intestines, microbiota, immunity.

**Conflict of interests.** No conflict of interest was declared by the authors.

**Funding.** The study was not sponsored.

© Belyaev V.S. et al., 2023

For citation: Belyaev V.S., Chervinets V.M., Chervinets Yu.V. Gut–lung axis. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 663–669 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3053

Одним из новых направлений научных исследований является взаимосвязь микробиот желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и легких, в частности, оси кишечник–легкие (*Gut–lung axis*). Доказано, что взаимодействия внутри этой оси осуществляются посредством регуляции иммунного гомеостаза в кишечнике и легких, а дисбиотические изменения в них нарушают работу иммунной системы и приводят к возникновению заболеваний легких. Отмечено, что иммунные реакции, регулируемые микробиотой, имеют как местное, так и системное влияние. Все это позволяет предполагать, что манипуляции с ми-

кробиотой помогут найти новые эффективные пути лечения заболеваний легких [1, 2].

ЖКТ представляет собой самый богатый в микробиологическом плане биотоп организма. Он содержит от 100 тыс. до 100 млн микроорганизмов, суммарно включает > 600 родов [2, 3]. По данным *R.Bingula et al.*, чаще всего в кишечнике встречаются представители типов *Firmicutes* (79,4 %), *Bacteroidetes* (16,9 %), *Actinobacteria* (2,5 %), *Proteobacteria* (1 %) [4].

В микробиоте дыхательных путей здоровых легких доминируют типы *Proteobacteria* (44 %), *Firmicutes* (16 %), *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*

(13 %) [4]. В частности, в нижних дыхательных путях наиболее распространены микроорганизмы родов *Prevotella*, *Veillonella*, *Streptococcus*, *Haemophilus* и *Fusobacterium* [5, 6].

Количественный и качественный состав микробиоты легких определяют 3 фактора:

- миграция микробиоты в дыхательные пути из других биотопов;
- удаление микробов из дыхательных путей;
- скорость размножения микроорганизмов.

Основным источником миграции микроорганизмов считается ротовая полость, а способом миграции — аспирация [7].

Как у нормальной, так и у условно патогенной микробиоты есть специальные молекулярные структуры — паттерны (*microbe-associated molecular pattern* — MAMP, *pathogen-associated molecular pattern* — PAMP). Они представляют собой компоненты микробной клетки (капсула, пили, фимбрии) и выделяемые ею факторы патогенности (ферменты, липополисахариды (ЛПС), токсины). Эти структуры распознаются рецепторами распознавания образов (*pattern recognition receptor* — PRR): Toll-подобными рецепторами (*Toll-like receptor* — TLR) и рецепторами связывания нуклеотидов (*nucleotide-binding oligomerization domain-like (NOD-like) receptor* — NLR), что побуждает эпителиальные клетки к синтезу антимикробных пептидов (альфа-, бета-дефензины) и sIgA [8]. К факторам местного гомеостаза можно отнести также плотность соединения между эпителиальными клетками и слизь, состоящую из муцинов MUC5AC, MUC5B.

Благодаря микробиоте запускается каскад иммунологических реакций, стимулирующих дифференциацию иммунных клеток. Микробиота постоянно синтезирует различные метаболиты, например короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) — ацетат, пропионат, бутират, которые при переносе в мезентериальные лимфатические узлы увеличивают выработку ими интерлейкина (IL)-6. В иммунном гомеостазе принимают участие и Т-хелперы, Treg или регуляторные Т-клетки и дендритные клетки, которые стимулируют переход В-клеток в плазматические с последующим синтезом IgA [4, 5].

*N. Gupta et al.* отмечена важная роль в иммунном гомеостазе таких компонентов, как натуральные киллерные (*natural killer* — NK) клетки, синтезирующие цитокины, — интерферон (IFN)- $\gamma$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), лизирующие альвеолярные макрофаги; натуральные киллерные Т-клетки (*natural killer T-cells* — NKT), также продуцирующие IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , интерлейкины (IL)-17, IL-2 и IL-21; связанные со слизистой оболочкой инвариантные Т-клетки (*mucosal associated invariant T-cells* — MAIT); хемокины CCR2<sup>+</sup>, CD11b<sup>+</sup>, привлекаемые в альвеолы *Staphylococcus aureus* из кровотока [6, 9].

### Взаимодействия внутри системы «ось кишечник—легкие» при вирусных инфекциях

Тяжелая инфекция, такая как SARS-CoV-2, вызывает усиленный выброс в системный кровоток лимфоци-

тов, лейкоцитов, цитокинов и хемокинов («цитокиновый шторм»). Следующие за этим гипериммунные реакции провоцируют развитие синдрома полиорганной недостаточности. В частности, в энтероциты кишечника SARS-CoV-2 проникает при помощи S-белка через ангиотензинпревращающий фермент-2 (АПФ2), который опосредует различные положительные реакции, например, синтез антимикробных пептидов, метаболизм аминокислот. Связывание АПФ2 нарушает гомеостаз в кишечнике и приводит к развитию катарального и геморрагического гастроэнтероколита. Сопровождающие его дисбиотические изменения вызывают увеличение проницаемости слизистой оболочки кишечника и выход микробных клеток и их токсинов в кровь, отчего возникает сепсис, ухудшающий состояние пациентов с COVID-19 [10–13].

Показано, что при инфекции вирусом гриппа уровень интерферона (IFN) типа I увеличивается как местно, так и системно. Мыши дикого типа, зараженные вирусом гриппа, по сравнению с мышами, также зараженными гриппом, но лишенными гена *IFNAR1* (*interferon alpha / beta receptor alpha chain*), на 9-й день имели выраженные дисбиотические изменения в кишечнике с увеличением числа представителей типа *Proteobacteria*, семейства *Enterobacteriaceae*, родов *Escherichia*, *Pseudomonas*. Более того, при вторичной инфекции *Salmonella typhimurium*, возбудителя тяжелого гастроэнтерита, мыши без *IFNAR1* были меньше восприимчивы к инфекции, что заключалось в устойчивости к снижению массы тела. Предполагается, что IFN-I, стимулируя секрецию воспалительных цитокинов, в частности IL-10, способен нарушать слизистый барьер кишечника, что приводит к размножению сальмонелл [14].

При инфицировании мышей респираторно-синцитиальным вирусом (PCV) в кишечнике наблюдались дисбиотические изменения микробиоты, которые заключались в увеличении количества представителей семейства *Bacteroidaceae* и в уменьшении — семейств *Lachnospiraceae* и *Lactobacillaceae*. На фоне PCV-инфекции в кишечнике был зафиксирован увеличенный уровень липокалина-2, свидетельствующий о воспалительной реакции, и отмечено повышение уровня IFN- $\gamma$ . Как в дыхательных путях, так и в кишечнике происходила гиперсекреция слизи и муцина MUC5AC, который является хорошей средой для роста бактерий. При инфицировании мышей вирусом гриппа H1N1 в кишечнике увеличивалось число представителей семейств *Porphyromonadaceae* и *Muribaculaceae* и, как при заражении PCV, уменьшалось количество микроорганизмов семейств *Lachnospiraceae* и *Lactobacillaceae* [15].

### Микробиота кишечника у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом

В кишечнике у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) зафиксирован чрезмерный рост *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Clostridium difficile*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas spp.* При этом ослабляется барьерная функция кишечника, что при-

водит к выходу из него бактериальных клеток, бактериальной ДНК, ЛПС и других факторов патогенности, которые по системе мезентериальных лимфатических сосудов достигают большого круга кровообращения и попадают в легкие. У больных с ОРДС в микробиоте легких выявлены кишечные микроорганизмы типа *Bacteroidetes* и семейства *Enterobacteriaceae*, а в крови — IL-6 и IL-8, что может указывать на вклад транслицированной кишечной микробиоты в патогенез ОРДС [16]. Схожие результаты получены в исследовании *R. Dickson et al.* (2016), в котором у 33 % пациентов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) были обнаружены представители кишечной микробиоты — род *Bacteroides*. Наличие данных микроорганизмов в микробиоте легких также положительно коррелировало с повышением концентрации TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у пациентов с ОРДС [17].

### Микробиота кишечника у пациентов с туберкулезом легких

Имеются данные, что кишечная микробиота может способствовать защите макроорганизма от ранней колонизации *Mycobacterium tuberculosis*. Это реализуется благодаря находящимся в слизистой оболочке МАИТ-лимфоцитам, которые синтезируют IL-17A, обеспечивающие противовоспалительный эффект [18]. Как показали исследования, дисбиоз кишечной микробиоты может подавлять экспрессию *Mincle*-рецепторов (*macrophage-inducible C-type lectin*, индуцируемый макрофагами лектин С-типа) на дендритных клетках, что уменьшает количество CD4<sup>+</sup> Т-клеток, а также Т-клеток памяти, однако может повышать количество специфичных Трег легких. Так, у мышей, инфицированных *M. tuberculosis* и подвергнутых лечению антибактериальными препаратами, в сравнении с мышами, только инфицированными *M. tuberculosis*, экспрессия *Mincle*-рецепторов была снижена, что ослабляло защиту против *M. tuberculosis* [19].

В исследовании *N. Khan et al.* (2016) мыши были разделены на 4 группы: 1-я — здоровые; 2-я — зараженные туберкулезом; 3-я — прошедшие антибиотикотерапию и зараженные туберкулезом; 4-я — зараженные туберкулезом и подвергнутые антибактериальной терапии. У представителей 3-й и 4-й групп выявлен более выраженный по сравнению с мышами из 1-й и 2-й групп дисбиоз кишечной микробиоты, который заключался в уменьшении числа представителей родов *Bifidobacterium*, *Campylobacter*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*. Трансплантация мышам 3-й и 4-й групп кала мышей 1-й и 2-й групп восстанавливала количество представителей указанных родов. Кроме того, гистологически у мышей 3-й и 4-й групп на срезах легочной ткани отмечалась большая процентная доля поражения туберкулезными гранулемами [20].

В другом исследовании здоровых мышей сравнивали с мышами, подвергнутыми лечению изониазидом и пиразинамидом (группа INH / PYZ) и рифампицином (группа RIF). В обеих группах обнаружены дисбиотические изменения микрофлоры кишечника: увеличение количества представителей

типов *Bacteroidetes*, *Tenericutes*, уменьшение — типа *Firmicutes*, в первую очередь *Lactobacillus spp.*, причем в RIF дисбиоз был выражен сильнее, чем в INH / PYZ. В последней группе также обнаружено незначительное изменение количества альвеолярных макрофагов и нарушение их функций: снижение синтеза аденозинтрифосфата, базального дыхания, резервной дыхательной способности, секреции TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  — цитокинов, имеющих большое значение для антимикобактериального иммунного ответа. Такие ослабленные макрофаги не могут ограничить рост *M. tuberculosis in vitro* [21].

Существует еще один интересный механизм влияния кишечной микробиоты на микобактериальную инфекцию. Некоторые представители *Clostridiaceae* могут производить индолпропионовую кислоту (*indole propionic acid* — IPA), продукт деаминации триптофана. Структурно индолпропионовая кислота — аналог триптофана, поэтому может выступать аллостерическим ингибитором антранилатсинтазы — фермента, катализирующего синтез антранилата из хоризмата (промежуточные продукты синтеза триптофана). Антимикобактериальный эффект опосредован способностью соединений триптофана индуцировать активацию арилуглеводородного рецептора (*aryl hydrocarbon receptor* — AhR). Данный рецептор связывается со своим переносчиком в клетке — AhR-ядерным транслокатором, который перемещает его в ядро, способствуя активации генов, ответственных за синтез противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-17, IL-22; IFN- $\alpha$ ) [22, 23]. Так, у детей, инфицированных микобактериями, по сравнению со здоровыми детьми в кишечнике было обнаружено снижение числа представителей семейств *Bifidobacteriaceae*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* и значительное увеличение объема условно патогенной микрофлоры в виде представителей семейств *Enterococcaceae*, *Prevotellaceae* [24].

### Микробиота кишечника у лиц с хронической обструктивной болезнью легких

Имеются данные о взаимосвязи дисбиотических изменений в кишечнике с усилением развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Так, у курящих в сравнении с лицами, которые никогда не курили, в кишечнике обнаружено уменьшение количества представителей типов *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* (особенно семейств *Bacteroidaceae*, *Porphyromonadaceae*) [25]. Считается, что воздействие сигаретного дыма вызывает воспаление в стенке кишечника, что приводит к развитию дисбиотических изменений и провоцирует выработку провоспалительных медиаторов: С-реактивного белка и IL-6, которые играют существенную роль в патогенезе ХОБЛ [26].

В другом исследовании при сравнении кишечной микробиоты пациентов с ХОБЛ и здоровых людей выявлено увеличение в первой группе числа микроорганизмов родов *Streptococcus* (*S. parasanguinis* и *S. salivarius*) и *Rothia*, а также *Romboutsia* и *Intestinibacter* из семейства *Peptostreptococcaceae* и *Escherichia* (*Enterobacteriaceae*). При этом происходило уменьше-



ние количества бактерий родов *Bacteroides*, *Roseburia* и *Lachnospira* из семейства *Lachnospiraceae* [27].

Y.C. Chiu et al. (2021) пациенты с ХОБЛ были распределены по степени тяжести заболевания: А (1-я степень), В (2-я степень), С (3–4-я степень). Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду в указанных группах был следующим: А —  $2,05 \pm 0,48$ ; В —  $1,52 \pm 0,39$ ; С —  $0,97 \pm 0,24$  л. В кишечной микрофлоре больных из группы А преобладали представители типов *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*, из группы В — *Firmicutes*: в этой группе произошло уменьшение в кишечнике количества *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*, но увеличилось число представителей *Verrucomicrobia*. В группе С выявлено уменьшение по сравнению с остальными группами числа микроорганизмов родов *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, увеличение — родов *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria* [28].

Еще одним механизмом влияния бактерий на процессы в легких является активизация ими NLR в ЖКТ, что ведет к увеличению выработки альвеолярными макрофагами активных форм кислорода, а это провоцирует оксидативный стресс и воспаление в тканях легких, усугубляя течение ХОБЛ [29].

### Роль дисбиотических изменений в патогенезе аллергических реакций

Выявлено несколько механизмов влияния облигатной кишечной микробиоты на возникновение аллергических реакций, в т. ч. аллергической бронхиальной астмы (БА), в частности, сенсибилизация организма к действию аллергенов или, наоборот, недостаточность синтеза иммунных факторов, подавляющих аллергическое воспаление. Посредством выработки КЦЖК кишечная микробиота усиливает фагоцитирующую активность дендритных клеток и стимулирует синтез Treg. Доказано, что Treg модулируют синтез IgA — основной группы антител слизистых оболочек, напрямую влияют на приобретение толерантности к аллергенам и предотвращают развитие аллергического воспаления, опосредованного Th2. Бактериальный дисбиоз в кишечнике с преобладанием родов *Clostridium* и *Bacteroides* приводил к усилению Th2-иммунного ответа, повышенной продукции IL-4, IL-5, IL-13, что было зафиксировано в легочной ткани больных БА [30]. Развитию воспаления в тканях легких при БА также способствуют индуцированные NKT-клетки, Th17, однако механизмы влияния кишечной микробиоты на данные реакции до сих пор до конца не изучены [31, 32].

Грибковые инфекции у детей также могут способствовать повышению риска возникновения БА. В опыте на мышах частота возникновения БА увеличивалась после лечения антибиотиками и перорального введения дрожжевых грибов рода *Candida* вследствие повышения выработки IL-13. Простагландин E2, синтезируемый кандидами в кишечнике, через кровотоки достигает легких и способствует поляризации легочных макрофагов M2 и аллергическому воспалению дыхательных путей [33]. При исследовании детей с БА и ринитом выяснилось, что по сравнению

с контрольной группой в их сыворотке крови и кале значительно увеличен уровень IgE, что соотносится с увеличением в кишечнике числа представителей родов *Clostridium*, *Escherichia* и *Dorea spp.* (*D. pteronysinus*) и уменьшением *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*, *Roseburia* [34].

Выявлено также, что ранний прием антибактериальных препаратов, рождение кесаревым сечением и кормление искусственными смесями вызывают у новорожденных серьезное нарушение микробиологического пейзажа в кишечнике, что коррелирует с увеличением риска возникновения БА [35].

A. Cait et al. проведено исследование на мышах. Одних мышей лечили только ванкомицином (*Vanc*), других — *Vanc* и смесью КЦЖК (*Vanc* + BAP). В группе *Vanc* по сравнению с контрольной группой отмечено снижение в микробиоте кишечника количества представителей семейств *Clostridiaceae*, *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* — основных продуцентов КЦЖК. В БАЛЖ группы *Vanc* отмечены эозинофилия, увеличение Th2, а в сыворотке — увеличение IgE; в группе *Vanc* + BAP эти показатели нормализовывались. В пейеровых бляшках и мезентериальных лимфатических узлах группы *Vanc* отмечено увеличение количества CD4<sup>+</sup> Т-клеток, которые склонны к усиленной продукции IL-4 — важного посредника иммунных реакций. При добавлении смеси КЦЖК *in vivo* как количество данных клеток, так и их активность снижались. Таким образом, показано, что КЦЖК ослабляют аллергическое воспаление в тканях легких, а дисбиоз кишечной микробиоты, ассоциированный с приемом антибактериальных препаратов, наоборот, индуцирует аллергическое воспаление [36].

### Взаимосвязь между муковисцидозом и изменениями микробиоценоза кишечника

Муковисцидоз (МВ) связан с мутацией в гене *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), который обеспечивает транспорт хлоридов и бикарбонатов через апикальную клеточную мембрану эпителиальных клеток слизистой легких, ЖКТ и т. д. Дисфункция *CFTR* приводит к усилению транспорта ионов натрия эпителиальными натриевыми каналами, абсорбции жидкости и образованию густого и вязкого секрета слизистых оболочек. Тяжесть мутаций в гене *CFTR* обусловлена тяжестью изменений состава микробиоты как кишечника, так и легких [37–39]. При МВ до первого обострения и начальной легочной колонизации *P. aeruginosa* наблюдается значительное снижение числа *Parabacteroides spp.* и незначительное — микроорганизмов родов *Bacteroides* и *Bifidobacterium* [40]. В кишечнике при этом, кроме дисбиотических изменений, также наблюдается хроническое воспаление [41]. По сравнению с контрольной группой в кишечнике у детей с МВ выявлено снижение количества представителей видов *E. rectale*, *F. prausnitzii* (бутират-продуцирующие), *L. paracasei*, родов *Bifidobacterium spp.* (лактат-продуцирующие) и *Bacteroides spp.* (ацетат-продуцирующие). При этом было зафиксировано повышение числа *E. coli*, *C. dif-*

*ficile*, *P. aeruginosa* — условно-патогенных микроорганизмов [42]. У взрослых пациентов с МВ снижается по сравнению с контрольной группой количество представителей типов *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Cyanobacteria*, *Verrucomicrobia*, *RF3*, *Tenericutes*, семейств *Alcaligenaceae*, *Prevotellaceae*, *Bifidobacteriaceae* и *Peptococcaceae* и значительно увеличивается численность типов *Firmicutes* и *Actinobacteria* [43].

### Антиканцерогенное и противовоспалительное действие метаболитов кишечной микробиоты

КЦЖК как один из важных продуктов метаболизма микробиоты оказывают также антиканцерогенное и противовоспалительное действие [44, 45]. Наиболее известные рецепторы данных лигандов — это ассоциированные с G-белком *GPR41* и *GPR43* (*G-protein coupled receptors*) или, иначе, *FFAR3* (*free fatty acid receptor 3*) [46, 47]. В эксперименте на мышах мыши дикого типа и мыши, имеющие дефицит гена *GPR41*, по-разному воспринимали заражение *Klebsiella pneumoniae*. Смертность в группе зараженных мышей с дефицитом *GPR41* составила 100 %, тогда как в группе мышей дикого типа — 40 %. У мышей с дефицитом *GPR41* выявлено увеличение количества провоспалительных цитокинов в БАЛЖ, усиление инфильтрации нейтрофилами тканей дыхательных путей, а также пусть и незначительно, но повышенная активность миелопероксидазы нейтрофилов по сравнению с мышами дикого типа. Лечение мышей ацетатом через 48 ч снижает уровень IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в легких, а также увеличивает инфильтрацию тканей легких мононуклеарами, которые обладают более выраженной фагоцитирующей активностью, чем нейтрофилы [48].

Доказано, что бутират кишечных бактерий оказывает противовоспалительное действие — уменьшает уровень провоспалительных цитокинов IL-6, IL-17 и TNF- $\alpha$  в толстом кишечнике. Также он обладает антионкогенным эффектом, который осуществляется несколькими путями. Во-первых, бутират является ингибитором гистондеацетилазы. Повышенная экспрессия этого фермента препятствует ацетилированию гистонов, а следовательно, и транскрипции генов, что может приводить к развитию ракового процесса. Второй механизм — это активация митохондриального апоптотического пути в раковых клетках. Добавление бутирата в клетки рака предстательной железы и остеосаркомы уменьшало количество в них антиапоптотических белков Bcl-xl и Bcl-2 и увеличивало количество проапоптотических белков Bax и Bak [49]. Доказано, что у пациентов с немелкоклеточным раком легких в кишечнике снижено количество бутират-продуцирующих микроорганизмов: *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium leptum*, *Ruminococcus spp.*, *Roseburia spp.*, кластридиальных кластеров I и XIVa [50].

У пациентов с раком легких по сравнению со здоровыми людьми были выявлены дисбиотические изменения микробиоты кишечника, которые заключались в уменьшении количества представите-

лей типа *Actinobacteria*, семейств *Bifidobacteriaceae*, *Coriobacteriaceae*, *Clostridiaceae*. При этом происходило увеличение числа представителей семейства *Enterococcaceae*, класса *Actinomycetales* [51]. В исследовании *F.Liu et al.* пациенты с раком легких были распределены на группы по наличию положительных реакций на онкомаркеры: фрагмент цитокератина-19 (CYFRA21-1) — плоскоклеточная карцинома легкого; нейрон-специфическая энолаза (NSE) — мелкоклеточная карцинома легкого; карциноэмбриональный антиген (CEA) — аденомакарцинома легкого. Был исследован состав микробиоты кишечника у данных пациентов и контрольной группы. В группе CYFRA21-1 в кишечнике преобладали микроорганизмы семейств *Veillonellaceae* и *Prevotellaceae*, в NSE — *Enterobacteriaceae*, *Fusobacteriaceae* и *Verrucomicrobiaceae*, в CEA — *Bacteroidaceae*, *Streptococcaceae*, в контрольной группе — *Lachnospiraceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Coriobacteriaceae* [52].

### Заключение

В последние годы многие исследователи подчеркивают важность кишечной микробиоты не только для регуляции физиологических процессов в ЖКТ, но и для поддержания различных гомеостатических механизмов в организме в целом. Кроме того, микробиота кишечника способна взаимодействовать с микробиотой других биотопов, например, легких, что и иллюстрирует ось кишечник—легкие. Данное взаимодействие может носить различный характер и рассматриваться в контексте возникновения заболеваний легких. Знание механизмов взаимодействия внутри данной системы и их вклада в развитие респираторной патологии может иметь диагностическое значение и становиться отправной точкой для фармакотерапии заболеваний легких.

### Литература / References

- Budden K., Gellatly S., Wood D. et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut–lung axis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017; 15 (1): 55–63. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.142.
- Dang A.T., Marsland B.J. Microbes, metabolites, and the gut–lung axis. *Mucosal Immunol.* 2019; 12 (4): 843–850. DOI: 10.1038/s41385-019-0160-6.
- Чаплин А.В., Ребриков Д.В., Болдырева М.Н. Микробиом человека. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2017; (2): 5–13. DOI: 10.24075/brsmu.2017-02-01. / Chaplin A.V., Rebrikov D.V., Boldyreva M.N. [Human microbiome]. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2017; (2): 5–13. DOI: 10.24075/brsmu.2017-02-01 (in Russian).
- Bingula R., Filaire M., Radosevic-Robin N. et al. Desired turbulence? Gut–lung axis, immunity, and lung cancer. *J. Oncol.* 2017; 2017: 5035371. DOI: 10.1155/2017/5035371.
- Sommariva M., Le Noci V., Bianchi F. et al. The lung microbiota: role in maintaining pulmonary immune homeostasis and its implications in cancer development and therapy. *Cell. Mol. Life Sci.* 2020; 77 (14): 2739–2749. DOI: 10.1007/s00018-020-03452-8.
- Invernizzi R., Lloyd C.M., Molyneux P.L. Respiratory microbiome and epithelial interactions shape immunity in the lungs. *Immunology.* 2020; 160 (2): 171–182. DOI: 10.1111/imm.13195.
- Huffnagle G.B., Dickson R.P., Lukacs N.W. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal Immunol.* 2017; 10 (2): 299–306. DOI: 10.1038/mi.2016.108.

8. Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell. Res.* 2020; 30 (6): 492–506. DOI: 10.1038/s41422-020-0332-7.
9. Gupta N., Kumar R., Agrawal B. New players in immunity to tuberculosis: the host microbiome, lung epithelium, and innate immune cells. *Front. Immunol.* 2018; 9: 709. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00709.
10. Aktas B., Aslim B. Gut–lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turk. J. Biol.* 2020; 44 (3): 265–272. DOI: 10.3906/biy-2005-102.
11. Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID 19). Версия 12 (21.09.2021). Доступно на: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V12.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf). / Ministry of Healthcare of the Russian Federation [Temporary guidelines: prevention, diagnosis and new treatment of coronavirus infection (COVID 19)]. Version 12 (September 21, 2021). Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V12.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf) (in Russian).
12. Ahlawat S., Asha, Sharma K.K. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection. *Virus Res.* 2020; 286: 198103. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198103.
13. Viana S.D., Nunes S., Reis F. ACE2 imbalance as a key player for the poor outcomes in COVID-19 patients with age-related comorbidities — role of gut microbiota dysbiosis. *Ageing Res. Rev.* 2020; 62: 101–123. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101123.
14. Deriu E., Boxx G.M., He X. et al. Influenza virus affects intestinal microbiota and secondary Salmonella infection in the gut through type I interferons. *PLoS Pathog.* 2016; 12 (5): e1005572. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005572.
15. Groves H.T., Cuthbertson L., James P. et al. Respiratory disease following viral lung infection alters the murine gut microbiota. *Front. Immunol.* 2018; 9: 182. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00182.
16. Mukherjee S., Hanidziar D. More of the gut in the lung: how two microbiomes meet in ARDS. *Yale J. Biol. Med.* 2018; 91 (2): 143–149.
17. Dickson R.P., Singer B.H., Newstead M.W. et al. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome. *Nat. Microbiol.* 2016; 1 (10): 16113. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.113.
18. Dumas A., Corral D., Colom A. et al. The host microbiota contributes to early protection against lung colonization by *Mycobacterium tuberculosis*. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2656. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02656.
19. Negi Sh., Pahari S., Bashir H., Agrewala J.N. Gut microbiota regulates muncle mediated activation of lung dendritic cells to protect against *Mycobacterium tuberculosis*. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1142. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01142.
20. Khan N., Vidyarthi A., Nadeem S. et al. Alteration in the gut microbiota provokes susceptibility to tuberculosis. *Front. Immunol.* 2016; 7: 529. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00529.
21. Khan N., Mendonca L., Dhariwal A. et al. Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Mucosal Immunol.* 2019; 12 (3): 772–783. DOI: 10.1038/s41385-019-0147-3.
22. Negatu D.A., Gengenbacher M., Dartois V., Dick T. Indole propionic acid, an unusual antibiotic produced by the gut microbiota, with anti-inflammatory and antioxidant properties. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 575586. DOI: 10.3389/fmicb.2020.575586.
23. Negatu D.A., Yamada Y., Xi Y. et al. Gut microbiota metabolite indole propionic acid targets tryptophan biosynthesis in *Mycobacterium tuberculosis*. *mBio.* 2019; 10 (2): e02781-18. DOI: 10.1128/mBio.02781-18.
24. Li W., Zhu Y., Liao Q. et al. Characterization of gut microbiota in children with pulmonary tuberculosis. *BMC Pediatr.* 2019; 19 (1): 445. DOI: 10.1186/s12887-019-1782-2.
25. Lee S.H., Yun Y., Kim S.J. et al. Association between cigarette smoking status and composition of gut microbiota: population-based cross-sectional study. *J. Clin. Med.* 2018; 7 (9): 282. DOI: 10.3390/jcm7090282.
26. Zhang D., Li S., Wang N. et al. The cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 301. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00301.
27. Bowerman K.L., Rehman S.F., Vaughan A. et al. Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 58–86. DOI: 10.1038/s41467-020-19701-0.
28. Chiu Y.C., Lee S.W., Liu C.W. et al. Comprehensive profiling of the gut microbiota in patients with chronic obstructive pulmonary disease of varying severity. *PLoS One.* 2021; 16 (4): e0249944. DOI: 10.1371/journal.pone.0249944.
29. Shukla S.D., Budden K.F., Neal R., Hansbro P.M. Microbiome effects on immunity, health and disease in the lung. *Clin. Transl. Immunology.* 2017; 6 (3): e133. DOI: 10.1038/cti.2017.6.
30. Frati F., Salvatori C., Incorvaia C. et al. The role of the microbiome in asthma: the gut–lung axis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 20 (1): 123. DOI: 10.3390/ijms20010123.
31. Ver Heul A., Planer J., Kau A.L. The human microbiota and asthma. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019; 57 (3): 350–363. DOI: 10.1007/s12016-018-8719-7.
32. Hufnagl K., Pali-Schöll I., Roth-Walter F., Jensen-Jarolim E. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Semin. Immunopathol.* 2020; 42 (1): 75–93. DOI: 10.1007/s00281-019-00775-y.
33. Enaud R., Prevel R., Ciarlo E. et al. The gut–lung axis in health and respiratory diseases: a place for inter-organ and inter-kingdom crosstalks. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020; 10: 9. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00009.
34. Chiu Y.C., Chan Y.L., Tsai M.H. et al. Gut microbial dysbiosis is associated with allergen-specific IgE responses in young children with airway allergies. *World Allergy Organ. J.* 2019; 12 (3): 100021. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100021.
35. Loverdos K., Bellos G., Kokolatou L. et al. Lung microbiome in asthma: current perspectives. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (11): 1967. DOI: 10.3390/jcm8111967.
36. Cait A., Hughes M., Antignano F. et al. Microbiome-driven allergic lung inflammation is ameliorated by short-chain fatty acids. *Mucosal Immunol.* 2018; 11 (3): 785–795. DOI: 10.1038/mi.2017.75.
37. Gentzsch M., Mall M.A. Ion channel modulators in cystic fibrosis. *Chest.* 2018; 154 (2): 383–393. DOI: 10.1016/j.chest.2018.04.036.
38. Cabrini G., Rimessi A., Borgatti M. et al. Role of cystic fibrosis bronchial epithelium in neutrophil chemotaxis. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1438. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01438.
39. Hwang T.C., Yeh J.T., Zhang J. et al. Structural mechanisms of CFTR function and dysfunction. *J. Gen. Physiol.* 2018; 150 (4): 539–570. DOI: 10.1085/jgp.201711946.
40. Hoen A.G., Li J., Moulton L.A. et al. Associations between gut microbial colonization in early life and respiratory outcomes in cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 2015; 167 (1): 138–47.e473. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.02.049.
41. Ranucci G., Buccigrossi V., de Freitas M.B. et al. Early-life intestine microbiota and lung health in children. *J. Immunol. Res.* 2017; 8450496. DOI: 10.1155/2017/8450496.
42. de Freitas M.B., Moreira E.A.M., Tomio C. et al. Altered intestinal microbiota composition, antibiotic therapy and intestinal inflammation in children and adolescents with cystic fibrosis. *PLoS One.* 2018; 13 (6): e0198457. DOI: 10.1371/journal.pone.0198457.
43. Burke D.G., Fouhy F., Harrison M.J. et al. The altered gut microbiota in adults with cystic fibrosis. *BMC Microbiol.* 2017; 17 (1): 58. DOI: 10.1186/s12866-017-0968-8.
44. Тлюстангелова Р.К., Долинный С.В., Пшеничная Н.Ю. Роль короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе острых кишечных инфекций и постинфекционных синдромов. *Русский медицинский журнал.* 2019; 27 (10): 31–35. Доступно на: [https://www.rusmedreview.com/articles/infektsiya/Roly\\_korotkocepochechnyh\\_ghirnyh\\_kislot\\_v\\_patogeneze\\_ostrykh\\_kishechnyh\\_infekciy\\_i\\_postinfekcionnyh\\_sindromov/](https://www.rusmedreview.com/articles/infektsiya/Roly_korotkocepochechnyh_ghirnyh_kislot_v_patogeneze_ostrykh_kishechnyh_infekciy_i_postinfekcionnyh_sindromov/) / Tlyustangelova R.K., Dolinnyy S.V., Pshechnay N.Yu. [The role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of acute intestinal infections and post-infectious syndromes]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2019; 27 (10): 31–35. Available at: [https://www.rusmedreview.com/articles/infektsiya/Roly\\_korotkocepochechnyh\\_ghirnyh\\_kislot\\_v\\_patogeneze\\_ostrykh\\_kishechnyh\\_infekciy\\_i\\_postinfekcionnyh\\_sindromov/](https://www.rusmedreview.com/articles/infektsiya/Roly_korotkocepochechnyh_ghirnyh_kislot_v_patogeneze_ostrykh_kishechnyh_infekciy_i_postinfekcionnyh_sindromov/) (in Russian).
45. Soldavini J., Kaunitz J.D. Pathobiology and potential therapeutic value of intestinal short-chain fatty acids in gut inflammation and obesity. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58 (10): 2756–2766. DOI: 10.1007/s10620-013-2744-4.
46. Kobayashi M., Mikami D., Kimura H. et al. Short-chain fatty acids, GPR41 and GPR43 ligands, inhibit TNF- $\alpha$ -induced MCP-1 ex-



- pression by modulating p38 and JNK signaling pathways in human renal cortical epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 486 (2): 499–505. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.03.071.
47. Sun M., Wu W., Liu Z., Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *J. Gastroenterol.* 2017; 52 (1): 1–8. DOI: 10.1007/s00535-016-1242-9.
  48. Galvão I., Tavares L.P., Corrêa R.O. et al. The metabolic sensor GPR43 receptor plays a role in the control of *Klebsiella pneumoniae* infection in the lung. *Front. Immunol.* 2018; 9: 142. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00142.
  49. Chen J., Zhao K.-N., Vitetta L. Effects of intestinal microbial-elaborated butyrate on oncogenic signaling pathways. *Nutrients.* 2019; 11 (5): 1026. DOI: 10.3390/nu11051026.
  50. Gui Q., Li H., Wang A. et al. The association between gut butyrate-producing bacteria and non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Lab. Anal.* 2020; 34 (8): e23318. DOI: 10.1002/jcla.23318.
  51. Zhuang H., Cheng L., Wang Y. et al. Dysbiosis of the gut microbiome in lung cancer. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019; 9: 112. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00112.
  52. Liu F., Li J., Guan Y. et al. Dysbiosis of the gut microbiome is associated with tumor biomarkers in lung cancer. *Int. J. Biol. Sci.* 2019; 15 (11): 2381–2392. DOI: 10.7150/ijbs.35980.

Поступила 31.10.21

Принята к печати 04.10.22

Received: October 31, 2021

Accepted for publication: October 04, 2022

### Информация об авторах / Authors Information

**Беляев Всеволод Станиславович** — студент V курса стоматологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (911) 616-49-02; e-mail: seva.belyaev.99@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7165-5077>)

**Vsevolod S. Belyaev**, V year student, Faculty of Dentistry, Tver State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (911) 616-49-02; e-mail: seva.belyaev.99@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7165-5077>)

**Червинец Вячеслав Михайлович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (960) 710-75-49; e-mail: chervinets@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6549-0010>)

**Vyacheslav M. Chervinets**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology with a Course of Immunology, Tver State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (960) 710-75-49; e-mail: chervinets@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6549-0010>)

**Червинец Юлия Вячеславовна** — д. м. н., профессор кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (960) 703-01-25; e-mail: julia\_chervinec@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9209-7839>)

**Yulia V. Chervinets**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology with a Course of Immunology, Tver State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (960) 703-01-25; e-mail: julia\_chervinec@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9209-7839>)

### Участие авторов

**Беляев В.С.** — разработка концепции статьи и ее подготовка, сбор и обработка данных, анализ материала, написание текста

**Червинец В.М.** — разработка концепции статьи и ее подготовка, анализ материала, написание и редактирование текста, утверждение окончательной версии для публикации

**Червинец Ю.В.** — разработка концепции статьи и ее подготовка, анализ материала, написание и редактирование текста, утверждение окончательной версии для публикации

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

### Authors Contribution

**Belyaev V.S.** — development of the concept of the article and preparation for the review, collection and processing of data, analysis of the material, writing the text

**Chervinets V.M.** — development of the concept of the article and preparation for the review, analysis of the material, writing and editing the text, approval of the final version for publication

**Chervinets Yu.V.** — development of the concept of the article and preparation for the review, analysis of the material, writing and editing the text, approval of the final version for publication

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.



# К вопросу дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии и поражения легких при респираторных вирусных инфекциях, включая COVID-19

Д.А.Стрелкова<sup>1</sup> ✉, А.А.Иргискин<sup>1</sup>, С.А.Рачина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Межрегиональная ассоциация общественных объединений «Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии»: 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

## Резюме

С развитием пандемии коронавирусной инфекции и снижении заболеваемости значительную роль в эпидемиологии внебольничных пневмоний (ВП) вновь начнут играть бактериальные возбудители. В ходе многочисленных исследований уже изучены клинические, лабораторные и инструментальные показатели, позволяющие провести дифференциальную диагностику между вирусной инфекцией и бактериальной пневмонией. Выявлена роль классических (например, С-реактивный белок, прокальцитонин, лейкоциты) и новых (например, белок МхА1, програнулин, копеппин) лабораторных маркеров. Обнаружены различия в рентгенологической картине по данным компьютерной томографии и сонографических паттернах при ультразвуковом исследовании легких. **Целью** обзора явилось представление данных о дифференциальной диагностике между поражением легких при вирусных инфекциях, включая COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*), и бактериальной ВП. **Заключение.** Несмотря на многочисленные исследования, вопрос дифференциации бактериальной ВП и вирусного поражения легких, в т. ч. связанного с коронавирусной инфекцией, без проведения микробиологических исследований является сложной задачей, при решении которой требуется совокупная оценка не только клинических и лабораторных данных, но и современных визуализирующих исследований. Особый интерес при этом, видимо, будут представлять экспресс-тесты.

**Ключевые слова:** COVID-19, внебольничная пневмония, дифференциальная диагностика.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00422 (<https://rscf.ru/project/23-25-00422/>).  
© Стрелкова Д.А. и соавт., 2023

Для цитирования: Стрелкова Д.А., Иргискин А.А., Рачина С.А. К вопросу дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии и поражения легких при респираторных вирусных инфекциях, включая COVID-19. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 670–678. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-4161

# Differential diagnosis of community-acquired pneumonia and lung damage in respiratory viral infections, including COVID-19

Daria A. Strelkova<sup>1</sup> ✉, Artem A. Irgiskin<sup>1</sup>, Svetlana A. Rachina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy: ul. Krupskoy 28, Smolensk, 214019, Russia

## Abstract

With the development of the coronavirus pandemic and its decline, bacterial pathogens will again play a significant role in the epidemiology of community-acquired pneumonia (CAP). Numerous studies have already examined clinical, laboratory, and instrumental indicators that allow differential diagnosis between viral infection and bacterial pneumonia. The role of conventional (e.g., C-reactive protein, procalcitonin, leukocytes) and novel laboratory markers (e.g., MxA1 protein, progranulin, copeptin) was revealed. Differences in lung CT and ultrasound findings were noted. **The aim** of this publication is to present data on the differential diagnosis between pulmonary involvement in viral infections, including COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*), and bacterial CAP. **Conclusion.** Despite numerous studies, distinguishing bacterial CAP from viral lung injury, including that associated with COVID-19 infection, without microbiologic testing is a challenging task that requires a combined assessment of clinical data, laboratory data, and modern imaging studies. Obviously, express testing will be of particular interest in this case.

**Key words:** COVID-19, community-acquired pneumonia, differential diagnosis.

**Conflict of interests.** No conflict of interest declared by the authors.

**Financing.** The study was supported by the Russian Science Foundation grant No.23-25-00422 (<https://rscf.ru/project/23-25-00422/>).

© Strelkova D.A. et al., 2023

For citation: Strelkova D.A., Irgiskin A.A., Rachina S.A. Differential diagnosis of community-acquired pneumonia and lung damage in respiratory viral infections, including COVID-19. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 670–678 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-4161

Как в России, так и во всем мире на сегодняшний день, несмотря на определенную стабилизацию ситуации, COVID-19 (*CO*rona*V*irus *D*isease 2019) продолжает занимать значимое место в структуре острых респираторных инфекций, протекающих с поражением легких [1]. В период пандемии, когда подавляющее большинство случаев поражения легких приходится на долю одного возбудителя, основная задача заключается в быстрой детекции и адекватной терапии преобладающего инфекционного агента. Однако с ростом числа переболевших и вакцинированных заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП), представляющей собой инфекцию преимущественно бактериальной этиологии, неизбежно увеличится. Таким образом, возрастет актуальность ранней дифференциальной диагностики бактериальной пневмонией (БП) и вирусного поражения легких, в т. ч. ассоциированного с COVID-19, при которых требуются не только различные подходы к оказанию медицинской помощи, но и различная тактика лечения [2, 3]. Это касается, в частности, использования антибактериальных препаратов (АБП), глюкокортикостероидов и иммунобиологических препаратов.

### Дифференциальная диагностика вирусной и бактериальной пневмонии

Проблема дифференциальной диагностики вирусного поражения легких и БП в «докоронавирусный» период наиболее интенсивно изучалась на детской популяции. Это связано с тем, что вирусы вносят более значимый вклад в структуру возбудителей ВП у детей по сравнению с таковой у взрослых, при этом считается, что на их долю приходится 30–70 % пневмоний установленной этиологии [4].

С целью разграничения вирусного поражения легких и БП использовались различные клинические симптомы и признаки (лихорадка, ринорея, частота дыхательных движений, сатурация и др.), стандартные лабораторные сывороточные воспалительные маркеры (СВМ) (уровень лейкоцитов, нейтрофилов, С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) в крови) и относительно новые маркеры (белок устойчивости к миксовирусам A1 (MxA1) и амфотерин) [5–9].

В 2020 г. опубликован обзор исследований, по результатам которых изучалась значимость уровня различных рутинно доступных СВМ для дифференциальной диагностики вирусных и БП в детской популяции [5]. По данным большинства работ показано, что их уровень у детей в случае подтвержденной БП значимо выше по сравнению с таковым при вирусном поражении легких. Однако отмечены также вариабельная чувствительность и / или специфичность СВМ в разграничении инфекционного процесса разной этиологии, сложности с выбором оптимальной «точки отсечения» для принятия клинических решений и неопределенность перспектив применения уровня СВМ в популяции пациентов с вирусными и бактериальными коинфекциями.

Отдельные работы свидетельствуют о том, что более перспективной для дифференциальной диагностики ВП и вирусного поражения легких может оказаться комбинация нескольких лабораторных маркеров, а также их сочетание с клиническими данными. Так, в исследовании *M. U. Bhuiyan et al.* показано, что среди госпитализированных пациентов (возраст  $\leq 17$  лет) специфичность СРБ с пороговым значением  $\geq 72$  мг / л в верификации ВП бактериальной этиологии существенно возросла при добавлении клинических симптомов и признаков (лихорадка, отсутствие ринореи) [6]. *M. A. Elemraïd et al.* обнаружено, что модель для дифференциальной диагностики вирусной и БП, включающая возраст, уровень СРБ и нейтрофилов крови, у детей (возраст  $\leq 16$  лет) характеризовалась 75,7%-ной чувствительностью и 89,4%-ной специфичностью [7].

Исследования, посвященные дифференциальной диагностике ВП бактериальной этиологии и вирусного поражения легких у взрослых, немногочисленны, что, вероятно, обусловлено меньшим потенциальным вкладом вирусов в структуру этого заболевания вне эпидемий и пандемий. В этих работах наиболее частыми задачами при оценке клинических данных, лабораторных и инструментальных «находок» являются вопросы верификации диагноза ВП как бактериальной инфекции и, соответственно, назначения АБП, а среди лабораторных маркеров чаще других рассматриваются СРБ и ПКТ.

Обзор исследований роли СРБ в диагностике ВП у взрослых, в т. ч. возможности его использования для этиологической верификации заболевания, представлен в статье *A. A. Бобылева и соавт.* [10]. По данным большинства работ по анализу СРБ как диагностического маркера показано, что его средний уровень при верифицированной БП был выше, чем в случае вирусного поражения легких; самые высокие показатели характерны для пневмококковой (ПВП) и легионеллезной пневмонии [11–14]. Тем не менее в отношении этого маркера по-прежнему существует проблема вариабельности данных и выбора оптимального порогового значения, дающего приемлемые чувствительность и специфичность.

Противоречивой остается и возможность применения ПКТ для дифференциации ВП разной этиологии. По результатам рандомизированного проспективного исследования показано, что использование уровня ПКТ при диагностике может существенно сокращать частоту назначения АБП при инфекциях нижних дыхательных путей без негативного влияния на исход [15]. Однако по данным метаанализа 12 исследований, охватывавших пациентов с ВП ( $n = 2\,408$ ), продемонстрированы низкая чувствительность (55 %) и умеренная специфичность (76 %) ПКТ для верификации бактериальной этиологии заболевания [16]. На этом основании был сделан вывод о том, что ПКТ не может быть рекомендован как единственный маркер для оценки этиологии ВП и, соответственно, принятия решения о назначении АБП. Тем не менее ПКТ остается ценным показателем тяжести инфекции, в частности, при выявлении ВП, протекающей с бактериемией [17].

Чувствительными маркерами бактериальной инфекции являются нейтрофилез, токсическая зернистость нейтрофилов, уровень лейкоцитов и сдвиг лейкоцитарной формулы влево [18, 19]. Однако возможность использования однократного измерения уровня лейкоцитов и определения лейкоцитарной формулы для установления этиологии ВП вызывает у специалистов определенные сомнения ввиду высокой динамичности и изменчивости картины крови [20].

Наконец, в нескольких исследованиях изучалась возможность использования рентгенологических исследований для дифференциальной диагностики пневмоний, ассоциированных с разными возбудителями. Так, по итогам анализа данных компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) у пациентов ( $n = 114$ ) с инфекционным поражением легких разной этиологии сделан вывод о том, что при вирусном поражении легких не наблюдается консолидаций с воздушной бронхограммой; в случае заболевания бактериальной этиологии достаточно типичные КТ-паттерны выявлены только при пневмо-

нии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* и *Pneumocystis jirovecii* [21].

В другом исследовании сравнивались изменения на КТ ОГК при сезонном гриппе и ПВП. У пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа, чаще обнаруживались «матовое стекло» и «булыжная мостовая», тогда как при пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, чаще встречались консолидации, закупорка бронхов слизью, центрилобулярные узелки и плевральный выпот [22].

## Дифференциальная диагностика бактериальной пневмонии и поражения легких при COVID-19

### Клинические характеристики

Клинические особенности COVID-19 хорошо изучены в многочисленных исследованиях и выполненных на их основе обзорах и метаанализах [23–27]. Так, в систематическом обзоре 215 исследований у пациентов с COVID-19 наиболее часто отмечались такие

**Таблица 1**  
**Дифференциальная диагностика поражения легких при COVID-19 и бактериальной внебольничной пневмонии: клинические характеристики**

**Table 1**  
**Differential diagnosis of pulmonary injury in COVID-19 and bacterial CAP: clinical features**

| Источник                              | Характеристика исследования                                                                                                                           | Популяция пациентов                                                                                                | Основные результаты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| J.Tian et al., 2020 [28]              | Ретроспективное исследование. 2 центра в Китае. Период включения: январь–май (2020)                                                                   | Взрослые госпитализированные: COVID-19 ( $n = 120$ ); ВП ( $n = 134$ )                                             | Продукция мокроты чаще встречалась при ВП (29 % vs 17 %; $p = 0,019$ ), миалгия или слабость – при COVID-19 (28 % vs 17 %; $p = 0,033$ ). Нет существенных различий в длительности симптомов и при оценке витальных функций (частота сердечных сокращений и дыхания, артериальное давление)                                                                                                                                                          |
| Y.Zhou et al., 2020 [29]              | Ретроспективное исследование. 2 центра в Китае. Период включения: февраль–апрель (2020)                                                               | Взрослые госпитализированные: COVID-19 ( $n = 304$ ); ВП ( $n = 138$ )                                             | При COVID-19 чаще регистрировалась лихорадка (56,58 % vs 30,43 %; $p < 0,01$ ) и одышка (9,54 % vs 2,17 %; $p < 0,01$ ), при ВП – выделение мокроты (38,41 % vs 3,29 %; $p < 0,01$ )                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| L.Serrano Fernández et al., 2022 [30] | Проспективное наблюдательное исследование. 3 центра в Испании. Период включения: январь–декабрь (2020)                                                | Взрослые госпитализированные: COVID-19 ( $n = 1\,561$ ); ПВПБ ( $n = 663$ )                                        | Продолжительность симптомов больше при COVID-19 (7 дней vs 3 дня; $p < 0,001$ ). При ПВПБ чаще наблюдались нарушение сознания (10,6 % vs 5,3 %), лихорадка (82,7 % vs 71,1 %), гнойная мокрота (46 % vs 3,9 %), одышка (58,9 % vs 52 %) и боль в грудной клетке (51,8 % vs 13,2 %; $p < 0,001$ ). Пациенты с ПВПБ чаще относились к классу высокого риска по шкале CURB-65 и PORT и чаще госпитализировались в ОРИТ (27,9 % vs 12,9 %; $p < 0,001$ ) |
| N.Miyashita et al., 2022 [31]         | Проспективное исследование. 5 центров в Японии. Период включения: январь 2017 – декабрь 2021                                                          | Взрослые: COVID-19 ( $n = 956$ ); МВП ( $n = 210$ )                                                                | При МВП чаще регистрировались кашель (98,6 % vs 85,9 %), продукция мокроты (98,1 % vs 63,2 %), боль в горле (35,2 % vs 23,8 %), головная боль (29,5 % vs 12,7 %), боль в грудной клетке (15,2 % vs 2,8 %), тошнота и рвота (8,1 % vs 2,3 %), реж – одышка (15,2 % vs 30,6 %) и диарея (2,4 % vs 8,6 %; $p \leq 0,001$ ). Агевзия и anosmia наблюдались только при COVID-19 (19,2 % и 17,5 % соответственно vs 0 %; $p < 0,001$ )                     |
| V.J.Horvath et al., 2021 [32]         | Исследование случай-контроль с историческим контролем. 2 центра в Венгрии. Период включения: COVID-19 – март–апрель (2020). ВП – январь–апрель (2019) | Взрослые госпитализированные: COVID-19 ( $n = 30$ ); ВП ( $n = 82$ ); информация о симптомах доступна для $n = 43$ | При ВП чаще регистрировались боль в животе (23,3 % vs 3,4 %), диарея (18,6 % vs 0 %) и тошнота (23,3 % vs 3,4 %; $p < 0,05$ ); по частоте одышки, боли в грудной клетке, кашля / продукции мокроты группы существенно не отличались                                                                                                                                                                                                                  |
| G.Qian et al., 2022 [33]              | Ретроспективное исследование. 1 центр в Китае. Период включения: январь–февраль (2020)                                                                | Взрослые: COVID-19 ( $n = 24$ ); ВП ( $n = 27$ )                                                                   | Самые частые симптомы при COVID-19 – лихорадка (70,8 %), слабость (50,0 %) и кашель (58,3 %), при ВП – лихорадка (77,8 %), кашель (66,7 %), слабость (25,9 %) и продукция мокроты (25,9 %). Группы не различались по частоте встречаемости симптомов, за исключением диареи (33,3 % при COVID-19 vs 7,4 % при ВП; $p < 0,05$ )                                                                                                                       |

Примечание: COVID-19 – *CoRoNaVirus Disease 2019*; ВП – внебольничная пневмония; ПВПБ – пневмококковая внебольничная пневмония с бактериемией; PORT (*Pneumonia Outcomes Research Team*) – шкала оценки риска неблагоприятного исхода при внебольничной пневмонии; CURB – алгоритм оценки риска неблагоприятного исхода и выбора места лечения при внебольничной пневмонии; МВП – микоплазменная внебольничная пневмония; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

симптомы, как лихорадка, кашель, слабость и одышка (76,2; 60,4; 33,6 и 26,2 % случаев соответственно) [26]. В табл. 1 представлены сравнительные исследования популяций взрослых пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких и ВП [28–33].

В работе *J. Tian et al.* у больных COVID-19 чаще регистрировались миалгия и слабость и, наоборот, реже — продуктивный кашель. При этом не наблюдалось значимых различий по распространенности сопутствующих заболеваний [28].

*Y. Zhiu et al.* при сравнении когорты больных COVID-19 и подтвержденной ВП с отрицательным тестом на SARS-CoV-2 выявлены различия частоты встречаемости лихорадки, одышки и продукции мокроты [29].

При сравнении 2 групп пациентов — с тяжелой ПВП и COVID-19 соответственно *L. Serrano Fernández et al.* в 1-й группе отмечены меньшая продолжительность заболевания, но при этом более тяжелое состояние пациентов с жалобами на боль в грудной клетке и продукцией мокроты [30].

В исследовании *N. Miyashita et al.* пациенты с ВП, вызванной *M. pneumoniae*, были моложе больных

COVID-19, у них отмечались более высокая частота кашля и продукция мокроты и, напротив, не выявлялись такие симптомы, как потеря вкуса и anosmia [31].

Несмотря на некоторые различия, авторы выполненных исследований весьма скептически оценивали значимость анамнеза и клинических характеристик для дифференциации COVID-19 и ВП. Эта точка зрения подтверждается и результатами недавно опубликованного систематического обзора, по данным которого продемонстрирована низкая диагностическая точность отдельных симптомов и признаков как предикторов наличия COVID-19 [34].

### Инструментальная диагностика

Установление этиологии пневмонии с помощью рентгенографии ОГК — трудноразрешимая задача [2]. Повсеместное внедрение КТ ОГК в рутинную клиническую практику закономерно актуализировало интерес к данному методу и его возможностям, например, при раннем разграничении бактериальной ВП и COVID-19. В табл. 2 представлена характеристика

**Таблица 2**  
**Дифференциальная диагностика поражения легких при COVID-19 и бактериальной внебольничной пневмонии: рентгенологические исследования**

**Table 2**  
**Differential diagnosis of pulmonary injury in COVID-19 and bacterial CAP: X-ray imaging**

| Источник                            | Характеристика исследования                                                                                                                                                                                      | Популяция пациентов                                                                                                   | Основные результаты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>J. Tian et al., 2020 [28]</i>    | Ретроспективное исследование. 2 центра в Китае. Период включения: январь–май (2020)                                                                                                                              | Взрослые госпитализированные: COVID-19 ( <i>n</i> = 120); ВП ( <i>n</i> = 134)                                        | При COVID-19 чаще выявлялись двустороннее поражение легких (84 % vs 58 %; <i>p</i> < 0,001) и изменения по типу «матового стекла» (98 % vs 32 %; <i>p</i> < 0,001), при ВП — консолидация (68 % vs 20 %; <i>p</i> < 0,001) и плевральный выпот (15 % vs 3 %; <i>p</i> = 0,002)                                                       |
| <i>M. J. Sahn et al., 2021 [35]</i> | Ретроспективное исследование. 1 центр в Германии. Период включения: COVID-19 — февраль–апрель 2020; пневмонии другой этиологии — январь (2017) — январь (2019)                                                   | Взрослые: COVID-19 ( <i>n</i> = 60); поражения легких бактериальной, грибковой и вирусной этиологии ( <i>n</i> = 60)  | Диагностическая точность КТ ОГК в выявлении COVID-19 составила 78,8 % (от 74,2 до 84,2 % у разных врачей) и не зависела от уровня подготовки специалиста (КТ ОГК оценивали 2 врача-рентгенолога и 2 резидента). Чувствительность КТ ОГК в разграничении COVID-19 и пневмонии другой этиологии составила 91 %, специфичность — 66,3 % |
| <i>J. Rueckel et al., 2021 [36]</i> | Ретроспективное исследование. 1 центр в Германии. Период включения: COVID-19 и ВП другой этиологии — март–апрель (2020); грипп — январь 2018 — декабрь (2019)                                                    | Взрослые госпитализированные: COVID-19 ( <i>n</i> = 78); грипп ( <i>n</i> = 65); ВП другой этиологии ( <i>n</i> = 62) | Рентгенологи на основании КТ ОГК корректно дифференцировали COVID-19 (83–85 % случаев) от ВП другой этиологии (79–82 %) и гриппа (КТ оценивали 3 рентгенолога)                                                                                                                                                                       |
| <i>G. Jain et al., 2020 [37]</i>    | Ретроспективный анализ открытых баз данных с рентгенограммами ОГК. Исследование возможности обучения нейросетей ResNet50 и ResNet101 выявлению больных COVID-19                                                  | COVID-19 ( <i>n</i> = 250); ВП ( <i>n</i> = 300); вирусная пневмония ( <i>n</i> = 350); здоровые ( <i>n</i> = 315)    | Диагностическая точность классификации заболеваний легких на вирусное и бактериальное поражения составила 93 %, в случае COVID-19 и вирусной пневмонии — 97 %                                                                                                                                                                        |
| <i>M. Kang et al., 2021 [38]</i>    | Ретроспективное исследование. 1 центр в Южной Корее. Период включения: COVID-19 — февраль–март (2020); ВП — март 2012 — февраль (2014). Исследование возможности обучения нейросетей выявлять COVID-19 по КТ ОГК | Взрослые госпитализированные: COVID-19 ( <i>n</i> = 73); ВП ( <i>n</i> = 97)                                          | Точность полученного алгоритма дифференциации COVID-19 и ВП с использованием кластерного анализа составила 91,2 %, оценки тяжести — 95 %                                                                                                                                                                                             |
| <i>F. Zheng et al., 2021 [39]</i>   | Ретроспективное исследование. 2 центра в Китае. Исследование обучения нейросетей на основе ResNet50 дифференцировать по КТ ОГК COVID-19 и другие пневмонии                                                       | COVID-19 ( <i>n</i> = 262); ВП ( <i>n</i> = 100); вирусная пневмония ( <i>n</i> = 219); здоровые ( <i>n</i> = 78)     | Точность модели дифференциальной диагностики COVID-19, ВП, вирусной пневмонии и отсутствия изменений в легких составила 94 %                                                                                                                                                                                                         |

Примечание: COVID-19 — *CoRoNa Virus Disease* 2019; ВП — внебольничная пневмония; БП — бактериальная пневмония; КТ — компьютерная томография; ОГК — органы грудной клетки.



исследований, посвященных решению задачи дифференциальной диагностики COVID-19 и БП с помощью рентгенологических методов.

По данным *J.Tian et al.* при сравнении данных КТ ОГК у пациентов с COVID-19 чаще встречались двустороннее поражение легких с превалированием изменений по типу «матового стекла», у пациентов с ВП — плевральный выпот и альвеолярный тип инфильтрации (консолидация) [28].

По результатам исследования *M.J.Sähn et al.* чувствительность КТ ОГК в верификации COVID-19-ассоциированного поражения легких и разграничении его с пневмонией другой этиологии составила 91 %, специфичность — 66,3%. Диагностическая точность в целом оценивалась как средняя и не зависела от квалификации рентгенолога [35].

*J.Rueckel et al.* продемонстрирована достаточно высокая точность КТ ОГК в выявлении COVID-19 по сравнению с поражением легких при пневмонии другой этиологии (83–85 %) и гриппом (79–82 %) [36].

В период пандемии COVID-19 для оценки характера поражения легких начали интенсивно разрабатываться методологии, основанные на использовании искусственного интеллекта и машинного обучения. По результатам ряда исследований продемонстрировано, что при применении технологий машинного обучения рентгенография ОГК имеет высокую точность (85–95 %) для разграничения COVID-19, инфекционного поражения легких другой этиологии [37] и вирусных и БП [38, 39].

В то же время следует отметить, что характерные для COVID-19 КТ-паттерны могут выявляться и при других заболеваниях. В частности, в обзоре

*B.Hochegger et al.* представлены иллюстрации различных «масок» COVID-19 инфекционного (другие вирусные пневмонии; микоплазменная пневмония; пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*; некоторые микозы) и неинфекционного (тромбоэмболия легочной артерии, идиопатические интерстициальные пневмонии) генеза [40].

Наконец, пандемия COVID-19 способствовала активному внедрению в клиническую практику еще одного метода инструментальной диагностики — ультразвукового исследования (УЗИ) легких — который отличают быстрота проведения, доступность, невысокая стоимость, возможность выполнения исследования у постели больного. По данным 2 небольших исследований выявлены определенные различия в УЗИ-паттернах при ВП и поражении легких в случае COVID-19 — в частности, распространенность В-линий, наличие крупных участков консолидации и плеврального выпота [41, 42]. Однако перспективы использования УЗИ легких для дифференциации бактериальной ВП и COVID-19 требуют дополнительного изучения.

Очевидно, что актуальность рассмотрения других потенциальных причин поражения легких будет возрастать при завершении пандемии, когда SARS-CoV-2 станет «обычным» респираторным вирусом, ответственным за спорадические случаи заболевания.

### Лабораторные маркеры

В табл. 3 представлены исследования лабораторных параметров для дифференциальной диагностики COVID-19 и бактериальной ВП. По их итогам

**Таблица 3**  
**Дифференциальная диагностика поражения легких при COVID-19 и бактериальной внебольничной пневмонии: лабораторные маркеры**

**Table 3**  
**Differential diagnosis of pulmonary injury in COVID-19 and bacterial CAP: laboratory markers**

| Источник                           | Характеристика исследования                                                                                                                                            | Популяция пациентов                                                                                                             | Основные результаты и выводы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>J.Tian et al., 2020 [28]</i>    | Ретроспективное исследование. 2 центра в Китае. Период включения: январь–май (2020)                                                                                    | Взрослые госпитализированные: COVID-19 ( <i>n</i> = 120); ВП ( <i>n</i> = 134)                                                  | При COVID-19 по сравнению с ВП был значимо меньше уровень лейкоцитов ( $4,8 \times 10^9 / л$ vs $9,0 \times 10^9 / л$ ), нейтрофилов ( $3,1 \times 10^9 / л$ vs $7,0 \times 10^9 / л$ ), лимфоцитов крови ( $1 \times 10^9 / л$ vs $1,5 \times 10^9 / л$ ), ПКТ ( $0,13$ нг / мл vs $1,1$ нг / мл) и СРБ ( $30$ мг / л vs $90$ мг / л); <i>p</i> < 0,05                                                                                                                                                 |
| <i>Y.Zhou et al., 2020 [29]</i>    | Ретроспективное исследование. 2 центра в Китае. Период включения: февраль–апрель (2020)                                                                                | Взрослые госпитализированные: COVID-19 ( <i>n</i> = 304); ВП ( <i>n</i> = 138)                                                  | При COVID-19 по сравнению с ВП отмечался достоверно более низкий уровень лейкоцитов ( $6,5 \times 10^9 / л$ vs $8,1 \times 10^9 / л$ ), нейтрофилов ( $4,8 \times 10^9 / л$ vs $6,3 \times 10^9 / л$ ) и удельный вес лимфоцитов крови ( $11$ % vs $10$ %); <i>p</i> < 0,05                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>C.Y.Mason et al., 2021 [43]</i> | Ретроспективное исследование. 2 центра в Великобритании. Период включения: COVID-19 – март–май 2020; ВП – январь–май (2019)                                            | Взрослые госпитализированные: COVID-19 ( <i>n</i> = 619); ВП ( <i>n</i> = 106)                                                  | ВП по сравнению с COVID-19 характеризовалась лейкоцитозом ( $12,5 \times 10^9 / л$ vs $6,8 \times 10^9 / л$ ), более высоким СРБ ( $133,5$ мг / л vs $86,0$ мг / л) и более выраженным его снижением через 48–72 ч с момента госпитализации ( $\Delta$ СРБ – $33$ мг / л vs $14$ мг / л); <i>p</i> < 0,0001. Исходный уровень лейкоцитов > $8,2 \times 10^9 / л$ или снижение СРБ на фоне АБТ выявляли бактериальную ВП в 94 % случаев и исключали бактериальную коинфекцию при COVID-19 в 46 % случаев |
| <i>L.Song et al., 2021 [44]</i>    | Ретроспективное исследование. 1 центр в Китае. Период включения: COVID-19 – январь (2020); БП – ноябрь (2018) – декабрь (2019); грипп – ноябрь (2019) – февраль (2020) | Взрослые госпитализированные: COVID-19 ( <i>n</i> = 48); БП ( <i>n</i> = 51); грипп ( <i>n</i> = 48); здоровые ( <i>n</i> = 51) | Уровень лейкоцитов > $9,5 \times 10^9 / л$ и удельный вес эозинофилов < 0,4 % являлись независимыми маркерами дифференциации БП и COVID-19 (AUC – 0,778 и 0,825 соответственно). Независимыми дискриминационными переменными между гриппом и COVID-19 были доля моноцитов > 10 %, отношение нейтрофилы / лимфоциты > 2,72 и отношение лимфоциты / моноциты < 2,74 (AUC – 0,723; 0,895 и 0,783 соответственно)                                                                                           |

Начало. Окончание табл. 3 см. на стр. 675

Окончание табл. 3. Начало см. на стр. 674

|                                       |                                                                                                                                                 |                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>J.Wang et al., 2021 [48]</i>       | Проспективное исследование. 1 центр в Китае. Период включения: COVID-19 – январь–апрель (2020); БП и вирусная пневмония – январь–декабрь (2020) | Взрослые госпитализированные: COVID-19 ( <i>n</i> = 143); БП ( <i>n</i> = 143); вирусная пневмония ( <i>n</i> = 145) | В группе COVID-19 уровень эозинофилов, преальбумина, ЛПВП, калия был ниже, а ЛПНП – выше по сравнению с пневмонией другой этиологии. Модель, включающая указанные показатели, продемонстрировала высокую точность в дифференциации COVID-19 и пневмонии другой этиологии (AUC – 0,902)                                                                                          |
| <i>A.A.Gharamti et al., 2021 [49]</i> | Исследование случай-контроль. 2 центра в Китае и США. Период включения: март–май (2020)                                                         | Взрослые госпитализированные: COVID-19 ( <i>n</i> = 242); БП ( <i>n</i> = 32)                                        | Соотношение ферритин / ПКТ значительно выше при COVID-19 (4 037,5) по сравнению с БП (802); <i>p</i> < 0,001. Отношение ферритин / прокальцитонин $\geq 877$ с чувствительностью 85 % и специфичностью 56 % выявляло инфекцию COVID-19 и демонстрировало высокие шансы выявления COVID-19 (отношение шансов – 11,27; 95%-ный доверительный интервал – 4–31,2; <i>p</i> < 0,001) |
| <i>M.Kuluöztürk et al., 2021 [52]</i> | Проспективное исследование. 2 центра в Турции. Период включения: октябрь–декабрь (2020)                                                         | Взрослые госпитализированные: COVID-19 ( <i>n</i> = 98); БП ( <i>n</i> = 44)                                         | Уровень копептина сыворотки был существенно выше при COVID-19 по сравнению с БП (10,2 нг / мл vs 7,1 нг / мл; <i>p</i> < 0,001). Пороговое значение $\geq 6,83$ нг / мл предсказывало COVID-19 с чувствительностью 78 % и специфичностью 73 % (AUC – 0,764)                                                                                                                     |
| <i>F.Brandes et al., 2021 [55]</i>    | Проспективное исследование. 2 центра в Германии                                                                                                 | Взрослые госпитализированные: COVID-19 ( <i>n</i> = 22); БП ( <i>n</i> = 31)                                         | Уровень програнулина сыворотки был существенно выше при COVID-19 по сравнению с БП (67,6 нг / мл vs 38,0 нг / мл; <i>p</i> < 0,001). Програнулин продемонстрировал высокую точность в дифференциации бактериальной ВП и COVID-19 (чувствительность – 91 %, специфичность – 94 %, AUC – 0,91), превосходящую таковую для ПКТ, СРБ и IL-6                                         |

Примечание: COVID-19 – *CO*rona*V*irus *D*isease 2019; БП – внебольничная пневмония; БП – бактериальная пневмония; ПКТ – прокальцитонин; СРБ – С-реактивный белок; АБТ – антибактериальная терапия; AUC (Area Under Curve) – площадь под ROC-кривой; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

COVID-19 характеризовался эозинопенией и снижением количества лейкоцитов крови, вплоть до лейкопении. При БП, напротив, отмечались лейкоцитоз и нейтрофилез [28, 29, 43, 44].

В большинстве работ, в которых изучались уровни СРБ и ПКТ в качестве диагностических маркеров, выявлены их более высокие средние значения при БП [29, 43]. Однако повышение СРБ и ПКТ также ассоциируется с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом COVID-19, поэтому, как и при других вирусных инфекциях, протекающих с поражением легких, необходимо определить пороговые значения этих показателей, обеспечивающие оптимальную чувствительность и специфичность в разграничении COVID-19 и бактериальной ВП [45–47].

В исследовании *C.Y.Mason et al.* показано, что в качестве маркера бактериальной инфекции можно использовать значимое снижение СРБ на фоне антибактериальной терапии (АБТ) [43].

В модель разграничения между COVID-19 и пневмониями другой этиологии, включая БП, в исследовании *J.Wang et al.* вошли такие показатели, как снижение уровня эозинофилов, общего белка, преальбумина, калия, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Продemonстрирована высокая диагностическая точность этой модели (площадь под ROC-кривой = 0,902) [48].

Ценным для дифференциации COVID-19 и бактериальной коинфекции может оказаться определение отношения ферритина / ПКТ. В одном из опубликованных исследований медиана этого отношения была значительно выше у пациентов с COVID-19 (4 037,5) по сравнению с больными БП (802), а при отношении  $\geq 877$  продемонстрирована 85%-ная чувствительность и 56%-ная специфичность в диагностике COVID-19 [49].

Велики потенциальные перспективы для дифференциальной диагностики COVID-19 и ВП бактериальной этиологии у относительно новых маркеров: копептина, програнулина и МхА1.

Копептин – пептид, продуцируемый одновременно с гормоном вазопрессинном из белка-предшественника препроадренокортикогена. Он используется в диагностике несахарного диабета как более стабильный метаболит по сравнению с плазменным вазопрессинном [50], а также изучается как маркер сепсиса и септического шока [51]. Его уровень  $\geq 6,83$  нг / мл позволяет также дифференцировать COVID-19 от БП с чувствительностью 78 % и специфичностью 73 % [52].

Програнулин – один из модуляторов воспаления и регенерации повреждения тканей. Повышение его уровня наблюдается при опухолях и сепсисе, а снижение – при нейродегенеративных заболеваниях [53, 54]. В исследовании *F.Brandes et al.* уровень програнулина в группе больных COVID-19 был существенно выше, что позволило провести дифференциальную диагностику с БП с чувствительностью 91 % и специфичностью 94 %; диагностическая точность програнулина превосходила таковую для СРБ, ПКТ и IL-6 [55].

МхА1 представляет собой индуцируемый интерфероном белок с широкой противовирусной активностью; он используется в качестве биомаркера из-за быстрой индукции при острых вирусных инфекциях и низкого уровня у здоровых лиц и при инфицировании бактериальными возбудителями [56].

Для более точной диагностики разработан комбинированный экспресс-тест (FebriDx), сочетающий измерение повышения МхА1 и СРБ [57]. Проведено несколько исследований по выявлению и маршрутизации пациентов с COVID-19 (включая дифференциальную диагностику с БП), которые подтверждают его высокую диагностическую точность [58–61]. Так, в проспективном когортном исследовании *H.Houston*

et al. изучена ценность FebriDx для сортировки и изоляции пациентов с подозрением на COVID-19. Алгоритм сортировки характеризовался 93%-ной чувствительностью и 86,4%-ной специфичностью по сравнению с клинической оценкой (чувствительность — 96 %, специфичность — 61,5 %) и позволил многим пациентам ( $n = 826$ ) избежать изоляции [58]. В проспективных исследованиях, выполненных в Великобритании и Италии, у взрослых госпитализированных пациентов чувствительность FebriDx в диагностике COVID-19 превосходила 90 %, специфичность варьировалась от 86 до 95 % [60, 61].

Для дифференциации бактериальной и вирусной инфекции разработан еще один комбинированный экспресс-тест, где на основании уровней родственного фактору некроза опухоли апоптоз-индуцирующего лиганда (TRAIL), интерферона- $\gamma$  индуцибельного белка (IP-10) и СРБ рассчитывается индекс, по которому определяется характер возбудителя [62, 63]. Однако применение этого теста требует специального оборудования и возможно только в стационарных условиях.

## Заключение

Несмотря на обширное изучение, вопрос дифференциации бактериальной ВП и вирусного поражения легких, в т. ч. связанного с инфекцией COVID-19, без проведения микробиологических исследований является сложной задачей, требующей совокупной оценки клинических, лабораторных данных и применения современных визуализирующих методов, точность которых будет возрастать при внедрении технологий машинного обучения. Особый интерес для принятия решений при маршрутизации пациентов на амбулаторном этапе и на уровне приемного отделения стационара, видимо, будут представлять экспресс-тесты, отличающиеся простотой выполнения и высокой диагностической точностью.

## Литература / References

- WHO. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard with vaccination data. Available at: <https://covid19.who.int/> [Accessed: June 06, 2022].
- Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А. и др. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 295–355. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355. / Avdeev S.N., Dehnic A.V., Zaytsev A.A. et al. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (3): 295–355. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355 (in Russian).
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (18.08.2022). Доступно на: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V16.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf) [Дата обращения: 20.09.22]. / Ministry of Health of the Russian Federation. [Interim guidelines: prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 16 (August 18, 2022)]. Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V16.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf) (in Russian).
- Nascimento-Carvalho C.M. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2020; 96 (Suppl. 1): 29–38. DOI: 10.1016/j.jped.2019.08.003.
- Thomas J., Pociute A., Kevalas R. et al. Blood biomarkers differentiating viral versus bacterial pneumonia aetiology: a literature review. *Ital. J. Pediatr.* 2020; 46 (1): 4. DOI: 10.1186/s13052-020-0770-3.
- Bhuiyan M.U., Blyth C.C., West R. et al. Combination of clinical symptoms and blood biomarkers can improve discrimination between bacterial or viral community-acquired pneumonia in children. *BMC Pulm. Med.* 2019; 19 (1): 71. DOI: 10.1186/s12890-019-0835-5.
- Elemraïd M.A., Rushton S.P., Thomas M.F. et al. Utility of inflammatory markers in predicting the aetiology of pneumonia in children. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2014; 79 (4): 458–462. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.04.006.
- Naydenova E., Tsanas A., Howie S. et al. The power of data mining in diagnosis of childhood pneumonia. *J. R. Soc. Interface.* 2016; 13 (120): 20160266. DOI: 10.1098/rsif.2016.0266.
- Engelmann I., Dubos F., Lobert P.E. et al. Diagnosis of viral infections using myxovirus resistance protein A (MxA). *Pediatrics*. 2015; 135 (4): e985–993. DOI: 10.1542/peds.2014.1946.
- Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Дехнич Н.Н. Клиническое значение определения С-реактивного белка в диагностике внебольничной пневмонии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016; 25 (2): 32–42. Доступно на: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2016-2/klinicheskoe-znachenie-opredeleniya-s-reaktivnogo-belka-v-diagnostike-vnebolnichnoj-pnevmonii/> / Bobylev A.A., Rachina S.A., Avdeev S.N., Dehnic N.N. [Clinical significance of the determination of C-reactive protein in the diagnosis of community-acquired pneumonia]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2016; 25 (2): 32–42. Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2016-2/klinicheskoe-znachenie-opredeleniya-s-reaktivnogo-belka-v-diagnostike-vnebolnichnoj-pnevmonii/> (in Russian).
- El Solh A., Pineda L., Bouquin P., Mankowski C. Determinants of short and long term functional recovery after hospitalization for community-acquired pneumonia in the elderly: role of inflammatory markers. *BMC Geriatr.* 2006; 6: 12. DOI: 10.1186/1471-2318-6-12.
- Lehtomäki K., Leinonen M., Takala A. et al. Etiological diagnosis of pneumonia in military conscripts by combined use of bacterial culture and serological methods. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1988; 7 (3): 348–354. DOI: 10.1007/BF01962335.
- Menéndez R., Sahuquillo-Arce J.M., Reyes S. et al. Cytokine activation patterns and biomarkers are influenced by microorganisms in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2012; 141 (6): 1537–1545. DOI: 10.1378/chest.11-1446.
- Hohenthal U., Hurme S., Helenius H. et al. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15 (11): 1026–1032. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02856.x.
- Christ-Crain M., Jaccard-Stolz D., Bingisser R. et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004; 363 (9409): 600–607. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15591-8.
- Kamat I.S., Ramachandran V., Eswaran H. et al. Procalcitonin to distinguish viral from bacterial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 70 (3): 538–542. DOI: 10.1093/cid/ciz545.
- Johansson N., Kalin M., Backman-Johansson C. et al. Procalcitonin levels in community-acquired pneumonia — correlation with aetiology and severity. *Scand. J. Infect. Dis.* 2014; 46 (11): 787–791. DOI: 10.3109/00365548.2014.945955.
- Al-Gwaiz L.A., Babay H.H. The diagnostic value of absolute neutrophil count, band count and morphologic changes of neutrophils in predicting bacterial infections. *Med. Princ. Pract.* 2007; 16 (5): 344–347. DOI: 10.1159/000104806.
- Ishimine N., Honda T., Yoshizawa A. et al. Combination of white blood cell count and left shift level real-time reflects a course of bacterial infection. *J. Clin. Lab. Anal.* 2013; 27 (5): 407–411. DOI: 10.1002/jcla.21619.
- Honda T., Uehara T., Matsumoto G. et al. Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection. *Clin. Chim. Acta*. 2016; 457: 46–53. DOI: 10.1016/j.cca.2016.03.017.
- Reittner P., Ward S., Heyneman L. et al. Pneumonia: high-resolution CT findings in 114 patients. *Eur. Radiol.* 2003; 13 (3): 515–521. DOI: 10.1007/s00330-002-1490-3.



22. Ono A., Okada F., Takata S. et al. A comparative study of thin-section CT findings between seasonal influenza virus pneumonia and *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Br. J. Radiol.* 2014; 87 (1039): 20140051. DOI: 10.1259/bjr.20140051.
23. 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.
24. Alimohamadi Y., Sepandi M., Taghdir M., Hosamirudsari H. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J. Prev. Med. Hyg.* 2020; 61 (3): E304–312. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.3.1530.
25. Islam M.A., Kundu S., Alam S.S. et al. Prevalence and characteristics of fever in adult and paediatric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis of 17515 patients. *PLoS One.* 2021; 16 (4): e0249788. DOI: 10.1371/journal.pone.0249788.
26. Al Maqbali M., Al Badi K., Al Sinani M. et al. Clinical features of COVID-19 patients in the first year of pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Biol. Res. Nurs.* 2022; 24 (2): 172–185. DOI: 10.1177/10998004211055866.
27. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A. et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020; 369: m1985. DOI: 10.1136/bmj.m1985.
28. Tian J., Xu Q., Liu S. et al. Comparison of clinical characteristics between coronavirus disease 2019 pneumonia and community-acquired pneumonia. *Curr. Med. Res. Opin.* 2020; 36 (11): 1747–1752. DOI: 10.1080/03007795.2020.1830050.
29. Zhou Y., Guo S., He Y. et al. COVID-19 Is distinct from SARS-CoV-2-negative community-acquired pneumonia. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020; 10: 322. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00322.
30. Serrano Fernández L., Ruiz Iturriaga L.A., España Yandiola P.P. et al. Bacteraemic pneumococcal pneumonia and SARS-CoV-2 pneumonia: differences and similarities. *Int. J. Infect. Dis.* 2022; 115: 39–47. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.11.023.
31. Miyashita N., Nakamori Y., Ogata M. et al. Clinical differences between community-acquired mycoplasma pneumoniae pneumonia and COVID-19 pneumonia. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (4): 964. DOI: 10.3390/jcm11040964.
32. Horváth V.J., Hajdú N., Vági O. et al. Comparison of clinical characteristics of patients with pandemic SARS-CoV-2-related and community-acquired pneumonias in Hungary – a pilot historical case-control study. *Geroscience.* 2021; 43 (1): 53–64. DOI: 10.1007/s11357-020-00294-x.
33. Qian G., Lin Y., Chen X. et al. Early clinical and CT features of COVID-19 and community-acquired pneumonia from a fever observation ward in Ningbo, China. *Singapore Med. J.* 2022; 63 (4): 219–224. DOI: 10.11622/smedj.2021004.
34. Struyf T., Deeks J.J., Dinnes J. et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022; 5 (5): CD013665. DOI: 10.1002/14651858.CD013665.pub3.
35. Sähn M.J., Yüksel C., Keil S. et al. Accuracy of chest CT for differentiating COVID-19 from COVID-19 mimics. *Rofo.* 2021; 193 (9): 1081–1091. DOI: 10.1055/a-1388-7950.
36. Rueckel J., Fink N., Kaestle S. et al. COVID-19 Pandemic and upcoming influenza season-does an expert's computed tomography assessment differentially identify COVID-19, influenza and pneumonias of other origin? *J. Clin. Med.* 2020; 10 (1): 84. DOI: 10.3390/jcm10010084.
37. Jain G., Mittal D., Thakur D., Mittal M.K. A deep learning approach to detect COVID-19 coronavirus with X-ray images. *Biocybern. Biomed. Eng.* 2020; 40 (4): 1391–1405. DOI: 10.1016/j.bbe.2020.08.008.
38. Kang M., Hong K.S., Chikontwe P. et al. Quantitative assessment of chest CT patterns in COVID-19 and bacterial pneumonia patients: a deep learning perspective. *J. Korean Med. Sci.* 2021; 36 (5): e46. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e46.
39. Zheng F., Li L., Zhang X. et al. Accurately discriminating COVID-19 from viral and bacterial pneumonia according to CT images via deep learning. *Interdiscip. Sci.* 2021; 13 (2): 273–285. DOI: 10.1007/s12539-021-00420-z.
40. Hochegger B., Zanon M., Altmayer S. et al. COVID-19 mimics on chest CT: a pictorial review and radiologic guide. *Br. J. Radiol.* 2021; 94 (1118): 20200703. DOI: 10.1259/bjr.20200703.
41. Tan G., Lian X., Zhu Z. et al. Use of lung ultrasound to differentiate coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia from community-acquired pneumonia. *Ultrasound Med. Biol.* 2020; 46 (10): 2651–2658. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.05.006.
42. Tung-Chen Y., Giraldo Hernández A., Mora Vargas A. et al. [Impact of lung ultrasound during the SARS-CoV-2 pandemic: distinction between viral and bacterial pneumonia]. *Reumatol. Clin.* 2022; 18 (9): 546–550. DOI: 10.1016/j.reuma.2021.09.007 (in Spanish).
43. Mason C.Y., Kanitkar T., Richardson C.J. et al. Exclusion of bacterial co-infection in COVID-19 using baseline inflammatory markers and their response to antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2021; 76 (5): 1323–1331. DOI: 10.1093/jac/dkaa563.
44. Song L., Liang E.Y., Wang H.M. et al. Differential diagnosis and prospective grading of COVID-19 at the early stage with simple hematological and biochemical variables. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2021; 99 (2): 115169. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115169.
45. Tong-Minh K., van der Does Y., Engelen S. et al. High procalcitonin levels associated with increased intensive care unit admission and mortality in patients with a COVID-19 infection in the emergency department. *BMC Infect. Dis.* 2022; 22 (1): 165. DOI: 10.1186/s12879-022-07144-5.
46. Dolci A., Robbiano C., Aloisio E. et al. Searching for a role of procalcitonin determination in COVID-19: a study on a selected cohort of hospitalized patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 59 (2): 433–440. DOI: 10.1515/cclm-2020-1361.
47. Liu F., Li L., Xu M. et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J. Clin. Virol.* 2020; 127: 104370. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104370.
48. Wang J., Zheng Y., Chen Y. et al. Laboratory indicators in COVID-19 and other pneumonias: analysis for differential diagnosis and comparison of dynamic changes during 400-day follow-up. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2021; 19: 2497–2507. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.04.063.
49. Gharantia A.A., Mei F., Jankousky K.C. et al. Diagnostic utility of a ferritin-to-procalcitonin ratio to differentiate patients with COVID-19 from those with bacterial pneumonia: a multicenter study. *Open Forum Infect. Dis.* 2021; 8 (6): ofab124. DOI: 10.1093/ofid/ofab124.
50. Christ-Crain M. Vasopressin and copeptin in health and disease. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2019; 20 (3): 283–294. DOI: 10.1007/s11154-019-09509-9.
51. Gomes D.A., de Almeida Beltrão R.L., de Oliveira Junior F.M. et al. Vasopressin and copeptin release during sepsis and septic shock. *Peptides.* 2021; 136: 170437. DOI: 10.1016/j.peptides.2020.170437.
52. Kuluöztürk M., İn E., Telo S. et al. Efficacy of copeptin in distinguishing COVID-19 pneumonia from community-acquired pneumonia. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (5): 3113–3121. DOI: 10.1002/jmv.26870.
53. Bateman A., Cheung S.T., Bennett H.P.J. A brief overview of progranulin in health and disease. *Methods Mol. Biol.* 2018; 1806: 3–15. DOI: 10.1007/978-1-4939-8559-3\_1.
54. Tian G., Jin X., Wang Q. et al. Recent advances in the study of progranulin and its role in sepsis. *Int. Immunopharmacol.* 2020; 79: 106090. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106090.
55. Brandes F., Borrmann M., Buschmann D. et al. Progranulin signaling in sepsis, community-acquired bacterial pneumonia and COVID-19: a comparative, observational study. *Intensive Care Med. Exp.* 2021; 9 (1): 43. DOI: 10.1186/s40635-021-00406-7.
56. Piri R., Yahya M., Ivaska L. et al. Myxovirus resistance protein A as a marker of viral cause of illness in children hospitalized with an acute infection. *Microbiol. Spectr.* 2022; 10 (1): e0203121. DOI: 10.1128/spectrum.02031-21.
57. Shapiro N.I., Self W.H., Rosen J. et al. A prospective, multi-centre US clinical trial to determine accuracy of FebriDx point-of-care testing for acute upper respiratory infections with and without a confirmed fever. *Ann. Med.* 2018; 50 (5): 420–429. DOI: 10.1080/07853890.2018.1474002.
58. Houston H., Deas G., Naik S. et al. Utility of the FebriDx point-of-care assay in supporting a triage algorithm for medical admissions with possible COVID-19: an observational cohort study. *BMJ Open.* 2021; 11 (8): e049179. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-049179.
59. Karim N., Ashraf M.Z., Naem M. et al. Utility of the FebriDx point-of-care test for rapid triage and identification of possible coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int. J. Clin. Pract.* 2021; 75 (3): e13702. DOI: 10.1111/ijcp.13702.



60. Clark T.W., Brendish N.J., Poole S. et al. Diagnostic accuracy of the FebriDx host response point-of-care test in patients hospitalised with suspected COVID-19. *J. Infect.* 2020; 81 (4): 607–613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.051.
61. Lagi F., Trevisan S., Piccica M. et al. Use of the FebriDx point-of-care test for the exclusion of SARS-CoV-2 diagnosis in a population with acute respiratory infection during the second (COVID-19) wave in Italy. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 108: 231–236. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.04.065.
62. Carlton H.C., Savović J., Dawson S. et al. Novel point-of-care bio-marker combination tests to differentiate acute bacterial from viral respiratory tract infections to guide antibiotic prescribing: a systematic review. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (8): 1096–1108. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.05.018.
63. Eden E., Srugo I., Gottlieb T. et al. Diagnostic accuracy of a TRAIL, IP-10 and CRP combination for discriminating bacterial and viral etiologies at the Emergency Department. *J. Infect.* 2016; 73 (2): 177–180. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.05.002.

Поступила: 25.08.22

Принята к печати: 04.10.22

Received: August 25, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

### Информация об авторах / Authors Information

**Стрелкова Дарья Александровна** — ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: dashastrelkova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2124-0623>)

**Daria A. Strelkova**, Assistant, Department of Hospital Therapy No.2, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 609-14-00; e-mail: dashastrelkova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2124-0623>)

**Иргискин Артем Андреевич** — студент 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: irgiskinartem@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9004-7114>)

**Artem A. Irgiskin**, Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 609-14-00; e-mail: irgiskinartem@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9004-7114>)

(495) 609-14-00; e-mail: irgiskinartem@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9004-7114>)

**Рачина Светлана Александровна** — д. м. н., профессор Российской академии наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), руководитель отдела фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии Межрегиональной ассоциации общественных объединений «Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии»; тел.: (495) 434-53-00; e-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru (SPIN: 1075-7329; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3329-7846>)

**Svetlana A. Rachina**, Doctor of Medicine, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Therapy No.2, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Head of the Department of Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; tel.: (495) 434-53-00; e-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru (SPIN: 1075-7329; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3329-7846>)

### Участие авторов

**Стрелкова Д.А.** — подбор исследований для обзора, написание и редактирование текста статьи

**Иргискин А.А.** — подбор исследований для обзора, написание текста статьи

**Рачина С.А.** — концепция обзора, окончательное редактирование текста

Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

### Authors Contribution

**Strelkova D.A.** — selection of studies for the article, writing and editing the text

**Irgiskin A.A.** — selection of studies for the article, writing the text

**Rachina S.A.** — development of the concept of the article, final editing of the text

All authors read and approved the final version of the article before publication.

# Значение N-ацетилцистеина в клинической практике

И.В.Лещенко<sup>1-3</sup> ✉, Н.А.Эсаулова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

<sup>2</sup> Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, 22-го Партсъезда, 50

<sup>3</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

## Резюме

N-ацетилцистеин (НАС) – муколитическое, антиоксидантное средство – лекарственный препарат с уникальным разнообразием свойств. Клиническое применение НАС охватывает более чем 35-летний период, при этом особое внимание уделяется многогранному действию и широкому спектру показаний для назначения. В литературных источниках содержится информация об эффективности НАС при профилактике нефропатии, индуцированной рентгеноконтрастными веществами, а также о значении НАС в респираторной, коронарной патологии и т. д. **Целью** обзора явился анализ эффективности и безопасности применения НАС в респираторной клинической практике. **Заключение.** НАС представляет собой лекарственный препарат с уникальным разнообразием свойств и терапевтических возможностей. В пульмонологической практике доказана эффективность и безопасность препарата в реалиях клинического применения.

**Ключевые слова:** N-ацетилцистеин, муколитические препараты, антиоксиданты.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Статья опубликована при поддержке компании «Замбон». Финансирование исследования осуществлялось компанией «Замбон» без предоставления препарата. Представители компании не принимали участия в подготовке статьи, не несут ответственности за содержание статьи и любые возможные договоренности, относящиеся к данной статье, либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение представителей компании может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

**Этическая экспертиза.** Исследование одобрено на заседании локального этического комитета Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

© Лещенко И.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Лещенко И.В., Эсаулова Н.А. Значение N-ацетилцистеина в клинической практике. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 679–688. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-679-688

# Significance of N-acetylcysteine in clinical practice

Igor V. Leshchenko<sup>1-3</sup> ✉, Natalya A. Esaulova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural Federal State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

<sup>2</sup> Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia

<sup>3</sup> Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

## Abstract

N-acetylcysteine (NAC) is a mucolytic and antioxidant with a variety of properties. The clinical use of NAC spans more than 35 years, during which the emphasis has been on a multifaceted action and broad spectrum of therapeutic indications. Information is available on the efficacy of NAC in the prevention of contrast-induced nephropathy, studies on the role of NAC in the treatment of pulmonary and coronary disease, etc. **The purpose** of this review is to analyze the efficacy and safety of NAC in respiratory clinical practice. **Conclusion.** NAC is a drug with a unique variety of properties and treatment options. The drug has proven its efficacy and safety in real pulmonology practice.

**Key words:** N-acetylcysteine, mucolytics, antioxidants.

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

**Funding.** The article was published with support from the Zambon Group. The Zambon Group provided funding for the scientific research, but not the drug products. The representatives of the sponsor did not participate in the writing of this article and are not responsible for the content of the article or any financial or other agreements with third parties in connection with this article. The opinions of the sponsor's representatives may differ from those of the authors of the article and the editorial board.

**Ethical expertise.** The study was approved at the meeting of the local Ethics Committee of the Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia.

© Leshchenko I.V. et al., 2023

For citation: Leshchenko I.V., Esaulova N.A. Significance of N-acetylcysteine in clinical practice. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 679–688 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-679-688

N-ацетилцистеин (НАС) известен в клинической практике с 1970-х гг. Изначально препарат использовался в качестве муколитического средства при лечении респираторной патологии [1–3]. Механизм муколитического действия НАС способствует уменьшению вязкости и облегчению отхождения мокроты при кашле. В результате повышается эффективность мукоцилиарного клиренса и снижаются адгезивные свойства мокроты, что, в свою очередь, способствует уменьшению воспаления в слизистой оболочке бронхов. Эффективность НАС не зависит от характера мокроты, препарат сохраняет свою эффективность как при слизистой, так и при гнойной мокроте, что особенно важно для пациентов с обострением хронического респираторного заболевания [1–4]. Отдельное внимание уделяется антиоксидантной и антимикробной активности НАС. Антиоксидантная активность связана с тем, что препарат является производным аминокислоты цистеина и его тиольные группы напрямую взаимодействуют с эозинофильными группами свободных радикалов [4]. Отмечено также, что НАС является предшественником глутатиона и обладает и непрямыми антиоксидантными свойствами. Данные свойства лекарственного препарата расширяют показания для его назначения. НАС обладает антимикробным действием, при этом уменьшается бактериальная адгезия к эпителиальным клеткам слизистой оболочки бронхов, разрушаются биопленки и предотвращается их образование [5–12].

### N-ацетилцистеин и спектр его показаний

Многочисленные исследования значительно расширили спектр показаний к его использованию, причем не только в пульмонологии. В литературе имеется информация об эффективности НАС в профилактике нефропатии, индуцированной рентгеноконтрастными веществами. У части пациентов с уже имеющейся ренальной патологией после введения рентгеноконтрастного вещества возможно развитие нефропатии, тяжесть которой варьируется от бессимптомного повышения уровня сывороточного креатинина до жизнеугрожающего состояния, при котором требуется гемодиализ. Также обнаружено небольшое число исследований, посвященных месту НАС в лечении коронарной патологии. Значимой проблемой в кардиологии является развитие толерантности к нитратам. Основным механизмом этого явления служит нарастающий дефицит сульфгидрильных групп, развивающийся в результате биотрансформации нитратов в вазоактивные S-нитротиолы и оксид азота [6–12]. Благодаря способности НАС как донатора сульфгидрильных групп предотвращать развитие либо снижать толерантность к нитратам увеличивается эффективность нитроглицерина. Реально существующей проблемой на сегодняшний день представляются токсические эффекты некоторых лекарственных препаратов при нарушении дозирования или схемы приема назначенного лечения. Передозировка парацетамола (ацетаминофен) вызывает множество токсических эффектов. При пероральном приеме ацетаминофен

быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация его в плазме достигается менее чем через 1 ч. Токсичность ацетаминофена обусловлена его метаболитом N-ацетил-p-бензохинониминном (NAPQI), который составляет 5 % всех метаболитов. При приеме парацетамола в обычных терапевтических дозах этот метаболит быстро необратимо связывается с сульфгидрильной группой глутатиона и выводится почками [8–12]. НАС является специфическим антидотом ацетаминофена, повышая концентрацию глутатиона плазмы, непосредственно связываясь с NAPQI и усиливая конъюгацию ацетаминофена с сульфатом [9–12]. Исследования, посвященные эффективности НАС в комплексной терапии вирусных гепатитов, немногочисленны, а уровень их доказательности не высок.

Целью обзора явился анализ эффективности и безопасности применения НАС в реальной респираторной клинической практике на основании литературных данных.

### N-ацетилцистеин в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких

НАС широко применяется в респираторной медицине в составе комплексной терапии [10, 13, 14]. Так, например, его применение в терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) связано не только с муколитическим, но с антиоксидантным и антимикробным эффектами. По данным мета-анализа (2023) 24 рандомизированных клинических исследований с участием пациентов ( $n = 2\,192$ ) с обострениями ХОБЛ показан высокий профиль эффективности и безопасности при назначении НАС в качестве дополнительной терапии обострения ХОБЛ (рис. 1–3) [13–15]. Продемонстрировано, что при назначении муколитических препаратов повышается эффективность терапии обострения ХОБЛ ( $n = 383$ ; относительный риск (ОР) — 1,37; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,08–1,73) и достоверно уменьшаются респираторные симптомы. На фоне приема НАС в составе комплексной терапии обострения ХОБЛ отмечены быстрый регресс кашля и улучшение отхождения мокроты по сравнению с пациентами, получающими при обострении терапию без НАС. Показано, что при приеме муколитических препаратов достоверно снижается риск развития обострения ХОБЛ и улучшается качество жизни пациентов в долгосрочной перспективе [13–15].

По результатам еще одного исследования применения НАС у пациентов с ХОБЛ продемонстрирована эффективность данной терапии в период после обострения заболевания. Проведено одноцентровое рандомизированное двойное слепое исследование IV фазы, участники которого были распределены на следующие 3 группы лечения:

- плацебо;
- 600 мг НАС + 80 мг прополиса;
- 1 200 мг НАС + 160 мг прополиса.

После обострения ХОБЛ пациентам с фенотипом частых обострений ( $n = 46$ ) назначена 3-месячная

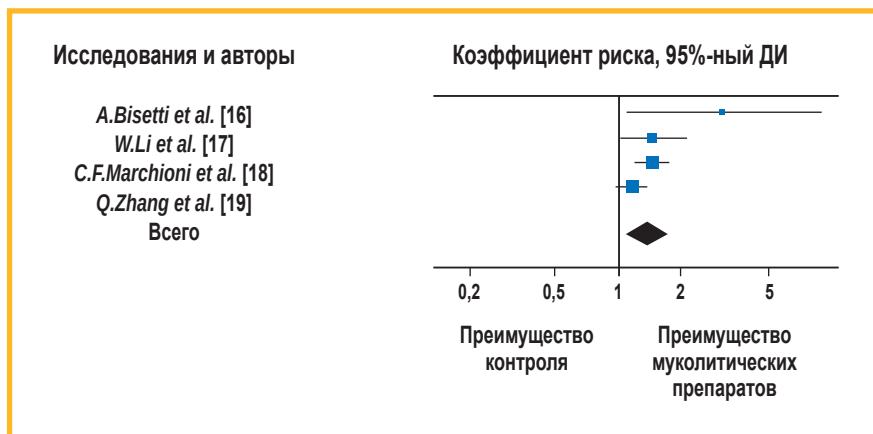


Рис. 1. Оценка эффективности муколитической терапии по данным метаанализа [14]  
Примечание: ДИ – доверительный интервал.

Figure 1. Evaluation of efficacy mucolytic therapy in a meta-analysis [14]

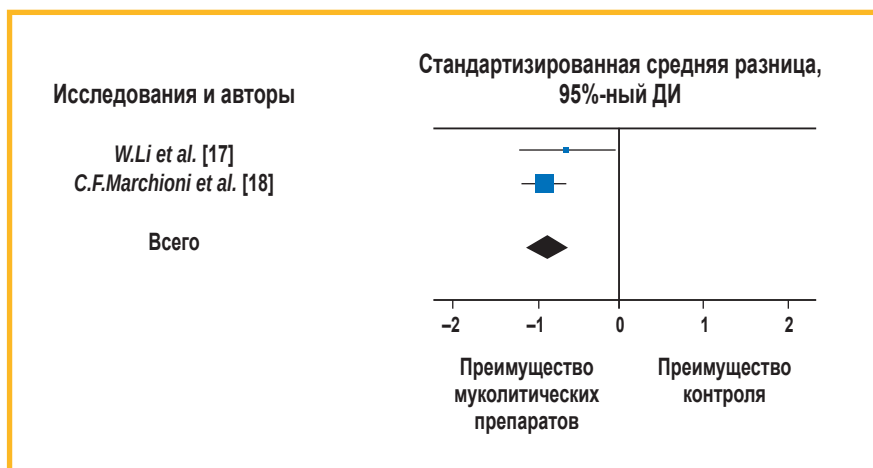


Рис. 2. Оценка динамики клинических симптомов на фоне приема муколитической терапии по данным метаанализа [14]  
Примечание: ДИ – доверительный интервал.

Figure 2. Changes in clinical symptoms associated with mucolytic therapy in a meta-analysis [14]

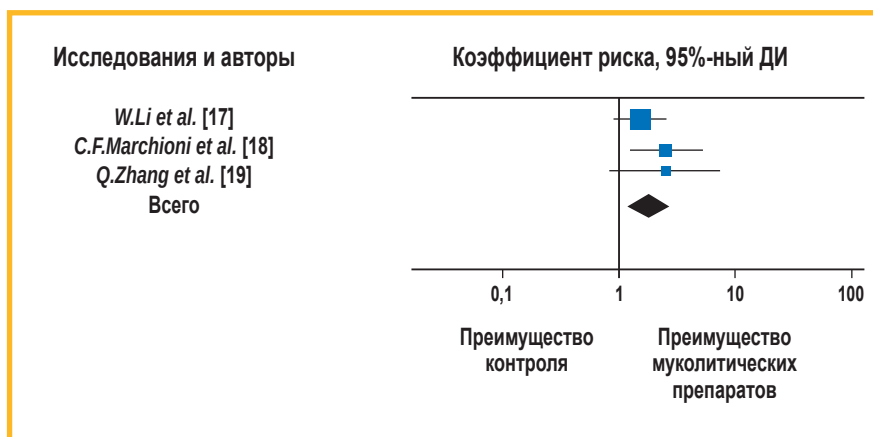


Рис. 3. Оценка динамики на фоне приема муколитической терапии по данным метаанализа [14]  
Примечание: ДИ – доверительный интервал.

Figure 3. Changes associated with mucolytic therapy according in a meta-analysis [14]

терапия исследуемым препаратом 1 раз в день с последующим наблюдением в течение 12 мес. Отмечено статистически значимое снижение частоты последующих обострений ХОБЛ в группе пациентов, получавших 1 200 мг NAC + 160 мг прополиса. По частоте последующего обострения ХОБЛ между группами сравнения установлены следующие различия:

- среди получавших плацебо обострения ХОБЛ отмечены у 52,6 % пациентов;
- среди получавших 600 мг NAC + 80 мг прополиса – у 15,4 %;
- среди получавших 1 200 мг NAC + 160 мг прополиса – у 7,1 % (точный критерий Фишера;  $p = 0,013$ ).

ОР возникновения последующего обострения ХОБЛ составил 0,29 при терапии 600 мг NAC + 80 мг прополиса и 0,13 – при терапии 1 200 мг NAC + 160 мг прополиса – по сравнению с плацебо [20].

По результатам одного из самых крупных исследований применения NAC при ХОБЛ PANTHEON (2019) показана его высокая эффективность в отношении уменьшения числа обострений в зависимости от статуса курения и приема сопутствующей терапии. По сравнению с плацебо ( $n = 482$ ) у пациентов группы терапии NAC ( $n = 482$ ) продемонстрировано снижение на 20 % частоты обострений ХОБЛ, потребовавших использования ресурсов здравоохранения ( $p = 0,0027$ ), причем более выраженный эффект наблюдался в группе курящих или ранее курящих пациентов



(23 %;  $p < 0,01$ ). В группе пациентов, получавших НАС в сочетании с ингаляционными бронхолитическими препаратами длительного действия (ДДБД), но не получавших терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС), частота обострений ХОБЛ была на 60 % ниже по сравнению с таковой у лиц группы плацебо и получавших ДДБД и иГКС ( $p < 0,0001$ ). Таким образом, по данным исследования PANTHEON доказано, что при терапии НАС снижается частота обострений ХОБЛ у пациентов с длительным стажем курения без использования иГКС. В связи с этим терапия НАС может быть альтернативной схемой лечения у пациентов с ХОБЛ, при которой не требуется назначения иГКС [21].

Влияние НАС на эндобронхиальную колонизацию бактерий показано по данным нескольких исследований. *G.C. Riise et al.* представлено наблюдение за пациентами с хроническим бронхитом и ХОБЛ на фоне приема НАС в суточной дозе 400–600 мг. Число пациентов, у которых выявлена высокая степень колонизации бронхиального дерева, было достоверно выше у лиц, не принимавших НАС ( $p < 0,01$ ). По результатам регрессионного анализа установлено положительное влияние НАС на интенсивность бактериальной колонизации бронхиального дерева, более выраженное у пациентов с бронхиальной обструкцией ( $p < 0,01$ ) [22].

Известно, что основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания. Около 50–80 % пациентов с ХОБЛ умирают от респираторных причин, либо во время обострений ХОБЛ, либо от опухолей легких (0,5–27 %), либо от других респираторных проблем. Именно поэтому немаловажным является контроль над функцией дыхания и качеством жизни у таких пациентов [23]. По данным исследования BRONCUS показано, что пациенты, получавшие НАС и плацебо в течение 3 лет, не различались по среднегодовой скорости снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>). В то же время у получавших НАС значительно снизились показатели функциональной остаточной емкости легких — на 374 мл по сравнению с таковой у пациентов группы плацебо, где этот показатель увеличился на 8 мл ( $p = 0,008$ ). Кроме того, у больных с тяжелым течением ХОБЛ отмечено увеличение жизненной емкости легких на 36 мл в год. Достоверно подтверждено влияние приема препарата на динамику функциональной остаточной емкости ( $p = 0,003$ ). Это позволило сделать вывод, что при приеме НАС у пациентов с ХОБЛ уменьшается гиперинфляция легких [24].

По данным исследования BRONCHUS в числе других параметров изучалось качество жизни пациентов с ХОБЛ, которое оценивалось с помощью вопросника госпиталя Святого Георгия по оценке качества жизни больных респираторными заболеваниями (*St. Georges Respiratory questionnaire* — SGRQ) и опросника качества жизни (*European Quality of Life Questionnaire* — EuroQOL-5D). При этом у пациентов, получавших НАС, выявлено достоверное уменьшение выраженности симптомов ХОБЛ (на 0,62 балла в год vs

0,14 балла в год — в группе плацебо), хотя эти различия не достигли статистической достоверности [25]. С учетом описанного важно понимание точки приложения и оценки эффективности терапии НАС в реальной клинической практике.

### N-ацетилцистеин в терапии острых вирусных инфекций

Применение НАС при острых респираторных вирусных инфекциях является неотъемлемой частью основной схемы лечения. С точки зрения патогенеза генерация свободных радикалов фагоцитами при вирусных инфекциях является важным звеном воспалительного процесса и нарушений иммунного ответа [26–28]. По данным любых рандомизированных исследований, например по гриппу, показано, что основные клинические симптомы связаны с поражением эпителиальных клеток респираторного тракта и выбросом провоспалительных медиаторов, которые, в свою очередь, запускают каскад реакций, направленных на элиминацию вируса. В то же время сами медиаторы (интерлейкины, интерферон- $\gamma$ , фактор некроза опухоли) вызывают развитие ряда дополнительных локальных и системных эффектов. Приведенные факты послужили основанием для использования антиоксидантов при вирусных инфекциях с целью противодействия оксидативному стрессу и иммунологическим нарушениям.

Влияние НАС на частоту и тяжесть эпизодов гриппа и гриппоподобных заболеваний, а также на состояние иммунной системы изучалось по результатам многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования NACIS (*N-AcetylCysteine in Immune System*) с участием пациентов ( $n = 262$ ) с хроническими заболеваниями в возрасте до 65 лет, а также лиц в возрасте не моложе 65 лет (независимо от наличия хронических заболеваний). Критерием исключения служили хронические респираторные заболевания (с целью избежать прямого влияния НАС на респираторные симптомы), а также проведенная вакцинация от гриппа. Группы НАС и плацебо не различались по антропометрическим, социальным и клиническим характеристикам. Пациентам назначался НАС в дозе 1 200 мг в сутки (в 2 приема) или плацебо на срок 6 мес. (в эпидемический сезон — с октября по апрель). Доза НАС выбрана с учетом клинических данных о его хорошей переносимости. Пациенты продолжали плановое лечение сопутствующих заболеваний, однако был запрещен прием иммуномодуляторов, витаминов и антиоксидантов. По результатам исследования NACIS показано, что профилактический прием НАС в течение эпидемического сезона приводит к выраженному снижению частоты гриппа и гриппоподобных заболеваний в группе высокого риска — пожилых людей с хроническими заболеваниями. Прием НАС сопровождается также уменьшением тяжести заболевания, выраженности симптомов и продолжительности постельного режима (рис. 4).

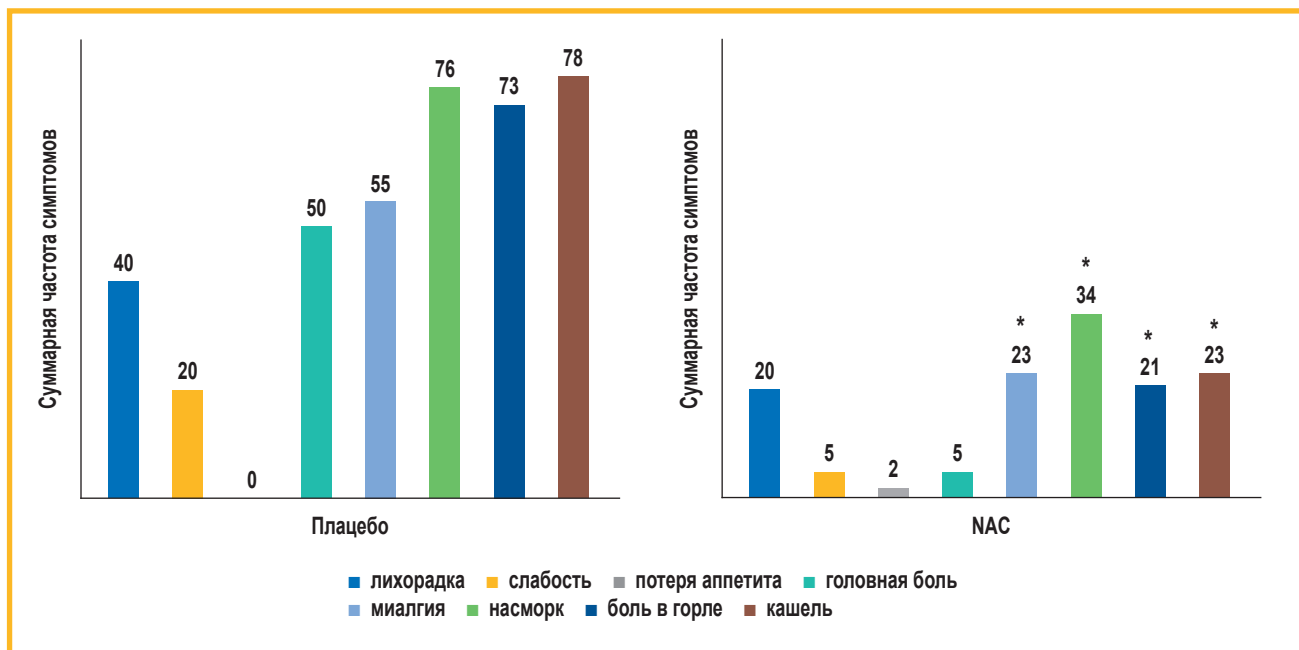


Рис. 4. Частота отдельных симптомов при респираторных инфекциях в группах плацебо и N-ацетилцистеина  
Примечание: NAC – N-ацетилцистеин; \* – достоверность различий между группами  $p < 0,001$ .

Figure 4. The frequency of individual symptoms of respiratory infections in the placebo and NAC groups  
Note: \*, differences between the groups were considered significant at  $p < 0,001$ .

По данным исследования показано антиоксидантное, противовоспалительное и антитромботическое действие NAC, вводимого перорально в высоких дозах (600 мг каждые 8 ч), дополнительно к стандартному лечению пациентов с COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*). Ведущими клиническими проявлениями COVID-19 являются вирусное повреждение легких (вирусная пневмония) и острый респираторный дистресс-синдром с развитием острой дыхательной недостаточности [25–28]. Повреждение легких при COVID-19 в первую очередь связано с неконтролируемой активацией иммунной системы, подобной той, которая наблюдается при сепсисе, когда активируется высвобождение цитокинов [27]. Применение NAC в комплексной терапии COVID-19 обусловлено его способностью участвовать в подавлении прогрессирования болезни путем подавления окислительного стресса [28, 29].

Исследование эффективности NAC в комплексном лечении среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии проводилось на базе COVID-госпиталя Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). В исследование были включены взрослые пациенты с COVID-ассоциированной пневмонией среднетяжелой (II) степени по данным компьютерной томографии (КТ). Пациенты, распределенные на 2 группы, получали стандартное противовирусное лечение ( $n = 22$ ); в дополнение к стандартной противовирусной терапии назначался NAC (Флуимуцил) (*Zambon Switzerland Ltd*, Швейцария) 1 200–1 500 мг

в сутки внутривенно капельно № 8–10 ( $n = 24$ ). NAC назначался одновременно с началом стандартной терапии [30]. Установлено, что при включении NAC в комплексное лечение среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии статистически значимо повышаются уровень насыщения крови кислородом по данным пульсоксиметрии, индекс оксигенации, различие разности увеличения индекса оксигенации, интенсивность снижения объема поражения легких и межгрупповое различие снижения данного показателя. Также отмечены статистически значимо более интенсивный, чем в группе контроля, темп снижения уровня С-реактивного белка (СРБ) и сокращение сроков продолжительности госпитализации в группе больных, дополнительно получавших NAC [30]. Полученные результаты коррелируют с другими похожими наблюдениями, указывая на то, что применение NAC способствует уменьшению активности воспаления в легочной ткани. При лечении NAC происходит увеличение содержания нейтрофилов в периферической крови на фоне снижения их представительства в ткани респираторного тракта, активности фактора транскрипции NF- $\kappa$ B в клетках респираторного тракта и концентрации эозинофильных катионных белков в мокроте [30, 31].

Вызывают большой интерес результаты испанского обсервационного ретроспективного когортного исследования, проведенного в период с марта 2020 по январь 2021 гг., с участием большой популяции госпитализированных пациентов, у которых выявлена положительная реакция на COVID-19 при выполнении теста, проведенного методом полимеразной цепной реакции [32]. У 2 071 (11,4 %) из 18 116 пациентов с COVID-19, получавших NAC в высоких дозах, зарегистрирован меньший риск летального исхода

Таблица  
Зависимость числа летальных исходов от терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 [32]

Table  
Dependence number of deaths on the therapy in hospitalized patients with COVID-19 [32]

| Назначенный препарат, % | Общее число пациентов с COVID-19 |                             |                      | ОШ               |
|-------------------------|----------------------------------|-----------------------------|----------------------|------------------|
|                         | n = 18 116                       | 16 670 выздоровевших, n (%) | 1 446 умерших, n (%) |                  |
| N-ацетилцистеин         | 2 071                            | 1 935 (11,6)                | 136 (9,4)            | 0,56 (0,47–0,67) |
| ГКС                     | 7 479                            | 6 898 (41,4)                | 581 (40,2)           | 0,59 (0,53–0,65) |
| Эноксапарин             | 6 649                            | 6 213 (37,3)                | 436 (30,1)           | 0,47 (0,43–0,53) |
| Аценокумарол            | 1 917                            | 1 624 (9,7)                 | 293 (20,3)           | 1,60 (1,40–1,83) |

Примечание: NAC – N-ацетилцистеин; ГКС – глюкокортикостероиды; ОШ – отношение шансов.

(ОШ – 0,56; 95%-ный ДИ – 0,47–0,67), несмотря на возраст и наличие значимой сопутствующей патологии, по сравнению с не принимавшими NAC (все  $p < 0,05$ ). В таблице показана зависимость числа летальных исходов от терапии госпитализированных пациентов с COVID-19.

По результатам опубликованных клинических исследований показано, что на фоне лечения NAC, который вводился пациентам с тяжелой формой COVID-19 и дыхательной недостаточностью ( $n = 9$ ), отмечены клиническое улучшение, а также заметное снижение уровня СРБ у всех пациентов, уровня ферритина – у 9 из 10 больных [32].

Говоря о хронических респираторных инфекциях, нельзя не затронуть актуальную на сегодняшний день тему о наличии биопленок. Биопленкой называется тонкий слой микроорганизмов с секретированными ими полимерами, который адгезирован к органической или неорганической поверхности. Впервые свойства биопленок исследованы J.W. Costerton et al. при изучении внеклеточных полимерных веществ, удерживающих вместе сообщество бактерий [34, 35]. На рис. 5 представлена фотография биопленки под микроскопом.

NAC обладает активностью в отношении биопленок. В опытах *in vitro* отмечено подавление способности *Staphylococcus epidermidis* образовывать биопленки при назначении NAC, этот эффект зависел от концентрации препарата и был подтвержден данными

электронной микроскопии [34]. NAC не только подавляет образование и разрушает уже сформированные биопленки *Escherichia coli*, но и значительно усиливает бактерицидную активность фосфомицина [33, 34]. Исследования активности NAC против бактерий, образующих биопленки, будут продолжаться, а одним из наиболее перспективных направлений исследования является *Pseudomonas aeruginosa* у больных муковисцидозом, бронхоэктазией и другими легочными заболеваниями.

Эффективность NAC продемонстрирована по данным клинического наблюдения пациента в постковидном периоде.

#### Клиническое наблюдение

Пациент К. 48 лет 14.04.23 обратился на амбулаторный прием к пульмонологу Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург) в связи с длительным (> 3 нед.) сохранением кашля и отделением мокроты, после перенесенной подтвержденной новой коронавирусной инфекции COVID-19. Острую фазу COVID-19 пациент перенес удовлетворительно, в легкой форме, которая сопровождалась повышением температуры тела до фебрильных цифр, выраженным астеническим синдромом, приступообразным кашлем с отделением скудного количества вязкой слизистой мокроты в течение дня. Лечился амбулаторно, под наблюдением участкового терапевта, проводилась дезинтоксикационная и противовирусная терапия, после которой нормализовалась температура, кашель уменьшился, но сохранялось отделение вязкой слизистой мокроты в течение суток.

Результаты обследования (по данным выписки из амбулаторной карты): лабораторные исследования – без воспалительных изменений,  $SpO_2$  – 96 %; по данным электрокардиографии – синусовый ритм, 78 в минуту, без острых очаговых нарушений; по данным КТ органов грудной клетки – без очаговых и инфильтративных изменений. По рекомендации терапевта пациенту назначена ингаляционная терапия будесонидом (Симбикорт Турбухалер) 400 мкг в сутки в течение 2 нед.

Субъективно на фоне лечения улучшения состояния не отмечено, сохранялся кашель с отделением вязкой слизистой мокроты, при отхождении которой отмечалось облегчение. В поликлинике по месту жительства выполне-

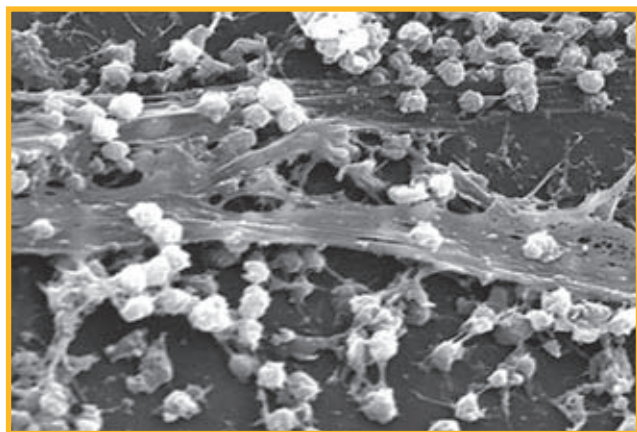


Рис. 5. Биопленка под микроскопом [33, 34]  
Figure 5. Biofilm under a microscope [33, 34]





Рис. 6. Динамика клинических симптомов пациента К. на фоне приема N-ацетилцистеина 600 мг в сутки; баллы  
Примечание: максимальное значение — 10 баллов.

Figure 6. Changes in clinical symptoms (scores) of patient K. during treatment with N-acetylcysteine 600 mg per day  
Note: the maximum score is 10.

ны спирометрическое исследование с бронхолитической пробой (ОФВ<sub>1</sub> пост. — 98 % долж., соотношение ОФВ<sub>1</sub> и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ<sub>пост.</sub>) — 0,96) и 6-минутный шаговый тест (пройдено 670 м, SpO<sub>2</sub> — 99 %). С учетом отсутствия эффекта от лечения участковым терапевтом принято решение об отмене ингаляционного будесонида и назначено лечение амброксолом 90 мг в сутки. В дальнейшем кашель с экспекторацией мокроты сохранялся, ограничивая пациента в обычной жизни, что явилось причиной обращения к пульмонологу. После осмотра пульмонологом Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации проведено дополнительное рутинное обследование, выполнены клинический и биохимический анализы крови, исследование уровня СРБ. Пересмотрены результаты исследования функции внешнего дыхания и КТ органов грудной клетки — патологических изменений не выявлено. Пациент осмотрен оториноларингологом, гастроэнтерологом — патологии не выявлено.

Учитывая имеющиеся клиничко-лабораторные и функциональные данные, установлен диагноз острый бронхит. Согласно клиническим рекомендациям по профилактике и лечению острого бронхита (2022), пациентам с острым бронхитом при наличии продуктивного кашля рекомендовано назначение мукоактивных препаратов для разжижения и улучшения отхождения мокроты [35].

Описанные жалобы, отсутствие эффекта от ранее назначенной амбулаторной терапии будесонидом и амброксолом, данные анамнеза перенесенной вирусной инфекции, послужили основанием для отмены амброксола и назначения мукоактивного препарата с антиоксидантной активностью. В отличие от многих муколитических препаратов, NAC воздействует не только на все звенья мукоцилиарного клиренса, при котором отмечается прямое муколитическое действие и усиливается двигательная активность ресничек благодаря

снижению вязкости мокроты, но и на альвеолярный клиренс, увеличивая секрецию сурфактанта альвеолоцитами 2-го типа [1–5, 33, 36].

На фоне лечения NAC 600 мг в сутки состояние пациента улучшилось уже на 3–4-й день терапии: уменьшился кашель, полностью регрессировали ночные эпизоды кашля и нормализовался ночной сон, улучшилось отхождение мокроты. К моменту выписки (спустя 10 дней) перестал беспокоить кашель, прекратилось отделение мокроты. В результате проведенных лечебных мероприятий качество жизни и общее физическое состояние значительно улучшились. Динамика клинических симптомов у пациента К. показана на рис. 6 (максимальное значение — 10 баллов).

## Заключение

Таким образом, NAC представляет собой лекарственный препарат с уникальным разнообразием свойств и лечебных точек приложения. В пульмонологической практике доказаны эффективность и безопасность препарата в реалиях клинического применения. Противовоспалительный, антицитокиновый и антиоксидантные эффекты NAC широко используются врачами различных специальностей.

## Литература

- Webb W.R. Clinical evaluation of a new mucolytic agent acetylcysteine. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1962; 44 (3): 330–343. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)32956-3.
- Reas H.W. The effect of N-acetylcysteine on the viscosity of tracheo-bronchial secretion in cystic fibrosis of the pancreas. *J. Pediatr.* 1963; 62: 31–35. DOI: 10.1016/s0022-3476(63)80067-0.
- De Vries N., De Flora S. N-acetyl-L-cysteine. *J. Cell Biochem.* 1993; 17F: 270–278. DOI: 10.1002/jcb.240531040.
- De Flora S., Izzotti A., D'Agostini F., Cesarone C.F. Antioxidant activity and other mechanisms of thiols involved in chemoprevention of mutation and cancer. *Am. J. Med.* 1991; 91 (3, Suppl. 3): 122–130S. DOI: 10.1016/0002-9343(91)90295-9.



5. De Flora S., Cesarone C.F., Balansy R.M. et al. Chemopreventive properties and mechanisms of N-acetylcysteine. The experimental background. *J. Cell Biochem. Suppl.* 1995; 22: 33–41. DOI: 10.1002/jcb.240590806.
6. Fishbane S., Durham J.H., Marzo K., Rudnick M. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15 (2): 251–260. DOI: 10.1097/01.asn.0000107562.68920.92.
7. Ignarro L. Endothelium derived nitric oxide: pharmacology and relationship to the actions of organic esters. *Pharm. Res.* 1989; 6 (8): 651–659. DOI: 10.1023/a:1015926119947.
8. Moklesi B., Leikin J.B., Murray P., Corbridge T.C. Adult toxicology in critical care. Part II: specific poisoning. *Chest.* 2003; 123 (3): 897–922. DOI: 10.1378/chest.123.3.897.
9. Smilkstein M.J., Knapp G.L., Kulig K.W., Rumack B.H. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N. Engl. J. Med.* 1988; 319 (24): 1557–1562. DOI: 10.1056/NEJM198812153192401.
10. Tenório M.C.D.S., Graciliano N.G., Moura F.A. et al. N-acetylcysteine (NAC): impacts on human health. *Antioxidants.* 2021; 10 (6): 967. DOI: 10.3390/antiox10060967.
11. Roveta A.M., Debbia E., Schito G., Marchese A. Comparison of the activity of N-acetylcysteine, ambroxol, bromexine and sobrerol on *Staphylococcus aureus* biofilms. *GIMMOC.* 2004; 8: 1–12.
12. Blasi F., Clive Page C., Rossolini G.M. et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir. Med.* 2016; 117: 190–197. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
13. Van Schooten F.J., Besaratinia A., De Flora S. et al. Effects of oral administration of N-acetyl-L-cysteine: a multi-biomarker study in smokers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2002; 11 (2): 167–175. Available at: <https://aacrjournals.org/cebp/article/11/2/167/166561/Effects-of-Oral-Administration-of-N-Acetyl-L>
14. Papadopoulou E., Hansel J., Lazar Z. et al. Mucolytics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2023; 32 (167): 220141. DOI: 10.1183/16000617.0141-202.
15. Wei J., Pang C.S., Han J., Yan H. Effect of orally administered N-acetylcysteine on chronic bronchitis: a meta-analysis. *Adv. Ther.* 2019; 36 (12): 3356–3367. DOI: 10.1007/s12325-019-01111-4.
16. Bisetti A., Mancini C. Mucolytic activity of erdosteine: Double blind clinical trial vs. placebo. *Arch. Med. Int.* 1995; 47 (4): 89–97. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/279701340\\_Mucolytic\\_activity\\_of\\_erdosteine\\_double\\_blind\\_clinical\\_trial\\_vs\\_placebo](https://www.researchgate.net/publication/279701340_Mucolytic_activity_of_erdosteine_double_blind_clinical_trial_vs_placebo)
17. Li W., Mao B., Wang G. et al. Effect of tanreqing injection on treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with Chinese medicine syndrome of retention of phlegm and heat in Fei. *Chin. J. Integr. Med.* 2010; 16 (2): 131–137. DOI: 10.1007/s11655-010-0131-y.
18. Marchioni C.F., Polu J.M., Taytard A. et al. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxicillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study). *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 33 (11): 612–618. Available at: <https://eurekamag.com/research/008/633/0086333824.php>
19. Zhang Q., Ju Y., Ma Y., Wang T. N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (45): e13087. DOI: 10.1097/MD.00000000000013087.
20. Buha I., Mirić M., Agić A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy of propolis and N-acetylcysteine in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2022; 26 (13): 4809–4815. DOI: 10.26355/eurrev\_202207\_29206.
21. Papi A., Zheng J., Criner G.J. et al. Impact of smoking status and concomitant medications on the effect of high-dose N-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a post-hoc analysis of the PANTHEON study. *Respir. Med.* 2019; 147: 37–43. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.12.014.
22. Riise G.C., Larsson S., Larsson P. et al. The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for N-acetylcysteine therapy. *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (1): 94–101. DOI: 10.1183/09031936.94.07010094.
23. Holdiness M.R. Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. *Clin. Pharmacokinet.* 1991; 20 (2): 123–134. DOI: 10.2165/00003088-199120020-00004.
24. Decramer M., Rutten-van Mölken M., Dekhuijzen P.N. et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005; 365 (9470): 1552–1560. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66456-2.
25. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации. 2021. Доступно на: [https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL\\_2021.pdf?ysclid=lmajdp9yl326639003](https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf?ysclid=lmajdp9yl326639003)
26. Zheng J.P., Wen F.Q., Bai C.X. et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (3): 187–194. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70286-8.
27. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.22). Доступно на: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachs/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V17.pdf?1671088207](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachs/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207)
28. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39 (5): 517–528. DOI: 10.1007/s00281-017-0639-8.
29. Ibrahim H., Perl A., Smith D. et al. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin. Immunol.* 2020; 219: 108544. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108544.
30. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Мержоева З.М. и др. Опыт применения N-ацетилцистеина в комплексном лечении средне-тяжелой COVID-ассоциированной пневмонии. *Пульмонология.* 2021; 31 (1): 21–29. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-21-29.
31. Zafarullah M., Li W.Q., Sylvester J., Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell. Mol. Life Sci.* 2003; 60 (1): 6–20. DOI: 10.1007/s000180300001.
32. Sadowska A.M., Manuel-Y-Keenoy B., De Backer W.A. Antioxidant and anti-inflammatory efficacy of NAC in the treatment of COPD: discordant in vitro and in vivo dose-effects: a review. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20 (1): 9–22. DOI: 10.1016/j.pupt.2005.12.007.
33. Wolcott, R.D., Ehrlich, G.D. Biofilms and chronic infections. *JAMA.* 2008; 299 (22): 2682–2684. DOI: 10.1001/jama.299.22.2682.
34. Pérez-Giraldo C., Rodríguez-Benito A., Morán F.J. et al. Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by *Staphylococcus epidermidis*. *J. Antimicrob Chemother.* 1997; 39 (5): 643–646. DOI: 10.1093/jac/39.5.643.
35. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Острый бронхит у взрослых: Клинические рекомендации. 2022. Доступно на: [https://spulmo.ru/upload/kr/OB\\_2022.pdf?ysclid=lmak85iv12292497995](https://spulmo.ru/upload/kr/OB_2022.pdf?ysclid=lmak85iv12292497995)
36. Izquierdo J.L., Soriano J.B., González Y. et al. Use of N-acetylcysteine at high doses as an oral treatment for patients hospitalized with COVID-19. *Sci. Prog.* 2022; 105 (1): 368504221074574. DOI: 10.1177/00368504221074574.

Поступила: 22.07.23  
Принята к печати: 06.09.23

## Reference

1. Webb W.R. Clinical evaluation of a new mucolytic agent acetylcysteine. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1962; 44 (3): 330–343. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)32956-3.
2. Reas H.W. The effect of N-acetylcysteine on the viscosity of tracheo-bronchial secretion in cystic fibrosis of the pancreas. *J. Pediatr.* 1963; 62: 31–35. DOI: 10.1016/s0022-3476(63)80067-0.
3. De Vries N., De Flora S. N-acetyl-L-cysteine. *J. Cell Biochem.* 1993; 17F: 270–278. DOI: 10.1002/jcb.240531040.
4. De Flora S., Izzotti A., D'Agostini F., Cesarone C.F. Antioxidant activity and other mechanisms of thiols involved in chemoprevention of mutation and cancer. *Am. J. Med.* 1991; 91 (3, Suppl. 3): 122–130S. DOI: 10.1016/0002-9343(91)90295-9.
5. De Flora S., Cesarone C.F., Balansy R.M. et al. Chemopreventive properties and mechanisms of N-acetylcysteine. The experimental

- background. *J. Cell Biochem. Suppl.* 1995; 22: 33–41. DOI: 10.1002/jcb.240590806.
6. Fishbane S., Durham J.H., Marzo K., Rudnick M. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15 (2): 251–260. DOI: 10.1097/01.asn.0000107562.68920.92.
  7. Ignarro L. Endothelium derived nitric oxide: pharmacology and relationship to the actions of organic esters. *Pharm. Res.* 1989; 6 (8): 651–659. DOI: 10.1023/a:1015926119947.
  8. Moklesi B., Leikin J.B., Murray P., Corbridge T.C. Adult toxicology in critical care. Part II: specific poisoning. *Chest.* 2003; 123 (3): 897–922. DOI: 10.1378/chest.123.3.897.
  9. Smilkstein M.J., Knapp G.L., Kulig K.W., Rumack B.H. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N. Engl. J. Med.* 1988; 319 (24): 1557–1562. DOI: 10.1056/NEJM198812153192401.
  10. Tenório M.C.D.S., Graciliano N.G., Moura F.A. et al. N-acetylcysteine (NAC): impacts on human health. *Antioxidants.* 2021; 10 (6): 967. DOI: 10.3390/antiox10060967.
  11. Roveta A.M., Debbia E., Schito G., Marchese A. Comparison of the activity of N-acetylcysteine, ambroxol, bromhexine and sobrerol on *Staphylococcus aureus* biofilms. *GIMMOC.* 2004; 8: 1–12.
  12. Blasi F., Clive Page C., Rossolini G.M. et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir. Med.* 2016; 117: 190–197. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
  13. Van Schooten F.J., Besaratinia A., De Flora S. et al. Effects of oral administration of N-acetyl-L-cysteine: a multi-biomarker study in smokers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2002; 11 (2): 167–175. Available at: <https://aacrjournals.org/cebip/article/11/2/167/166561/Effects-of-Oral-Administration-of-N-Acetyl-L>
  14. Papadopoulou E., Hansel J., Lazar Z. et al. Mucolytics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2023; 32 (167): 220141. DOI: 10.1183/16000617.0141-202.
  15. Wei J., Pang C.S., Han J., Yan H. Effect of orally administered N-acetylcysteine on chronic bronchitis: a meta-analysis. *Adv. Ther.* 2019; 36 (12): 3356–3367. DOI: 10.1007/s12325-019-01111-4.
  16. Bisetti A., Mancini C. Mucolytic activity of erdosteine: Double blind clinical trial vs. placebo. *Arch. Med. Int.* 1995; 47 (4): 89–97. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/279701340\\_Mucolytic\\_activity\\_of\\_erdosteine\\_double\\_blind\\_clinical\\_trial\\_vs\\_placebo](https://www.researchgate.net/publication/279701340_Mucolytic_activity_of_erdosteine_double_blind_clinical_trial_vs_placebo)
  17. Li W., Mao B., Wang G. et al. Effect of tanreqing injection on treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with Chinese medicine syndrome of retention of phlegm and heat in Fei. *Chin. J. Integr. Med.* 2010; 16 (2): 131–137. DOI: 10.1007/s11655-010-0131-y.
  18. Marchioni C.F., Polu J.M., Taytard A. et al. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxycillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study). *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 33 (11): 612–618. Available at: <https://eurekamag.com/research/008/633/008633824.php>
  19. Zhang Q., Ju Y., Ma Y., Wang T. N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (45): e13087. DOI: 10.1097/MD.00000000000013087.
  20. Buha I., Mirić M., Agić A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy of propolis and N-acetylcysteine in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2022; 26 (13): 4809–4815. DOI: 10.26355/eurrev\_202207\_29206.
  21. Papi A., Zheng J., Criner G.J. et al. Impact of smoking status and concomitant medications on the effect of high-dose N-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a post-hoc analysis of the PANTHEON study. *Respir. Med.* 2019; 147: 37–43. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.12.014.
  22. Riise G.C., Larsson S., Larsson P. et al. The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for N-acetylcysteine therapy. *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (1): 94–101. DOI: 10.1183/09031936.94.07010094.
  23. Holdiness M.R. Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. *Clin. Pharmacokinet.* 1991; 20 (2): 123–134. DOI: 10.2165/00003088-199120020-00004.
  24. Decramer M., Rutten-van Mölken M., Dekhuijzen P.N. et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005; 365 (9470): 1552–1560. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66456-2.
  25. Ministry of Health of the Russian Federation. [Chronic obstructive pulmonary disease: Clinical guidelines]. 2021. Available at: [https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL\\_2021.pdf?ysclid=lmajgdp9yl326639003](https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf?ysclid=lmajgdp9yl326639003) (in Russian).
  26. Zheng J.P., Wen F.Q., Bai C.X. et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (3): 187–194. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70286-8.
  27. Ministry of Health of the Russian Federation. [The Temporary Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. Version 17 (December 14, 2022). Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V17.pdf?1671088207](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207) (in Russian).
  28. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39 (5): 517–528. DOI: 10.1007/s00281-017-0639-8.
  29. Ibrahim H., Perl A., Smith D. et al. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin. Immunol.* 2020; 219: 108544. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108544.
  30. Gainitdinova V.V., Avdeev S.N., Merzhoeva Z.M. et al. [N-acetylcysteine as a part of complex treatment of moderate COVID-associated pneumonia]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (1): 21–29. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-21-29 (in Russian).
  31. Zafarullah M., Li W.Q., Sylvester J., Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell. Mol. Life Sci.* 2003; 60 (1): 6–20. DOI: 10.1007/s000180300001.
  32. Sadowska A.M., Manuel-Y-Keenoy B., De Backer W.A. Antioxidant and anti-inflammatory efficacy of NAC in the treatment of COPD: discordant in vitro and in vivo dose-effects: a review. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20 (1): 9–22. DOI: 10.1016/j.pupt.2005.12.007.
  33. Wolcott, R.D., Ehrlich, G.D. Biofilms and chronic infections. *JAMA.* 2008; 299 (22): 2682–2684. DOI: 10.1001/jama.299.22.2682.
  34. Pérez-Giraldo C., Rodríguez-Benito A., Morán F.J. et al. Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by *Staphylococcus epidermidis*. *J. Antimicrob Chemother.* 1997; 39 (5): 643–646. DOI: 10.1093/jac/39.5.643.
  35. Ministry of Health of the Russian Federation. [Acute bronchitis in adults: Clinical guidelines]. 2022. Available at: [https://spulmo.ru/upload/kr/OB\\_2022.pdf?ysclid=lmak85iv12292497995](https://spulmo.ru/upload/kr/OB_2022.pdf?ysclid=lmak85iv12292497995) (in Russian).
  36. Izquierdo J.L., Soriano J.B., González Y. et al. Use of N-acetylcysteine at high doses as an oral treatment for patients hospitalized with COVID-19. *Sci. Prog.* 2022; 105 (1): 368504221074574. DOI: 10.1177/00368504221074574.

Received: July 22, 2023

Accepted for publication: September 06, 2023

## Информация об авторах / Authors Information

Лещенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник научно-клинического отдела Уральского научно-исследовательского института фтизиопуль-

монологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”» главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской области, заслуженный врач Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

**Igor V. Leshchenko**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural Federal State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Scientific Director, Limited Liability Company “Novaya bol’nitsa” Clinical Association, Chief Freelance Pulmonologist, Healthcare Ministry of the Sverdlovsk Region, Honored Doctor of the Russian Federation; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

**Эсаулова Наталья Александровна** — к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: esanat1@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-3570>)

**Natalya A. Esaulova**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural Federal State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia; Pulmonologist, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: esanat1@yandex (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-3570>)

#### Участие авторов

**Лещенко И.В.** — научное руководство, написание текста рукописи, обсуждение и редактирование текста рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи (50 %)

**Эсаулова Н.А.** — обзор материала по теме статьи, набор материала, подготовка базы данных, написание текста рукописи (50 %)

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

**Leshchenko I.V.** — scientific guidance, writing the text of the manuscript, discussion and editing of the text of the manuscript, final approval of the manuscript for publication (50%)

**Esaulova N.A.** — review of material on the topic of the article, collection of material, preparation of the database, writing the text of the manuscript (50%)

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

# ОРИГИНАЛЬНЫЙ МУКОЛИТИК-АНТИОКСИДАНТ ШИПУЧИЕ ТАБЛЕТКИ

## ФЛУИМУЦИЛ®

N-ацетилцистеин<sup>1</sup>



Прямое муколитическое действие<sup>1</sup>



Антиоксидантное действие<sup>1</sup>



Фибринолитическое действие\*



Противовоспалительное действие<sup>1</sup>



Цитопротекторное действие<sup>1</sup>



Активен при гнойной мокроте<sup>1</sup>



РУ: П №012975/01

на правах рекламы

\* За счет стимуляции мукозных клеток бронхов, секрет которых лизирует фибрин.  
1. Инструкция по применению препарата Флуимуцил®

ООО «Замбон Фарма», Россия, 121002, Москва, Глазовский пер., д. 7. Тел: (495) 933-38-30/32.

RU-FLUI-RES-2200049

**Zambon**



# Легочные секвестрации

А.В.Баженов<sup>1</sup> ✉, И.Я.Мотус<sup>1,2</sup>, Р.Б.Бердников<sup>1,2</sup>, А.С.Ромахин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, 22-го Партеъзда, 50

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

## Резюме

Врожденные легочные мальформации встречаются примерно в 2,2–6,6 % случаев среди всего разнообразия врожденных аномалий легких и являются относительно редкой проблемой по сравнению с приобретенными болезнями легких. Частота встречаемости легочных секвестраций (ЛС) в структуре врожденных легочных мальформаций составляет 0,15–1,8 %, что делает их вторыми по частоте после комплекса аномалий, называемых легочной агенезией-гипоплазией. ЛС более характерны для детского возраста и чаще встречаются в педиатрической практике. Однако в некоторых случаях они могут оставаться малосимптомными или протекать бессимптомно в детском и подростковом возрасте. Таким образом, в практике врачей-пульмонологов и торакальных хирургов могут встречаться взрослые пациенты. **Целью** обзора явилось информирование врачей-пульмонологов, терапевтов, кардиологов, торакальных хирургов о существовании ЛС, особенностях их диагностики, клинического течения и вариантах лечения. **Заключение.** Врожденные аномалии развития человеческого организма отличаются большим разнообразием. ЛС – лишь часть этой большой проблемы. Однако медицина располагает широким набором методов своевременного распознавания и лечения (включая малоинвазивные) данной патологии.

**Ключевые слова:** легочная секвестрация, экстрадолевые легочные секвестрации, внутридолевые легочные секвестрации, сообщающаяся бронхолегочная переднекишечная мальформация.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Финансирование исследования спонсорами отсутствовало.

© Баженов А.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Баженов А.В., Мотус И.Я., Бердников Р.Б., Ромахин А.С. Легочные секвестрации. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 690–696. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-690-696

# Pulmonary sequestrations

Alexander V. Bazhenov<sup>1</sup> ✉, Igor Ya. Motus<sup>1,2</sup>, Roman B. Berdnikov<sup>1,2</sup>, Alexey S. Romahin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural Federal State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

## Abstract

Congenital lung malformations account for 2.2 – 6.6% of all congenital abnormalities of the lungs. This is a pretty rare problem as compared to acquired lung diseases. Pulmonary sequestrations account for 0.15 – 1.8% in the incidence of all lung malformations, occupying the second place after the complex abnormalities called “lung agenesis-hypoplasia”. Pulmonary sequestrations are common in children and adolescents so one could encounter them in pediatric practice. But pulmonary sequestrations may be associated with insignificant symptoms or even be asymptomatic in selected pediatric cases. Thereby, adult general practitioners, pulmonologists, and thoracic surgeons may encounter such patients. **The aim.** Review had the purpose to inform the general practitioners, pulmonologists, and thoracic surgeons about pulmonary sequestrations and their diagnostic, clinics course, and treatment. **Conclusion.** There is a wide range of congenital abnormalities of human body. Pulmonary sequestrations are only a part of this huge problem. But modern medicine has a vast selection of methods for revealing and treating these conditions (including minimally invasive surgery).

**Key words:** Pulmonary sequestration, extralobar lung sequestration, intralobar lung sequestration, communicating bronchopulmonary foregut malformation.

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

**Funding.** The study was not sponsored.

© Bazhenov A.V. et al., 2023

For citation: Bazhenov A.V., Motus I.Ya., Berdnikov R.B., Romahin A.S. Lung sequestrations. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 690–696 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-690-696

Врожденные легочные мальформации встречаются примерно в 2,2–6,6 % всего разнообразия врожденных аномалий легких и являются относительно редкой проблемой по сравнению с приобретенными болезнями легких [1, 2]. Частота встречаемости легочных

секвестраций (ЛС) в структуре врожденных легочных мальформаций составляет 0,15–1,8 %, что делает их вторыми по частоте после комплекса аномалий, называемых легочной агенезией-гипоплазией [3]. ЛС более характерны для детского возраста и чаще встречаются

ся в педиатрической практике. Однако в некоторых случаях они могут оставаться малосимптомными или протекать бессимптомно в детском и подростковом возрасте. Таким образом, взрослые пациенты могут встречаться в практике врачей-терапевтов, пульмонологов, кардиологов и торакальных хирургов, которым следует знать о существовании подобной патологии, ее клинической картине и способах лечения.

Целью работы явилось информирование врачей-пульмонологов, терапевтов, кардиологов и торакальных хирургов о существовании ЛС, особенностях их диагностики, клинического течения и вариантах лечения.

ЛС — это сегмент легкого, у которого отсутствует сообщение с нормальным бронхиальным деревом и который получает кровоснабжение из  $\geq 1$  артерий большого круга кровообращения. ЛС впервые была описана Huber (1777) как добавочная доля легкого. D.M.Pryce (1964) [4] ввел в употребление термин «секвестрация» (от латинского *sequestrare* — отделять). Общее представление о разнообразии секвестраций введено R.M.Sade (1974) [5] в качестве попытки объединить ряд аномалий паренхимы легкого и его кровоснабжения. В итоге B.S.Clements, J.D.Warner (1987) [6] предложен термин «малиноскультация» для описания различных врожденных аномалий легких, в которых имеется патологическая связь  $\geq 1$  из 4 компонентов легкого (воздухопроводящих путей, легочной паренхимы, артериального кровотока и венозного дренажа). ЛС, в зависимости от их отношения к висцеральной плевре, разделяются на 2 типа. Экстрадолевые ЛС (ЭЛС) — это образования паренхимы легкого, имеющие полное плевральное покрытие, которое полностью анатомически разделяет аномальную ткань и примыкающую нормальную ткань легкого. Внутридолевые ЛС (ВЛС) — это образования аномальной легочной паренхимы, соприкасающиеся с нормальной тканью легкого.

Этиология ЛС является предметом споров, однако многочисленные предположения могут быть разделены на 5 групп:

- сосудистая тракция;
- сосудистая недостаточность;
- их совместное воздействие;
- приобретенная патология после инфекционного заболевания;
- общая теория развития.

Наиболее широко принята теория, согласно которой предполагается, что ЛС происходят из добавочного легочного зачатка, располагающегося каудальнее от нормального зачатка легкого [5–7]. Примитивное бронхиальное дерево начинается как вентральный дивертикул передней кишки на 3-й неделе гестации, который разделяется на правый и левый легочные зачатки к 26-му дню. Отдельные доли легкого формируются между 5-й и 8-й неделями гестации. Следовательно, ЛС, вероятно, возникают между 4-й и 8-й неделями гестационного периода [8]. Высокая частота врожденной диафрагмальной грыжи у пациентов с ЭЛС указывает на то, что дефект возникает до 6-й недели гестации [1, 9].

D.M.Pryce [4] предположил, что ЛС происходят из-за персистирования артерий большого круга кровообращения, вызывающих тракцию легкого, отчего часть отделяется от легкого с образованием ЭЛС.

Предполагается также, что системный артериальный кровоток может возникать или развиваться в результате инфекций легких [10, 11]. Но этой теорией не объясняются ЭЛС и сообщающаяся бронхолегочная переднекишечная мальформация (СБЛПКМ) [12–14].

## Распространенность

Врожденные легочные мальформации встречаются примерно в 2,2–6,6 % всего разнообразия врожденных аномалий легких [1, 2]. По данным обзоров педиатрической торакально-хирургической практики, педиатрических аутопсий и антенатальных ультразвуковых исследований (УЗИ) частота встречаемости ЛС оценивается в 0,15–1,8 % [7, 12, 15, 16], т. е. вторыми по частоте врожденными аномалиями легких после комплекса аномалий, называемых легочной агенезией-гипоплазией [3]. Мелкие поражения могут оставаться бессимптомными [16], следовательно, никогда не регистрируются. Известно, что на качество пренатальной визуализации неблагоприятное влияние оказывает целый ряд технических факторов, что затрудняет диагностику аномалий [17]. Таким образом, истинная частота встречаемости ЛС остается неясной.

## Характеристики экстрадолевых секвестраций

Большинство ЭЛС проявляются в первые 6 мес. жизни. Соотношение по полу (мужской : женский) оценивается как 3–4 : 1, что отмечается в многочисленных источниках, хотя по данным некоторых сообщений какого-либо гендерного преобладания не выявлено [18, 19].

У 25 % малышей проявление патологии начинается вскоре после рождения, дебютируя развитием респираторного дистресс-синдрома или затруднениями при питании [18, 20]. У детей более старшего возраста клиническая картина проявляется респираторными симптомами и иногда застойной сердечной недостаточностью [21, 22]. ЭЛС могут определяться антенатально во время хирургического лечения диафрагмальной грыжи или во время скрининга ребенка на другие врожденные аномалии [9, 18].

Сопутствующие врожденные аномалии отмечаются у  $> 60$  % пациентов с ЭЛС. Врожденная диафрагмальная грыжа — наиболее частая сопутствующая аномалия, встречающаяся примерно в 16 % случаев. Приблизительно у 25 % пациентов выявляются другие врожденные легочные аномалии, такие как гипоплазия [23], врожденная кистозная аденоматоидная мальформация [24], врожденная долевая эмфизема [18] или бронхогенная киста [25]. Также могут встречаться воронкообразная грудная клетка (*pectus excavatum*), дефекты перикарда и перикардальные кисты, артериальный ствол, тотальный аномальный венозный дренаж легочных вен, декстракардия, аномалии по-

звоночника, добавочная селезенка и торакальные и абдоминальные кисты кишечной дупликации [18, 26, 27].

ЭЛС чаще (до 65 % случаев) встречается в левом гемитораксе [18], в 90 % случаев локализуясь в левой задней реберно-диафрагмальной борозде, между нижней долей и диафрагмой [9]. Около 10–15 % всех ЭЛС возникают ниже диафрагмы, симулируя образования надпочечников [28–30]. Также существуют сообщения о редких локализациях ЭЛС — на шее, в средостении [31]. Артериальное кровоснабжение ЭЛС в 80 % случаев осуществляется непосредственно из грудной или брюшной аорты, в 15 % кровь доставляется из других артерий большого круга кровообращения (межреберные артерии, левая желудочная и почечная артерии) [32], в 5 % — через легочную артерию. Венозный дренаж ЭЛС осуществляется преимущественно в вены большого круга кровообращения (непарную, полую непарную вены или нижнюю полую вену), однако около 25 % ЭЛС дренируются полностью или частично через легочные вены.

Макроскопически ЭЛС представляет собой образование овальной или пирамидальной формы светло-серого или розового цвета. Размер составляет 0,5–15 см. С момента присоединения инфекции образование покрывается плотной соединительнотканной оболочкой, плотно прилежащей к окружающим структурам.

Микроскопически ЭЛС состоит из неровных бронхов, бронхиол и альвеол, в 2–5 раз больших, чем нормальные. Бронхиальные структуры могут быть хорошо сформированы либо отсутствовать или определяться как неровные просветы, выстланные реснитчатым псевдостратифицированным цилиндрическим эпителием. Расширенные субплевральные лимфатические сосуды определяются в 85 % случаев и могут быть такой степени выраженности, что их можно спутать с врожденной легочной лимфангиоэктазией [18].

### Характеристики внутридолевых легочных секвестраций

ВЛС встречаются чаще, чем ЭЛС. В антенатальном периоде ВЛС могут быть выявлены с помощью УЗИ. До 2-летнего возраста ВЛС протекают бессимптомно [15, 18, 19]. В дальнейшем клинические проявления заключаются в хронической или рецидивирующей пневмонии. У некоторых пациентов клинический дебют проявляется сердечной недостаточностью, сопровождающейся высоким сердечным выбросом, кровохарканьем или внутригрудным кровотечением [5, 33].

В отличие от ЭЛС, при данной патологии не отмечается гендерного преобладания, как правило, ВЛС — изолированные аномалии. ВЛС почти всегда поражают медиальный и задние базальные сегменты нижних долей легкого в 60 % случаев слева, однако возможны и двусторонние поражения [9, 33–35]. Артериальное кровоснабжение ВЛС происходит из нисходящего отдела грудной (73 %) и брюшной (20 %) аорты. Венозный дренаж в 95 % случаев осуществляется непосредственно в легочные вены. Описаны

варианты венозного дренажа ЛС через межреберные вены [36]. Клиническое проявление и макроскопическая картина ВЛС зависят от присоединенной инфекции. В большинстве случаев подлежащая плевра утолщена и плотно припаяна к прилежащему средостению и диафрагме.

Макроскопически ВЛС состоит из множественных кист различного размера. Микроскопически легочная паренхима замещена хроническим воспалением и фиброзом с остатками бронхов и бронхиол, окруженных плотной фиброзной соединительной тканью, инфильтрированной лимфоцитами.

### Сообщающаяся бронхолегочная переднекишечная мальформация

СБЛПКМ — редкая врожденная легочная аномалия, вероятно, впервые описана *E. Klebs* (1874) [37]. Однако термин «сообщающаяся бронхолегочная переднекишечная мальформация» ввел *R. D. Gerle et al.* [38], описав сообщение ЭЛС и ВЛС с желудочно-кишечным трактом. С этого времени определение СБЛПКМ расширено с включением наличия фистулы между пищеводом и желудком и ограниченной частью респираторного дерева. Измененная легочная ткань сообщается через явную бронхоподобную структуру с верхними (4 %), средними (11 %) и нижними (67 %) отделами пищевода, а в остальных 15 % случаев сообщение таким же образом происходит с желудком [38].

*M. S. Srikanth et al.* (1992) проведен обзор литературы и выделены 4 следующих типа СБЛПКМ [39]:

- I (16 %) встречается совместно с атрезией пищевода или трахеопищеводной фистулой;
- II (33 %) — одно легкое целиком происходит из нижних отделов пищевода;
- III (46 %) — ЛС сообщается с пищеводом или желудком;
- IV (5 %) — часть нормального бронхиального дерева сообщается с пищеводом.

Большинство СБЛПКМ проявляются к 8-му месяцу жизни, причем 43 % проявляются в 1-ю неделю жизни [39]. Проявлениями СБЛПКМ, как правило, являются пневмония, абсцесс легкого или респираторный дистресс-синдром, обостряющийся при приеме пищи [26, 40]. Менее частые проявления включают гастроэзофагеальный рефлюкс, рвоту кровью, анемию и сердечную недостаточность [38, 40]. У мальчиков и девочек поражения встречаются с одинаковой частотой. Правая сторона вовлекается в процесс в 75 % случаев, однако при изолированном III типе СБЛПКМ разницы в стороне поражения не отмечено [41]. Задокumentированы также редкие случаи двухстороннего заболевания [41, 42].

Сопутствующие аномалии отмечаются в 40 % случаев, при этом самые распространенные (20–40 %) — это аномалии ребер и позвоночника [35, 41, 42]. Атрезии (фистулы) пищевода отмечены в 16 % [39]. Другие аномалии представлены врожденными диафрагмальными грыжами, дуоденальными стенозами (атрезиями) [43], аноректальными мальформациями [43], бронхогенными кистами [44], удвоением пищевода или желуд-



ка [40, 44], нарушением разворота тонкой кишки [45, 46] и синдромом *Goldenhar* (комбинированный порок развития глазошной области в результате задержки развития и дифференциации в районе первой жаберной дуги или первой жаберной борозды) [47].

### Пrenатальная диагностика

Считается, что на долю ЭЛС приходится до 23 % случаев поражения легких, выявляемых пренатально [12]. ЭЛС могут определяться при УЗИ плода еще в 16 нед. гестационного периода как хорошо определяемое треугольной формы экзогенное образование в нижней части грудной клетки или в супрапеченальном отделе живота [48]. Дифференциальный диагноз включает врожденные кистозные аденоматоидные мальформации, бронхогенные кисты, кишечные дубликатуры и нейробластомы [12]. При точной пренатальной диагностике требуется визуализация системных питающих артерий, при этом может быть полезным доплеровское УЗИ [13]. С целью улучшения пренатальной диагностики пытались применять ядерную магнитно-резонансную (ЯМР) визуализацию. Однако эффективность ЯМР для определения питающих сосудов в пренатальном периоде не установлена [49, 50]. Ипсилатеральный плевральный выпот выявляется в 6–10 % случаев [18].

Прогноз для плода с ЭЛС может быть благоприятным [18]. По некоторым данным отмечена частичная или полная регрессия поражения во время беременности. У небольшого числа плодов с ЛС развивается напряженный гидроторакс со вторичной водянкой [12]. Сообщается также о введении торакоамниотических шунтов и повторных торакоцентезах в целях улучшения исходов [12]. Интраабдоминальная ЭЛС пренатально проявляется как экзогенное образование с кистозными, гипер- и гипоезогенными областями в левом надпочечном отделе [30].

Следует иметь в виду расширенный дифференциально-диагностический ряд патологий, включая нейробластому, кровоизлияния в надпочечники, мезонефральную бластому, гемангиому, лимфангиому, тератому и дубликатурные кисты [28–30].

### Постнатальная диагностика

Особое внимание следует уделять детям, у которых определяются персистирующие или рецидивирующие пневмонии, респираторный дистресс-синдром или застойная сердечная недостаточность без очевидной сердечной причины. Исследование начинается с рентгенографии органов грудной клетки. Изменения паренхимы, связанные с ЛС, весьма вариабельны. Большинство ВЛС проявляются как хорошо определяемое треугольной формы образование с длинной осью, ориентированной медиально и кзади на базальные сегменты легких. Уровни жидкости, обусловленные бронхиальным сообщением, отмечаются в 26 % случаев. Реже ВЛС проявляется как область повышенной рентгенопрозрачности или воздушных бронхограмм [51, 52].

Многие ВЛС имеют мелкие размеры и при рентгенографии органов грудной клетки остаются невидимыми [51]. УЗИ показано для оценки подозрительных образований надпочечной локализации в детском возрасте [53, 54]. ЛС типично представлена как гиперэхогенное образование. При помощи доплеровского УЗИ выявляются питающие артерии и дренирующие вены, подтверждающие диагноз ЛС [55].

Аномалии паренхимы, связанные с ЛС, лучше демонстрируются при помощи компьютерной томографии (КТ), по данным которой выявляется комплекс образований с наличием или отсутствием кистозных изменений. Время от времени ЛС проявляется как жидкостные или микрокистозные образования с уровнем жидкости разного размера. Также могут определяться эмфизематозные изменения вокруг границ ЛС [35, 56]. Нативная КТ не позволяет различать ВЛС и ЭЛС, а также не применяется для определения аберрантного артериального кровоснабжения и венозного дренажа [35, 52, 56].

По данным мультипланарной ядерной магнитно-резонансной томографии (МРТ) возможно выявить изменения паренхимы легких, а также анатомическую локализацию системного артериального кровоснабжения и венозного дренажа ЛС. Кроме того, преимущество ядерной МРТ заключается в отсутствии лучевой нагрузки, что может быть особенно важным фактором для младенцев [50, 57–59].

Если неинвазивная визуализация ЛС не удалась, традиционная ангиография [60, 61] до сих пор используется при исследовании [18, 36, 51, 62]. Для диагностики ЛС также до сих пор используется радионуклидная ангиография. Данная методика основана на дефекте наполнения во время исследования потока при первом пассаже, но эта технология не определяет путь аберрантных сосудов, и четкость дефекта наполнения не всегда достаточна [63, 64]. Однако даже столь разнообразный набор средств визуализации далеко не всегда позволяет уверенно диагностировать ЛС. Так, по данным *X.Sun*, до операции ЛС не была определена у 62,5 % пациентов [35]. По другим сообщениям показано, что при условии настороженности по поводу этой патологии дооперационная диагностика ЛС была правильной в 94,4 % случаев [36]. Там, где подозревается СБЛПКМ, при контрастном исследовании верхних отделов желудочно-кишечного тракта подтверждается сообщение между аномалией легкого и желудочно-кишечным трактом [65].

### Лечение

По результатам ряда исследований [19, 36, 65] рекомендуется резекционное вмешательство при всех аномалиях, прежде всего из-за неуверенности в дооперационном диагнозе и возможном сосуществовании других аномалий, таких как врожденные кистозно-аденоматоидные мальформации. Другая точка зрения заключается в том, что у новорожденных при отсутствии клинических проявлений хирургическое вмешательство не показано [12]. При принятии решения о том, как лечить бессимптомные поражения, в частности, не-



больших размеров, должно учитываться соотношение риска операции и риска ЛС самой по себе.

Для резекции ВЛС почти всегда требуется выполнение лобэктомии. Сегментарные резекции возможны для поражений до присоединения инфекции. В случае ЭЛС возможна и секвестрэктомия. Для обоих видов ЛС решающей частью операции является идентификация и ликвидация аберрантного сосуда.

В случаях СБЛПКМ сообщение с передней кишкой должно быть перевязано и разделено как можно быстрее, а ЛС иссечена. Когда сообщение лежит близко к желудочно-пищеводному соустью, может потребоваться антирефлюксное оперативное вмешательство.

Вопрос о том, какой оперативный доступ использовать — видеоассистированную торакоскопию (ВАТС) или традиционную торакотомию, остается дискуссионным. Формально торакотомия остается стандартным доступом для резекции, хотя некоторыми авторами поддерживается выполнение ВАТС [66–68]. Считается, что ВАТС более предпочтительна для лечения ЛС у детей [31]. В защиту ВАТС указывается на то, что при малых разрезах может снизиться риск мышечно-скелетной деформации, включая асимметрию грудной стенки, сколиоз, сращения ребер, крыловидную лопатку, что может произойти после заднебоковой торакотомии [69], однако исследования отдаленных результатов, подтверждающих эти аргументы, отсутствуют.

Если ЛС сопутствует сердечная декомпенсация, возможно окклюзирование питающих сосудов под рентгенологическим контролем с применением спиралей, микроспиралей, окклюдеров, частиц поливинилалкоголя, стент-графтов [22, 70–73].

Эндоваскулярные вмешательства применяются как в качестве самостоятельного лечения, так и в гибридном варианте, в комбинации с резекциями легких. Сообщается и об осложнениях после эмболизаций, включающих боль и лихорадку, плевральный выпот, преходящую ишемию нижних конечностей и реканализацию артерии [71]. Указывается также на то, что хотя при эмболизации устраняется аномальная васкуляризация, патологическая ткань с потенциальными возможностями малигнизации остается [73]. При интра- и поддиафрагмальных ЭЛС резекция рекомендуется во всех случаях [65]. Однако если злокачественный характер патологии исключен, допустимо наблюдение за бессимптомными образованиями, даже если это некистозные ВЛС внутри грудной клетки [12].

Непосредственные и отдаленные результаты лечения при ЛС зависят от клинических сочетаний в этой группе. Так, B. Savic (1979) [19] при обзоре 540 случаев задокументированы летальные исходы ( $n = 5$ ) во время операции из-за интраоперационного кровотечения, однако отмечено, что 23 из 30 новорожденных с ЛС погибли вскоре после установления диагноза. Хотя по данным современных исследований не сообщается об интраоперационной смертности, имеются данные об уровне смертности 13–25 % в результате персистирующей легочной гипертензии и сопутствующих аномалий [18, 65].

## Заключение

Врожденные аномалии развития человеческого организма отличаются большим разнообразием. ЛС — лишь часть этой большой проблемы. Тем не менее медицина располагает определенными возможностями своевременно распознавать и лечить данную патологию. При этом следует шире изучать этот вопрос, а специалистам помнить о существовании этой патологии, особенностях ее появления, клинического течения, диагностики и лечения.

## Литература / References

1. Stocker J.T., Kagan-Hallet K. Extralobar pulmonary sequestration: analysis of 15 cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 1979; 72 (6): 917–925. DOI: 10.1093/ajcp/72.6.917.
2. Vogt-Moykopf I., Rau B., Branscheid D. Surgery for congenital malformations of the lung. *Ann. Chir.* 1992; 46 (2): 141–156.
3. Biyyam D.R., Chapman T., Ferguson M.R. et al. Congenital lung abnormalities: embryologic features, prenatal diagnosis and postnatal radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2010; 30 (6): 1721–1738. DOI: 10.1148/rg.306105508.
4. Pryce D.M. Lower accessory pulmonary artery with intralobar sequestration of the lung: report of cases. *J. Pathol. Bacteriol.* 1946; 58 (3): 457–467. DOI: 10.1002/path.1700580316.
5. Sade R.M., Clouse M., Ellis F.H. Jr. The spectrum of pulmonary sequestration. *Ann. Thorac. Surg.* 1974; 18 (6): 644–658. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)64417-7.
6. Clements B.S., Warner J.D. Pulmonary sequestrations and related bronchopulmonary-vascular malformations: nomenclature and classification bases on anatomical and embryological considerations. *Thorax.* 1987; 42 (6): 401–408. DOI: 10.1136/thx.42.6.401.
7. Langston C. New concepts in the pathology of congenital lung malformations. *Semin. Paediatr. Surg.* 2003; 12 (1): 17–37. DOI: 10.1053/spsu.2003.00001.
8. Luck S.R., Reynolds M., Raffensperger J.G. Congenital bronchopulmonary malformations. *Curr. Probl. Surg.* 1986; 23 (4): 245–314. DOI: 10.1016/0011-3840(86)90013-4.
9. DeParedes C.G., Pierce W.S., Johnson D.G., Waldhausen J.A. Pulmonary sequestration in infants and children: a 20-year experience and review of the literature. *J. Paediatr. Surg.* 1970; 5 (2): 136–147. DOI: 10.1016/0022-3468(70)90269-1.
10. Gebauer P.W., Mason C.B. Intralobar pulmonary sequestration associated with anomalous pulmonary vessels: a nonentity. *Dis. Chest.* 1959; 35 (3): 282–288. DOI: 10.1378/chest.35.3.282.
11. Stocker J.T., Malczak H.T. A study of pulmonary ligament arteries: relationship to intralobar sequestration. *Chest.* 1984; 86 (4): 611–615. DOI: 10.1378/chest.86.4.611.
12. Adzick N.S., Harrison M.R., Crombleholme T.M. et al. Fetal lung lesions: management and outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 179 (4): 884–889. DOI: 10.1016/s0002-9378(98)70183-8.
13. Becmeur F., Horta-Geraud P., Donato L., Sauvage P. Pulmonary sequestrations: prenatal ultrasound diagnosis, treatment and outcome. *J. Paediatr. Surg.* 1998; 33 (3): 492–496. DOI: 10.1016/s0022-3468(98)90095-1.
14. Lopoo J.B., Goldstein R.B., Lipshulz G.S. et al. Fetal pulmonary sequestration: a favourable congenital lung lesion. *Obstet. Gynecol.* 1999; 94 (4): 567–571. DOI: 10.1016/s0029-7844(99)00420-2.
15. Savic B., Birtel F.J., Tholen W. et al. Lung sequestration: report of seven cases and review of 540 published cases. *Thorax.* 1979; 34 (1): 96–101. DOI: 10.1136/thx.34.1.96.
16. Weinbaum P.J., Bors-Koefoed R., Geen K.W., Prenatt L. Antenatal sonographic findings in a case of intra-abdominal pulmonary sequestration. *Obstet. Gynecol.* 1989; 73 (5, Pt 2): 860–862. Available at: [https://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/1989/05002/ANTENATAL\\_SONOGRAPHIC\\_FINDINGS\\_IN\\_A\\_CASE\\_OF.11.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/1989/05002/ANTENATAL_SONOGRAPHIC_FINDINGS_IN_A_CASE_OF.11.aspx)
17. Guibaud L., Filiatrault D., Garel L. et al. Fetal congenital diaphragmatic hernia: accuracy of sonography in the diagnosis and prediction of the outcome after birth. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1996; 166 (5): 1195–1202. DOI: 10.2214/ajr.166.5.8615269.

18. Stocker J.T. Sequestrations of the lung. *Semin. Diagn. Pathol.* 1986; 3 (2): 106–121.
19. Savic B., Birtel F.J., Knoche C.R. et al. Pulmonary sequestration. In: Frick H.P., Harnack G.A., Martini E.A. et al., eds. *Advances in internal medicine and paediatrics*. New York: Springer-Verlag; 1979: 58–92. DOI: 10.1007/978-3-642-67379-5\_2.
20. Thilenius O.G., Rushhaupt D.G., Reploge R.L. et al. Spectrum of pulmonary sequestration: association with anomalous pulmonary venous drainage in infants. *Pediatr. Cardiol.* 1983; 4 (2): 97–103. DOI: 10.1007/BF02076333.
21. White J.J., Donahoo J.S., Ostrow P.T. et al. Cardiovascular and respiratory manifestations of pulmonary sequestration in childhood. *Ann. Thorac. Surg.* 1974; 18 (3): 286–294. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)64359-7.
22. Crushell E., Said A., al-Hassan A., Walsh K. Occlusion of an aberrant artery to a pulmonary sequestration using a duct occluder. *J. Interv. Cardiol.* 2002; 15 (5): 415–416. DOI: 10.1111/j.1540-8183.2002.tb01078.x.
23. Dresler S. Massive pleural effusion and hypoplasia of the lung accompanying extrapulmonary sequestration. *Hum. Pathol.* 1981; 12 (9): 862–864. DOI: 10.2214/ajr.175.4.1750993.
24. Conran R.M., Stocker S.T. Extralobar sequestration with frequently associated congenital cystic adenoid malformation, type 2: report of 50 cases. *Pediatr. Dev. Pathol.* 1999; 2 (5): 454–463. DOI: 10.1007/s100249900149.
25. McMullin N., Doi O., Kent M. The spectrum of bronchopulmonary foregut malformations: a case of combined bronchogenic cyst and sequestration. *Pediatr. Surg. Int.* 1987; 2: 304–306. DOI: 10.1007/BF00176205.
26. Heithoff K.B., Sane S.M., Williams H.J. et al. Bronchopulmonary foregut malformations: a unifying etiological concept. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1976; 126 (1): 46–55. DOI: 10.2214/ajr.126.1.46.
27. Buntain W.L., Woolley M.M., Mahom G.H. et al. Pulmonary sequestration in children: a twenty-five year experience. *Surgery.* 1977; 81 (4): 413–420.
28. Curtis M.R., Mooney D.P., Vaccaro T.J. et al. Prenatal ultrasound characterization of the suprarenal mass: distinction between neuroblastoma and subdiaphragmatic extralobar pulmonary sequestration. *J. Ultrasound. Med.* 1997; 16 (2): 75–83. DOI: 10.7863/jum.1997.16.2.75.
29. White J., Chan Y.F., Neuberger S., Wilson T. Prenatal sonographic detection of intra-abdominal extralobar pulmonary sequestration: report of three cases and literature review. *Prenat. Diagn.* 1994; 14 (8): 653–658. DOI: 10.1002/pd.1970140802.
30. Chan Y.F., Oldfield R., Vogel S., Ferguson S. Pulmonary sequestration presenting as a prenatally detected suprarenal lesion in a neonate. *J. Pediatr. Surg.* 2000; 35 (9): 1367–1369. DOI: 10.1053/jpsu.2000.9337.
31. Zhang N., Zeng Q., Chen C. et al. Distribution, diagnosis, and treatment of pulmonary sequestration: report of 208 cases. *J. Pediatr. Surg.* 2019; 54 (7): 1286–1292. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.08.054.
32. Qian X., Sun Y., Liu D. et al. Pulmonary sequestration: a case report and literature review. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (11): 21822–21825. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4723995/>
33. Laurin S., Aronson S., Schuller H., Henrikson H. Spontaneous hemothorax from bronchopulmonary sequestration: unusual angiographic and pathologic-anatomic findings. *Pediatr. Radiol.* 1980; 10 (1): 54–56. DOI: 10.1007/BF01644345.
34. Arcomano J.P., Azzoni A.A. Intralobar pulmonary sequestration and intralobar enteric sequestration associated with vertebral anomalies. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 1967; 53 (4): 470–476. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)43170-X.
35. Sun X., Xiao Y. Pulmonary sequestration in adult patients: a retrospective study. *Eur. J. Cardio Thorac. Surg.* 2015; 48 (2): 279–282. DOI: 10.1093/ejcts/ezu397.
36. Lin C.H., Chuang C.Y., Hsia J.Y. et al. Pulmonary sequestration—differences in diagnosis and treatment in a single institution. *J. Chin. Med. Assoc.* 2013; 76 (7): 385–389. DOI: 10.1016/j.jcma.2013.04.002.
37. Klebs E. Missbildungen der Lunge. *Aetl Cor-blff Bohem.* 1874; 2: 111–121.
38. Gerle R.D., Jaretzki A. III, Ashley C.A., Berne A.S. Congenital bronchopulmonary-foregut malformation: pulmonary sequestration communicating with the gastrointestinal tract. *N. Engl. J. Med.* 1968; 278 (26): 1413–1419. DOI: 10.1056/NEJM196806272782602.
39. Srikanth M.S., Ford E.G., Stanley P., Mahour G.H. Communicating bronchopulmonary foregut malformations: classification and embryogenesis. *J. Pediatr. Surg.* 1992; 27 (6): 732–736. DOI: 10.1016/s0022-3468(05)80103-4.
40. Leithiser R.E., Capitano M.A., Macpherson R.I., Wood B.P. “Communicating” bronchopulmonary foregut malformations. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1986; 146 (2): 227–231. DOI: 10.2214/ajr.146.2.227.
41. Pan G., Singleton E., Nihill M., Harberg F. A case of bilateral gastric bronchopulmonary-foregut malformation. *Pediatr. Radiol.* 1989; 19 (6-7): 463–464. DOI: 10.1007/BF02387659.
42. Murray M.E., Given-Wilson R.M., Christopher J.A., Jeffrey I.J. Bilateral communicating bronchopulmonary foregut malformations in an infant with multiple congenital anomalies. *Pediatr. Radiol.* 1994; 24 (2): 128–130. DOI: 10.1007/BF02020170.
43. Sumner T.E., Auringer S.T., Cox T.D. A complex communicating bronchopulmonary foregut malformation: diagnostic imaging and pathogenesis. *Pediatr. Radiol.* 1997; 27 (10): 799–801. DOI: 10.1007/s002470050236.
44. Yasufuku M., Hatakeyama T., Maeda K. et al. Bronchopulmonary foregut malformation: a large bronchogenic cyst communicating with an esophageal duplication cyst. *J. Pediatr. Surg.* 2003; 38 (2): e2. DOI: 10.1053/jpsu.2003.50062.
45. Weitzman J.J., Brennan L.P. Bronchogastric fistula, pulmonary sequestration, malrotation of the intestine and Meckel’s diverticulum — a new association. *J. Pediatr. Surg.* 1998; 33 (11): 1655–1657. DOI: 10.1016/s0022-3468(98)90602-9.
46. Fowler C.L., Pokorny W.J., Wagner M.L., Kessler M.S. Review of bronchopulmonary foregut malformations. *J. Pediatr. Surg.* 1988; 23 (9): 793–797. DOI: 10.1016/s0022-3468(88)80224-0.
47. Bowen A.D. 3<sup>rd</sup>, Parry W.H. Bronchopulmonary foregut malformation in the Goldenhar anomaly. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1980; 134 (1): 186–188. DOI: 10.2214/ajr.134.1.186.
48. Bolck F. Zur frage der entstehung von nebenlungen. *Virchows Arch. path Anat.* 1950; 319: 20–43. DOI: 10.1007/BF02439509.
49. Hubbard A.M., Adzick N.S., Crombleholme T.M. et al. Congenital chest lesions: diagnosis and characterization with prenatal MR imaging. *Radiology.* 1999; 212 (1): 43–48. DOI: 10.1148/radiology.212.1.r99jl3143.
50. Dhingra R., Coakley F.V., Albanese C.T. Prenatal sonography and MR imaging of pulmonary sequestration. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2003; 180 (2): 433–437. DOI: 10.2214/ajr.180.2.1800433.
51. John P.R., Beasley S.W., Mayne V. Pulmonary sequestration and related congenital disorders. A clinico-radiological review of 41 cases. *Pediatr. Radiol.* 1989; 20 (1-2): 4–9. DOI: 10.1007/BF02010625.
52. Ko S.F., Ng S.H., Lee T.Z. et al. Pictorial essay: noninvasive imaging of bronchopulmonary sequestration. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2000; 175 (4): 1005–1012. DOI: 10.2214/ajr.175.4.1751005.
53. Berman D.R., Treadwell M.C. Ultrasound evaluation of the fetal thorax. In: Norton M.E., Scutt L.M., Fildstein V.A., eds. *Callen’s ultrasonography in obstetrics and gynecology*. 6<sup>th</sup> Edn. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017: 346–370. Available at: [Akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2018/10/Callens-ultrasonography-in-obstetrics-and-gynecology.pdf](https://akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2018/10/Callens-ultrasonography-in-obstetrics-and-gynecology.pdf)
54. Kaude K.V., Laurin S. Ultraonographic demonstration of systemic artery feeding extrapulmonary sequestration. *Pediatr. Radiol.* 1984; 14 (4): 226–227. DOI: 10.1007/BF01042246.
55. Deeg K.H., Hofbeck M., Singer H. Diagnosis of intralobar lung sequestration by colour-coded Doppler sonography. *Eur. J. Pediatr.* 1992; 151 (9): 710–712. DOI: 10.1007/BF01957580.
56. Ikezoe J., Murayama S., Godwin J.D. et al. Bronchopulmonary sequestration: CT assessment. *Radiology.* 1990; 176 (2): 375–379. DOI: 10.1148/radiology.176.2.2367650.
57. Hang J.D., Guo Q.Y., Chen C.X., Chen L.Y. Imaging approach to the diagnosis of pulmonary sequestration. *Acta Radiol.* 1996; 37 (6): 883–888. DOI: 10.1177/02841851960373P288.
58. Pessar M.L., Soulen R.L., Kan J.S. et al. MRI demonstration of pulmonary sequestration. *Pediatr. Radiol.* 1988; 18 (3): 229–231. DOI: 10.1007/BF02390401.
59. Kouchi K., Yoshida H., Matsunaga T. et al. Intralobar bronchopulmonary sequestration evaluated by contrast-enhanced three-dimensional MR angiography. *Pediatr. Radiol.* 2000; 30 (11): 774–775. DOI: 10.1007/s002470000329.

60. Ranniger K., Valvassori G.E. Angiographic diagnosis of intralobar pulmonary sequestration. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* 1964; 92: 540–546.
61. Turk L.N. 3<sup>rd</sup>, Lindskog G.E. The importance of angiographic diagnosis in intralobar pulmonary sequestration. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1961; 41: 299–305. DOI: 10.1016/S0022-5223(20)31690-1.
62. Evrard V., Ceulemans J., Coosemans W. et al. Congenital malformations of the lung. *World J. Surg.* 1999; 23 (11): 1123–1132. DOI: 10.1007/s002689900635.
63. Kobayashi Y., Abe T., Sato A. et al. Radionuclide angiography in pulmonary sequestration. *J. Nucl. Med.* 1985; 26 (9): 1035–1038. Available at: <https://jnm.snmjournals.org/content/jnumed/26/9/1035.full.pdf>
64. Hilfiker M.L., Telepak R.J., Jewell P.F., Hartshorne M.F. Fourier phase analysis of first pass data non-invasive detection of pulmonary sequestration. *J. Nucl. Med.* 1995; 36 (2): 244–246. Available at: <https://jnm.snmjournals.org/content/36/2/244>
65. Bratu I., Flageole H., Chen M.F. et al. The multiple facets of pulmonary sequestration. *J. Pediatr. Surg.* 2001; 36 (5): 784–790. DOI: 10.1053/jpsu.2001.22961.
66. Mezzetti M., Dell'Agnola C.A., Bedoni M. et al. Video-assisted thorascopic resection of pulmonary sequestration in an infant. *Ann. Thorac Surg.* 1996; 61 (6): 1836–1837. DOI: 10.1016/0003-4975(96)00062-8.
67. Glüer S., Scharf A., Ure B.M. Thorascopic resection of extralobar sequestration in a neonate. *J. Pediatr. Surg.* 2002; 37 (11): 1629–1631. DOI: 10.1053/jpsu.2002.36199.
68. Albanese C.T., Sydorak R.M., Tsao K.J., Lee H. Thorascopic lobectomy for prenatally diagnosed lung lesions. *J. Pediatr. Surg.* 2003; 38 (4): 553–555. DOI: 10.1053/jpsu.2003.50120.
69. Rothenberg S.S., Pokorny W.J. Experience with a total muscle-sparing approach for thoracotomies in neonates, infants and children. *J. Pediatr. Surg.* 1992; 27 (8): 1157–1159. DOI: 10.1016/0022-3468(92)90579-v.
70. Tokel K., Boyvat F., Varan B. Coil embolization of pulmonary sequestration in two infants: a safe alternative to surgery. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2000; 175 (4): 993–995. DOI: 10.2214/ajr.175.4.1750993.
71. Park S.T., Yoon C.H., Sung K.B. et al. Pulmonary sequestration in a newborn infant: treatment with arterial embolization. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 1998; 9 (4): 648–650. DOI: 10.1016/s1051-0443(98)70337-9.
72. Curros F., Chigot V., Edmond S. et al. Role of embolisation in the treatment of bronchopulmonary sequestration. *Pediatr. Radiol.* 2000; 30 (11): 769–773. DOI: 10.1007/s002470000332.
73. He B., Sun M.S., Niu Y. et al. Hybrid and endovascular treatment of pulmonary sequestration: two case reports and literature review. *Ann. Vasc. Surg.* 2020; 69: 447.e1–447.e8. DOI: 10.1016/j.avsg.2020.06.066.

Поступила: 27.12.22

Принята к печати: 20.04.23

Received: December 27, 2022

Accepted for publication: April 20, 2023

#### Информация об авторах / Authors Information

**Баженов Александр Викторович** — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории инвазивных технологий в составе научно-клинического отдела Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 333-44-38; e-mail: ai0803@mail.ru (SPIN: 2260-6090; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0519-0523>)

**Alexander V. Bazhenov**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Invasive Technologies as part of the Scientific and Clinical Department, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 333-44-38; e-mail: ai0803@mail.ru (SPIN: 2260-6090; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0519-0523>)

**Мотус Игорь Яковлевич** — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией инвазивных технологий в составе научно-клинического отдела Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии с курсом торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 333-44-38; e-mail: igormotus@yandex.ru (SPIN: 7544-4840; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3092-6504>)

**Igor Ya. Motus**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Laboratory of Invasive Technologies as part of the Scientific and Clinical Department, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology with a course of thoracic surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural Federal State

Medical University”, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 333-44-38; e-mail: igormotus@yandex.ru (SPIN: 7544-4840; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3092-6504>)

**Бердников Роман Борисович** — к. м. н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 333-44-46; e-mail: rberdnikov@yandex.ru (SPIN: 7361-8340; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0537-025X>)

**Roman B. Berdnikov**, Candidate of Medicine, Pathologist, Pathoanatomical Department, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Associate Professor, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural Federal State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 333-44-46; e-mail: rberdnikov@yandex.ru (SPIN: 7361-8340; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0537-025X>)

**Ромашин Алексей Сергеевич** — ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 333-44-38; e-mail: aleksei.romakhin@yandex.ru  
**Alexey S. Romakhin**, Assistant, Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural Federal State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 333-44-38; e-mail: aleksei.romakhin@yandex.ru

#### Участие авторов

**Баженов А.В., Мотус И.Я.** — концепция и дизайн обзора  
**Баженов А.В., Мотус И.Я., Бердников Р.Б., Ромашин А.С.** — сбор и обработка материала

**Баженов А.В., Мотус И.Я., Бердников Р.Б., Ромашин А.С.** — написание текста

**Баженов А.В., Мотус И.Я.** — редактирование текста

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

#### Authors Contribution

**Bazhenov A.V., Motus I.Ya.** — concept and design of the review

**Bazhenov A.V., Motus I.Ya., Berdnikov R.B., Romakhin A.S.** — data collection and processing

**Bazhenov A.V., Motus I.Ya., Berdnikov R.B., Romakhin A.S.** — writing the text

**Bazhenov A.V., Motus I.Ya.** — editing the manuscript

All the authors made a sufficient contribution to the search and analytical work, wrote and approved the final version of the manuscript prior to the publication. All the authors share the responsibility for the integrity of all article parts.



# Внутридолевая бронхолегочная секвестрация: пример позднего дебюта редкой врожденной патологии

М.А.Третьяков, А.Ю.Третьяков ✉

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, 85

## Резюме

Бронхолегочная секвестрация (БЛС) относится к редким врожденным порокам развития легких с наличием невентилируемого диспластического фрагмента паренхимы, отделенного от основного бронхиального дерева с системным кровоснабжением через aberrantные артерии, венозным оттоком в системное венозное русло или легочные вены, имеющего общую с остальным легким (для внутридолевой (внтДБЛС)), либо самостоятельную (для внедолевой (внеДБЛС)) висцеральную плевру. **Целью** исследования явилось описание необычного позднего дебюта правосторонней внтДБЛС, характеризующейся псевдопневмическим вариантом течения у пациентки с сопутствующей патологией грудного отдела позвоночника и диафрагмы. Обсуждаются также вопросы формирования, манифестации, диагностики, дифференциальной диагностики, осложнений и лечения внтДБЛС и ее сочетания с иными аномалиями развития. **Заключение.** БЛС необходимо рассматривать в ситуациях необычного течения пульмонологической патологии, особенно в случае ее локализации в базальных сегментах левого (чаще) или правого (реже) легкого, характеризующейся аномальным кровоснабжением и другими пороками развития.

**Ключевые слова:** бронхолегочная секвестрация; врожденный порок развития легких.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Финансовая поддержка публикации отсутствовала.

**Этическая экспертиза.** Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Пациент подписал добровольное информированное согласие на публикацию информации и изображений в научно-практическом журнале «Пульмонология».

**Благодарности.** Авторы выражают искреннюю признательность ассистенту кафедры госпитальной терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации врачу-пульмонологу Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» (Белгород) О.В.Ермилову и ассистенту кафедры анатомии и гистологии человека Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующему отделением онкоморфологии Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Белгородское патологоанатомическое бюро» Р.Р.Хабидуллину за предоставленные материалы, необходимые для написания данной статьи.

© Третьяков М.А. и соавт., 2023

Для цитирования: Третьяков М.А., Третьяков А.Ю. Внутридолевая бронхолегочная секвестрация: пример позднего дебюта редкой врожденной патологии. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 697–702. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-697-702

# Intralobar bronchopulmonary sequestration: an example of the late onset of this rare congenital pathology

Mikhail A. Tretyakov, Andrey Yu. Tretyakov ✉

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Belgorod State National Research University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Pobedy 85, Belgorod, 308015, Russia

## Abstract

Bronchopulmonary sequestration (BPS) refers to a rare congenital lung malformation with a nonventilated dysplastic fragment of parenchyma separated from the main bronchial tree. This segment has a systemic blood supply through aberrant arteries and venous outflow into the systemic venous bed or pulmonary veins and has a common with the rest of the lung (intralobar BPS) or an independent (extralobar BPS) visceral pleura. **Purpose** of the study is to describe an unusual late onset of right-sided intralobar BPS characterized by a pseudopneumonic course in a patient with concomitant anomalies of the thoracic spine and diaphragm; to discuss the issues of formation, manifestation, diagnosis, differential diagnosis, complications, and treatment of intralobar BPS, and to consider its combination with other developmental anomalies. **Conclusion.** BLS should be considered in patients with an unusual course of pulmonary anomalies, especially localized in the basal segments of the left (more common) or right (less common) lung and characterized by abnormal blood supply and other malformations.

**Key words:** bronchopulmonary sequestration, congenital lung malformation.

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

**Funding.** The publication had no financial support.

**Ethical expertise.** The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The patient signed voluntary informed consent for the publication of information and images in the scientific and practical journal “Pulmonology”.

**Acknowledgments.** The authors express their sincere gratitude to O.V.Ermilov, assistant of the Department of Hospital Therapy of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Belgorod State National Research University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, pulmonologist of the Regional State Budgetary Healthcare Institution “Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph” (Belgorod), and R.R.Khabibullin, assistant of the Department of Human Anatomy and Histology of the Federal State Autonomous



Educational Institution of Higher Education “Belgorod State National Research University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Head of the Department of Oncomorphology of the Regional State Budgetary Institution of Public Health “Belgorod Pathological Anatomical Bureau”, for providing the materials to write this article.

© Tretyakov M.A. et al., 2023

For citation: Tretyakov M.A., Tretyakov A.Yu. Intralobar bronchopulmonary sequestration: an example of the late onset of this rare congenital pathology. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 697–702 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-697-702

Бронхолегочная секвестрация (БЛС) является врожденным пороком развития легких (ВПРЛ), при котором присутствует дополнительный, не участвующий в газообмене аномальный участок ткани, отделенный от основного бронхиального дерева и снабжаемый кровью через одну или несколько aberrантных артерий большого круга с венозным оттоком в системное венозное русло (полые вены), либо сохраняющий его в легочные вены; от того, имеет ли такой фрагмент общую висцеральную плевру с основным легким или наделен собственной, зависит обозначение клинического варианта БЛС — внутридолевая (внтДБЛС) или внедолевая (внеДБЛС). Среди других ВПРЛ БЛС составляет всего 0,15–6,4 % [1].

Являясь ВПРЛ, БЛС часто проявляется уже в детском возрасте, нередко сочетаясь с дефектами развития соседних анатомических структур. Общность плевры и непосредственный контакт диспластического участка с нормальной легочной тканью при внтДБЛС предполагает возможность не только гематогенного, но воздушного инфицирования секвестра коллатеральным вентиляционным потоком с развитием рецидивирующей инфекционно-воспалительной реакции. Вот почему > 50 % случаев такой патологии диагностируется в первое десятилетие жизни, поздний дебют менее характерен [2]. В качестве демонстрации последнего представлено следующее клиническое наблюдение.

### Клиническое наблюдение

Пациентка М. 54 лет поступила в отделение с жалобами на одышку при физической нагрузке, кашель с желтой мокротой. Считает себя больной около 1 года, периодически отмечалось повышение температуры тела до 38 °С, беспокоили кашель с мокротой и одышка. По данным рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) обнаружены зона инфильтрации легочной ткани в нижней доле справа с жидкостными включениями и грыжа пояснично-реберного треугольника справа (рис. 1).

Не курит, употребление алкоголя отрицает; экстирпация матки 6 лет назад по поводу злокачественного новообразования; страдает гипертонической болезнью; врожденный правосторонний кифосколиоз грудного отдела 3-й степени; варикозная болезнь вен нижних конечностей. При поступлении состояние удовлетворительное, стабильное. Телосложение нормостеническое, сознание ясное, кожные покровы и видимые слизистые — без особенностей. Дыхание через нос свободное. Частота дыхательных движений — 18 в минуту. Сатурация кислородом — 97 %. Кифосколиотическая деформация грудной клетки, в акте дыхания обе половины участвуют неравномерно за счет деформации, пальпация грудной клетки безболезненная, легочный перкуторный звук, дыхание везикулярное, в нижних отделах справа по задней поверхности дыхание ослаблено, выслу-

шиваются сухие низкотональные хрипы в нижних отделах с обеих сторон. Область сердца и крупных сосудов не изменена, тоны приглушенные, ритмичные, пульс — 70 в минуту, артериальное давление — 130 / 80 мм рт. ст. Живот участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный, печень и селезенка не пальпируются. Стул, диурез — в норме. Область почек при пальпации — безболезненная.

Результаты общего анализа крови:

- скорость оседания эритроцитов — 7 мм / ч;
- гемоглобин — 148 г / л;
- эритроциты —  $5,1 \times 10^{12}$  / л;

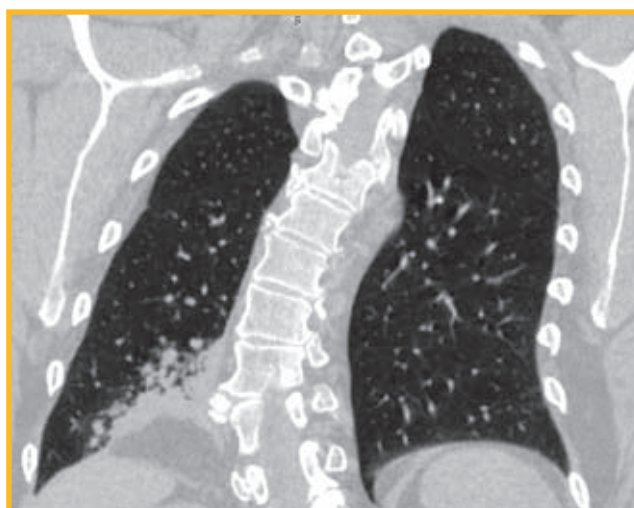


Рис 1. Компьютерная томограмма легких (аксиальная и фронтальная проекции): зона инфильтрации легочной ткани без бронхограмм неоднородной структуры с жидкостными включениями в S7 и S10 справа, грыжа пояснично-реберного треугольника справа, кифосколиотическая деформация грудной клетки

Figure 1. Computed tomography of the lungs (axial and frontal views): zone of infiltration in lower lobe of right lung without bronchograms of heterogeneous structure with liquid inclusions in S7 and S10, hernia of the lumbar-costal triangle on the right, kyphoscoliotic deformation of the chest

- гематокрит — 0,5;
- тромбоциты —  $363,0 \times 10^9 / \text{л}$ ;
- лейкоциты —  $14,6 \times 10^9 / \text{л}$ ;
- нейтрофилы — 86,0 %;
- лимфоциты — 9,3 %;
- моноциты — 4,3 %;
- эозинофилы — 0,1 %;
- базофилы — 0,3 %).

Результаты биохимического анализа крови:

- общий белок — 80,8 г / л;
- мочевины — 7,13 ммоль / л;
- креатинин — 95 мкмоль / л;
- глюкоза — 6,4 ммоль / л;
- аспаратаминотрансфераза — 17,3 ед. / л;
- аланинаминотрансфераза — 26,5 ед. / л;
- С-реактивный белок — 3,5 мг / л;
- IgE общий — 175 МЕ / мл;
- фибриноген — 4,25 г / л.

При ультразвуковом исследовании ОГК выявлена свободная жидкость в правой плевральной полости (толщина полоски — до 10 мм), а также уплотнение аорты, створок аортального клапана, концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, нарушение диастолической функции левого желудочка 1-го типа, незначительная митральная регургитация, увеличение полости левого предсердия.

По данным бронхоскопии органической патологии не обнаружено, результаты цитологического исследования полученного материала свидетельствуют о наличии цилиндрических и базальных клеток бронхиального эпителия с пролиферацией и дегенеративными изменениями без элементов злокачественной метаплазии и кислотоустойчивых микобактерий.

Проведена антибактериальная терапия комбинацией цефепима 4 г в сутки и левофлоксацина 500 мг в сутки в течение 10 дней, на фоне которой отмечены нормализация температуры, снижение уровня лейкоцитов в крови до  $7,9 \times 10^9 / \text{л}$ . Однако инфильтративные изменения в паренхиме правого легкого сохранялись. Выполнена ангиопульмонография, по результатам которой установлено, что от дистальных отделов грудной аорты к указанному участку паренхимы отходит дополнительная артерия (рис. 2).

Выполнена нижняя лобэктомия справа. При осмотре выявлено незаращение главной междолевой щели, в S9–S10 пальпируется плотное образование 5–7 см в диаметре, легочная связка уплотнена, в ней пальпируется кровеносный сосуд (артерия) с венозным оттоком в легочную вену. Проведено гистологическое исследование полученного операционного материала (рис. 3).

Заключительный клинический диагноз: внтДБЛС нижней доли правого легкого, кистозно-абсцедирующая форма с формированием хронического абсцесса.

## Обсуждение

БЛС является редким заболеванием: в списке других ВПРЛ занимает одно из последних мест, составляя лишь 0,15–6,4 %. Основу болезни составляет нарушение морфогенеза в области примитивной передней кишки во время формирования в ее вентральной части первичной закладки легкого («почки»); когда размер эмбриона составляет 4 мм, данный зачаток легкого делится на 2 первичных бронха с последующим «почкованием» ткани для 5 легочных долей. Далее рост легких происходит в вентральном и каудальном направлениях, теряя при этом связь с аортой, а ле-

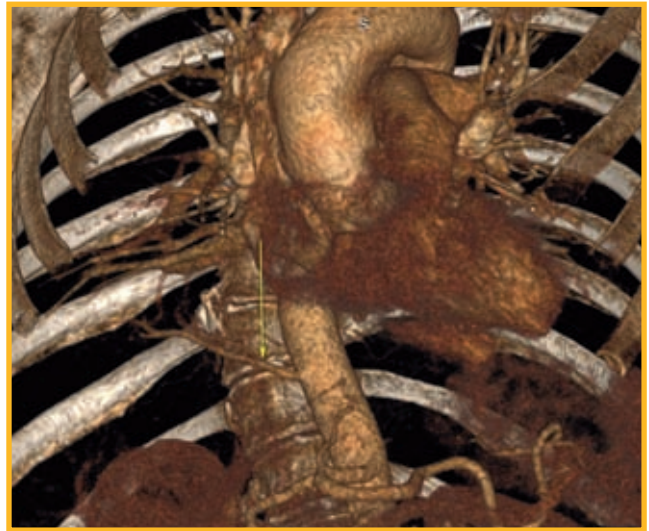


Рис. 2. Ангиопульмонография (3D-реконструкция): от дистальных отделов грудной аорты к указанному ранее участку паренхимы правого легкого отходит дополнительная артерия до 5 мм в диаметре (указано стрелкой), анатомически правильно в нем разветвляющаяся

Figure 2. Pulmonary angiogram (3D-reconstruction): an additional artery (indicated by the arrow) up to 5 mm in diameter departs from the distal part of the thoracic aorta to the previously indicated section of the parenchyma of the right lung and branches in it with normal branching anatomy

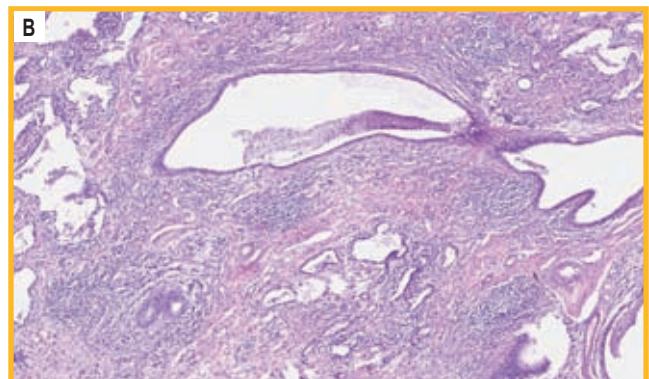
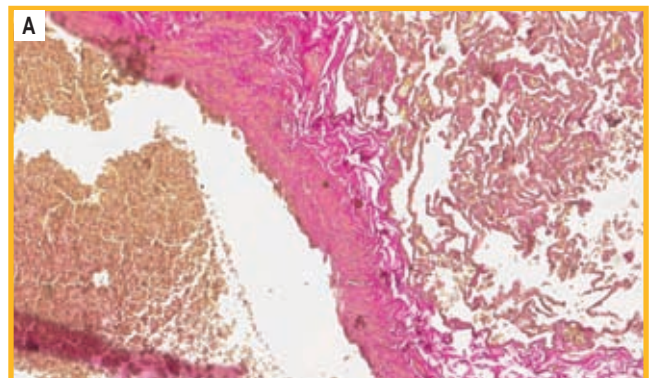


Рис. 3. Гистологическая картина биопсийного материала: А — стенка мышечно-эластической артерии (окраска по Ван Гизону;  $\times 100$ ); В — терминальная бронхиола неправильной формы, отсутствие альвеол, микрокисты в фиброзной ткани (окраска гематоксином и эозином;  $\times 50$ )

Figure 3. Histologic analysis of the biopsy material: A, wall of the muscular-elastic artery; Van Gieson staining;  $\times 100$ ; B, irregular terminal bronchiole, absence of alveoli, microcysts in fibrous tissue (staining with hematoxylin and eosin;  $\times 50$ )



гочные артерии и вены создаются независимо вокруг развивающегося легкого. После этого осуществляется повторное соединение с аортой и образование бронхиального артериального кровообращения. Наличие дополнительного зачатка и сохранение в течение всего раннего эмбрионального периода его связи с растущей в каудальном направлении аортой определяет развитие легочного секвестра, лишённого вследствие этого бронхиальных артерий [2]. Секвестр не только кровоснабжается непосредственно из аорты (92,6 % — при внтДБЛС и 77,8 % — при внеДБЛС) через aberrантные артерии, но и мигрирует по мере ее роста преимущественно в базальные отделы. Так, 97,8 % случаев внтДБЛС и 77,4 % внеДБЛС локализируются рядом с нижней долей, а для внеДБЛС свойственна еще поддиафрагмальная (1,5 %) и абдоминальная (8,2 %) локализации [3]. Сама aberrантная артерия достаточно крупная (диаметр — 6–7 мм), относится к классу сосудов эластического типа, располагается в легочной связке и отличается значительной неустойчивостью к атеросклеротическим изменениям (в 15–20 % БЛС таких артерий несколько) [4].

Общностью морфогенеза секвестра и аорты объясняется причина относительного преобладания левосторонних форм патологии как для внтДБЛС (57,3 %), так и (особенно) для внеДБЛС (78,9 %) [3]. Наоборот, у пациентки наблюдалась правосторонняя внтДБЛС, при которой требовалось исключение другой врожденной патологии правого легкого — синдрома «ятагана».

При совпадении сроков закладки (развития) нормальной и дополнительной ткани секвестр покрывается общей висцеральной плеврой, становясь внутридолевым, когда же такой процесс не синхронизирован, листки висцеральной плеврой независимы и секвестр формируется как внедолевой. Редким вариантом секвестрации является сочетание сразу обеих форм — внтДБЛС и внеДБЛС, указывая на возможность двухфазной последовательности почкования аномальных закладок на различных этапах раннего эмбриогенеза [3, 5].

С учетом существования т. н. гибридных вариантов ВПРЛ, где БЛС примерно у 13 % больных сочетается с другой патологией — врожденным пороком развития легочных дыхательных путей (*Congenital Pulmonary Airway Malformations* — СРАМ), для которой установлен факт ненормальной экспрессии гомеостатических генов (*Hoxb-5*), генов факторов транскрипции (*Nkx2, Yul* и др.), факторов роста (*PDGF-B*), ответственных за органогенез, можно предположить причастность этой дисфункции и к появлению секвестрации [6, 7]. При этом БЛС появляется спорадически, не относится к наследственной патологии, семейная история болезни здесь отсутствует.

Приблизительно каждый 10-й случай внтДБЛС сочетается с иными пороками развития. В представленном наблюдении у пациентки отмечен правосторонний кифосколиоз грудного отдела позвоночника с ипсилатеральной диафрагмальной грыжей. Такие дефекты относятся к наиболее частым дисэмбриогенетическим дополнениям внтДБЛС, занимая для

патологии осевого скелета 1-е место списка сопутствующих аномалий, тогда как нарушения диафрагмы значатся третьими по встречаемости после ситуаций пищеводно-бронхиальных дивертикулов, которыми сопровождается секвестрация [3].

При коллатеральной аэрогенной и гематогенной колонизации инфекционными агентами неполноценной ткани секвестра, особенно внтДБЛС, повышается риск рецидивирующего воспаления, причем более чем у 50 % больных эпизоды респираторной инфекции отмечаются уже в раннем детском возрасте. Гораздо реже, как в представленном клиническом наблюдении, такое клиническое начало болезни регистрируется у лиц старше 50 лет [8, 9].

Инфекционно-воспалительная реакция в диспластическом очаге и далее — в парасеквестральной паренхиме и плевре бывает обусловлена не только респираторной негоспитальной флорой, но и представителями группы неферментирующих бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*), плесневыми грибами (*Aspergillus spp.*) и микобактериями [10, 11].

Физикальные симптомы такого процесса здесь мало отличаются от локального уплотнения легочной ткани или реакции плевры иной природы, только представленность хрипов и количества мокроты в ситуации незначительного вовлечения паренхимы, окружающей секвестр, будет гораздо меньшей, чем при обычной пневмонии, а разрешение инфильтрата на фоне антимикробной терапии и клинического улучшения — всегда неполным. Отдельно следует отметить 2 причины появления продуктивного кашля и кровохарканья в момент рецидива при внтДБЛС:

- парасеквестральное вовлечение анатомически нормальной бронхолегочной ткани, включая формирование тут бронхоэктазов;
- инфекционно-воспалительная деструкция ткани секвестра и лизис стенки близлежащего правильно сформированного бронха.

В случае внтДБЛС (при наличии хронического воспаления) по результатам бронхографического теста в той или иной мере продемонстрировано в 30 % случаев поступление контраста в аномальную зону, в 14 % — непосредственная связь секвестра с основным бронхиальным деревом [3]. Абсцедирование секвестра с вовлечением в некротический процесс aberrантной артерии по факту системного уровня артериального давления в ней чревато жизнеугрожающим легочным кровотечением или гемотораксом. Кроме пневмониеподобной картины и гемоторакса, третьей клинической формой внтДБЛС является псевдоопухолевый вариант. Особым, хотя и более редким проявлением БЛС может быть сердечная недостаточность, которая является итогом хронической перегрузки давлением правого или левого желудочков при типе шунтирования «аорта-абerrантная артерия-венозный дренаж секвестра в полую вену» (лево-правый сброс) или «аорта-абerrантная артерия-венозный дренаж секвестра в легочную вену» (лево-левый сброс) соответственно.

Диагностика БЛС основана на соблюдении следующих 3 условий: обнаружение aberrантной артерии



(радиологическим или ультразвуковым методом), связанного с ней аномального (независимого от остального бронхиального дерева) фрагментом легкого, преимущественно расположенного в заднебазальных отделах нижней доли, а также исключение иной ВПРЛ с ненормальным системным кровоснабжением. В случае КТ- или МРТ-визуализации сосуда дополнительной ангиографической оценки обычно больше не требуется [12]. Сам секвестр при внтДБЛС на КТ может быть представлен узлом, консолидацией (гомогенной или, если есть кисты, гетерогенной), либо зоной повышенной прозрачности. Формирование последней картины обусловлено воздушными ловушками, когда коллатеральный поток с привнесением газа в секвестр не находит выхода из-за отсутствия бронхиального сообщения. Обычная рентгенография ОГК имеет меньшую диагностическую ценность, помимо неспецифической картины внтДБЛС в виде участка консолидации, узла или кистозного / мультикистозного поражения, лишь иногда можно заметить артерию с формой дополнительного трубчатого образования, отходящего от аорты [12].

По результатам гистологического исследования, как и представленного клинического наблюдения, при внтДБЛС продемонстрирована картина хронического воспаления (80 %), аномально структурированных бронхов (45 %), фиброза (27 %), а также зон ненормальных альвеол (8 %) [3].

При диагностике БЛС следует исключать иную похожую патологию — врожденный венолобарный синдром (или синдром Халаша, синдром «ятагана» и др.). Для этого синдрома свойственна вариабельная гипоплазия (с двухдолевым строением) всего правого легкого, его аномальное системное кровоснабжение с полным или частичным венозным оттоком в нижнюю полую вену, а также декстропозиция сердца [13]. Помимо венолобарного синдрома, дифференциальный диагноз при БЛС строится по правилу исключения традиционной патологии — пневмонии, нагноительных заболеваний легких, первичной или метастатической неоплазии.

Основным правилом терапии внтДБЛС у взрослых является хирургическое лечение с резекцией ткани секвестра или нижней доли. Целью такой тактики является снижение вероятности жизнеугрожающих осложнений БЛС (массивного кровотечения, пневмоторакса и т. п.). В педиатрической практике, наоборот, допустима выжидательная программа и консервативное лечение бронхолегочной инфекции [6, 9, 10, 14].

## Заключение

В силу чрезвычайно малой распространенности и отсутствия специфики клинических проявлений, особенно при позднем дебюте, БЛС представляет значительные диагностические трудности, скрываясь под маской пневмонии, паразитарных или нагноительных заболеваний легких, фтизиатрической и онкологической патологии. Между тем при помощи существующих визуализационных технологий возможно выявить диспластический участок паренхимы с ненормальным

венозным оттоком и / или кровоснабжением посредством аберрантной артерии большого круга кровообращения, часто локализующийся в базальных отделах легких и сочетающийся с другими пороками развития.

Таким образом, особенностью представленного наблюдения внтДБЛС у пациентки старше 50 лет являлось его длительное бессимптомное течение, псевдопневмоническое клиническое начало в комбинации с врожденным кифосколиозом грудного отдела позвоночника и дефектом диафрагмы.

## Литература

1. Nadeem M., Elnazir B., Greally P. Congenita pulmonary malformation in children. *Scientifica*. 2012; 2012: 209896. DOI: 10.6064/2012/209896.
2. Sade R.M., Clouse M., Ellis F.H. Jr. The spectrum of pulmonary sequestration. *Ann. Thorac. Surg.* 1974; 18 (6): 644–658. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)64417-7.
3. Savic B., Birtel F.J., Tholen W. et al. Lung sequestration: report of seven cases and review of 540 published cases. *Thorax*. 1979; 34 (1): 96–101. DOI: 10.1136/thx.34.1.96.
4. Ellis K. Fleischner lecture: Developmental abnormalities in the systemic blood supply to the lungs. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1991; 156 (4): 669–679. DOI: 10.2214/ajr.156.4.2003427.
5. Wei Y., Li F. Pulmonary sequestration: a retrospective analysis of 2625 cases in China. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 40 (1): e39–42. DOI: 10.1016/j.ejcts.2011.01.080.
6. Cook J., Chitty L.S., De Coppi P. et al. The natural history of prenatally diagnosed congenital cystic lung lesions: long-term follow-up of 119 cases. *Arch. Dis. Childhood*. 2017; 102 (9): 798–803. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311233.
7. Leblanc C., Baron M., Desselas E. et al. Congenital pulmonary airway malformations: state-of-the-art review for pediatrician's use. *Eur. J. Pediatrics*. 2017; 176 (12): 1559–1571. DOI: 10.1007/s00431-017-3032-7.
8. Rosales B.C., Estévez A.D.M., Campañá V.R. Intralobar pulmonary sequestration in adult older than 50. *Revista Cubana de Medicina*. 2014; 53 (1): 97–103. Available at: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=51194>
9. Alsumrain M., Ryu J.H. Pulmonary sequestration in adults: a retrospective review of resected and unresected cases. *BMC Pulm. Med.* 2018; 18 (1): 97. DOI: 10.1186/s12890-018-0663-z.
10. Sun X., Xiao Y. Pulmonary sequestration in adult patients: a retrospective study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2015; 48 (2): 279–282. DOI: 10.1093/ejcts/ezu397.
11. Zaccarini D.J., El-Zammar O. Pulmonary intralobar sequestration associated with aspergillosis and aspiration. *Clin. Case Rep.* 2020; 8 (10): 1880–1883. DOI: 10.1002/ccr3.3039.
12. Walker C.M., Wu C.C., Gilman M.D. et al. The imaging spectrum of bronchopulmonary sequestration. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* 2014; 43 (3): 100–114. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2014.01.005.
13. Neal K.A., Siegel M.J. The hypogenetic lung (Scimitar) syndrome. *Radiology*. 2019; 293 (3): 522. DOI: 10.1148/radiol.2019191540.
14. Костюков К.В., Демидов В.Н., Машинец Н.В., Гус А.И. Редкий случай пренатальной диагностики врожденной диафрагмальной грыжи в сочетании с легочным секвестром у плода (обзор литературы и собственное наблюдение). *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2016; (1): 40–44. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25849362>

Поступила: 01.11.22  
Принята к печати: 20.04.23

## References

1. Nadeem M., Elnazir B., Greally P. Congenita pulmonary malformation in children. *Scientifica*. 2012; 2012: 209896. DOI: 10.6064/2012/209896.
2. Sade R.M., Clouse M., Ellis F.H. Jr. The spectrum of pulmonary sequestration. *Ann. Thorac. Surg.* 1974; 18 (6): 644–658. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)64417-7.

3. Savic B., Birtel F.J., Tholen W. et al. Lung sequestration: report of seven cases and review of 540 published cases. *Thorax*. 1979; 34 (1): 96–101. DOI: 10.1136/thx.34.1.96.
4. Ellis K. Fleischner lecture: Developmental abnormalities in the systemic blood supply to the lungs. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1991; 156 (4): 669–679. DOI: 10.2214/ajr.156.4.2003427.
5. Wei Y., Li F. Pulmonary sequestration: a retrospective analysis of 2625 cases in China. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 40 (1): e39–42. DOI: 10.1016/j.ejcts.2011.01.080.
6. Cook J., Chitty L.S., De Coppi P. et al. The natural history of prenatally diagnosed congenital cystic lung lesions: long-term follow-up of 119 cases. *Arch. Dis. Childhood.* 2017; 102 (9): 798–803. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311233.
7. Leblanc C., Baron M., Desselas E. et al. Congenital pulmonary airway malformations: state-of-the-art review for pediatrician's use. *Eur. J. Pediatrics.* 2017; 176 (12): 1559–1571. DOI: 10.1007/s00431-017-3032-7.
8. Rosales B.C., Estévez A.D.M., Campañá V.R. Intralobar pulmonary sequestration in adult older than 50. *Revista Cubana de Medicina.* 2014; 53 (1): 97–103. Available at: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=51194>
9. Alsumrain M., Ryu J.H. Pulmonary sequestration in adults: a retrospective review of resected and unresected cases. *BMC Pulm. Med.* 2018; 18 (1): 97. DOI: 10.1186/s12890-018-0663-z.
10. Sun X., Xiao Y. Pulmonary sequestration in adult patients: a retrospective study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2015; 48 (2): 279–282. DOI: 10.1093/ejcts/ezu397.
11. Zaccarini D.J., El-Zammar O. Pulmonary intralobar sequestration associated with aspergillosis and aspiration. *Clin. Case Rep.* 2020; 8 (10): 1880–1883. DOI: 10.1002/ccr3.3039.
12. Walker C.M., Wu C.C., Gilman M.D. et al. The imaging spectrum of bronchopulmonary sequestration. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* 2014; 43 (3): 100–114. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2014.01.005.
13. Neal K.A., Siegel M.J. The hypogenetic lung (Scimitar) syndrome. *Radiology.* 2019; 293 (3): 522. DOI: 10.1148/radiol.2019191540.
14. Kostyukov K.V., Demidov V.N., Mashinets N.V., Gus A.I. [Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia combined with pulmonary sequestration (literature review and case report)]. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika.* 2016; (1): 40–44. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25849362> (in Russian).

Received: November 01, 2022

Accepted for publication: April 20, 2023

### Информация об авторах / Authors Information

**Третьяков Михаил Андреевич** — младший научный сотрудник Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (4722) 30-11-12; e-mail: [tretyakov.mihail2012@yandex.ru](mailto:tretyakov.mihail2012@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1694-9443>)

**Mikhail A. Tretyakov**, Junior Researcher, Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Belgorod State National Research University", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (4722) 30-11-12; e-mail: [tretyakov.mihail2012@yandex.ru](mailto:tretyakov.mihail2012@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1694-9443>)

**Третьяков Андрей Юрьевич** — д. м. н., профессор, профессор Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (4722) 30-11-12; e-mail: [open-source2007@yandex.ru](mailto:open-source2007@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1691-9439>)

**Andrey Yu. Tretyakov**, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Belgorod State National Research University", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (4722) 30-11-12; e-mail: [open-source2007@yandex.ru](mailto:open-source2007@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1691-9439>)

### Участие авторов

**Третьяков М.А.** — концепция, дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста

**Третьяков А.Ю.** — редактирование текста

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

### Authors Contribution

**Tretyakov M.A.** — concept, design of the study, collection and processing of material, text writing

**Tretyakov A.Yu.** — text editing

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

# Грибковые инфекции у пациентов на фоне прогрессирования COVID-19: патоморфологическая картина и клинические наблюдения

М.В.Мнихович<sup>1</sup> ✉, А.А.Солдатова<sup>2</sup>, С.И.Усманов<sup>2</sup>, И.А.Ширипенко<sup>2</sup>, О.А.Сидорова<sup>2</sup>, М.В.Лозина<sup>2</sup>, С.В.Снегур<sup>3</sup>, Ю.Г.Павлова<sup>3</sup>, П.П.Бакланов<sup>3</sup>, В.М.Козеев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»: 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областная клиническая больница» Министерства здравоохранения Рязанской области: Рязань, ул. Интернациональная, 3А

## Резюме

Инвазивные легочные микозы — частое осложнение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) тяжелого течения, характеризующееся стремительным распространением и высокой летальностью. Особенно важным становится изучение эпидемиологии и патоморфологии суперинфекции для понимания основного вектора в диагностике и лечении данного осложнения. Целью работы явилось рассмотрение аспектов эпидемиологии, патоморфологической картины и клинических проявлений инвазивных микозов легких на фоне течения COVID-19. Представлены клинические наблюдения за пациентами, у которых на фоне COVID-19 при получении соответствующей терапии развилась грибковая суперинфекция (кандидоз, аспергиллез). Рассмотрены и изучены результаты аутопсийного исследования с применением световой микроскопии и использованием рутинных методов окраски микропрепаратов. При оценке макроскопической картины поражения и данных гистологического исследования подробно описаны морфологические изменения в легких, характерные для сочетания грибковой (кандидоз, аспергиллез) и вирусной (COVID-19) инфекций. **Заключение.** Данные патологоанатомического исследования имеют важное значение как для фундаментальных дисциплин, так и для клинической практики, поскольку являясь основой для поиска новых способов лечения пациентов с коморбидной патологией и разработки прогностического алгоритма.

**Ключевые слова:** COVID-19, грибковая суперинфекция, аспергиллез, кандидоз, патологическая анатомия.

**Конфликт интересов:** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование:** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

© Мнихович М.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Мнихович М.В., Солдатова А.А., Усманов С.И., Ширипенко И.А., Сидорова О.А., Лозина М.В., Снегур С.В., Павлова Ю.Г., Бакланов П.П., Козеев В.М. Грибковые инфекции у пациентов на фоне прогрессирования COVID-19: патоморфологическая картина и клинические наблюдения. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 703–712. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-703-712

# Fungal infections in patients with progressing COVID-19: pathomorphology and description of clinical cases

Maxim V. Mnikhovich<sup>1</sup> ✉, Antonina A. Soldatova<sup>2</sup>, Sergey I. Usmanov<sup>2</sup>, Ivan A. Shiripenko<sup>2</sup>, Olga A. Sidorova<sup>2</sup>, Milena V. Lozina<sup>2</sup>, Svetlana V. Snegur<sup>3</sup>, Yulia G. Pavlova<sup>3</sup>, Pavel P. Baklanov<sup>3</sup>, Vladislav M. Kozeev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”: ul. Tsyurupy 3, Moscow, 117418, Russia

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> State Budgetary Institution of the Ryazan Region “Regional Clinical Hospital” of the Ministry of Health of the Ryazan Region: ul. Internatsional'naya 3A, Ryazan, 390039, Russia

## Abstract

Invasive pulmonary mycoses are a common complication of severe COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) and are characterized by rapid spread and high mortality. It is especially important to study the epidemiology and pathomorphology of fungal superinfection in order to understand the main vector of the diagnosis and treatment of this complication. **The aim** of this paper is to consider aspects of the epidemiology, pathomorphologic picture, and clinical manifestations of invasive pulmonary mycoses associated with COVID-19. Clinical cases of fungal superinfections (candidiasis, aspergillosis) associated with COVID-19 in patients receiving appropriate therapy were presented. Results of autopsy examination and light microscopy with routine staining were analyzed. Macroscopic assessment of lesions and histological examination revealed morphological multi-organ changes typical of the combination of fungal (candidiasis, aspergillosis) and viral infection (COVID-19). **Conclusion.** The presented data of post-mortem examination are important for both science and clinical practice as they form the basis for finding new ways of treating patients with comorbid pathology and developing a prognostic algorithm.



**Key words:** COVID-19, fungal superinfection, aspergillosis, candidiasis, pathology.

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

**Funding.** This study was not sponsored.

© Mnikhovich M.V. et al., 2023

For citation: Mnikhovich M.V., Soldatova A.A., Usmanov S.I., Shiripenko I.A., Sidorova O.A., Lozina M.V., Snegur S.V., Pavlova Yu.G., Baklanov P.P., Kozeev V.M. Fungal infections in patients with progressing COVID-19: pathomorphology and description of clinical cases. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 703–712 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-703-712

Доля заболеваний, связанных с грибковой инвазией, за последние 2 десятилетия значительно увеличилась. Среди совокупности инфекционных болезней, вызываемых различными патогенами, летальность при заболевании микозами, по данным ряда исследований, колеблется в пределах 20–80 % зарегистрированных случаев [1, 2]. И хотя грибковые инфекции вносят существенный вклад в заболеваемость и смертность, их влияние на здоровье человека до определенного времени в полной мере не оценивалось. Одной из возможных причин является наличие у иммунной системы достаточно прочного и эффективно-го механизма противогрибковой защиты. Однако существенный рост инфекций, патогенетически связанных с развитием иммунодефицитных состояний, и возникновение новых, ранее не изученных штаммов возбудителей поставили под вопрос сопротивляемость человеческого иммунитета грибковым поражениям.

В 2020 г. стремительно распространилась новая коронавирусная инфекция (КВИ), вызванная вирусом SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*). КВИ способствовала возникновению волны сопутствующих осложненных микозов, локализованных, в частности, в легких [3–5]. Одной из основных особенностей течения COVID-19 (*COronaVirus Disease 2019*) является большое число случаев тяжелого течения заболевания, при котором наблюдается повреждение легочного эпителия (20 % инфицированных). По мнению ряда ученых и клиницистов, предрасполагающими факторами риска развития легочных микозов стали получаемая такими больными усиленная глюкокортикостероидная (ГКС) терапия, повреждение легочного эпителия и общее угнетение иммунитета.

## Грибковые инфекции при COVID-19

По данным мировой статистики, на начало апреля 2023 г. заболеваемость COVID-19 составила практически 760 млн зараженных с начала пандемии [6]. Отмечены также значительное число случаев тяжелого течения заболевания (20 % инфицированных) и высокая летальность (4,86 %), обусловленная доказанным риском развития полиорганной недостаточности. Однако по данным ретроспективного анализа клинических наблюдений выявлена тенденция к развитию сопутствующих COVID-19 инфекционных патологий, в числе которых > 23,3 % составляет грибковая инвазия [7].

При анализе сложного патогенеза COVID-19-ассоциированных легочных микозов требуется понима-

ние патологических процессов, происходящих на молекулярном уровне, посредством которых инфекция SARS-CoV-2 способствует развитию грибковых инфекций [8]. В момент заражения, в первую очередь, поражаются клетки-мишени SARS-CoV-2, имеющие на своей поверхности рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа. Одними из таких клеток-мишеней являются альвеолоциты 2-го типа, широко представленные в легочной ткани. Поражение данных мишеней приводит к диффузному альвеолярному повреждению, которое клинически характеризуется развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [9]. Более того, доказано прямое повреждение дыхательного эпителия респираторными вирусами, которое последовательно является причиной нарушения мукоцилиарного клиренса на слизистой дыхательных путей, что в большей степени способствует развитию грибковой суперинфекции.

Специфическое действие SARS-CoV-2 также заключается в избыточной активации врожденного иммунного ответа как части защитных систем человеческого организма. При этом отмечается недостаточность включения замещающих и альтернативных путей защиты, в т. ч. приобретенного иммунитета, что при тяжелом течении заболевания выражается наличием запредельного нейтрофильного лейкоцитоза, сменяющегося нейтропенией и смещением цитокинового баланса в сторону провоспалительного ответа [10].

В настоящее время доказаны 2 молекулярных механизма развития грибковой суперинфекции на фоне COVID-19. Первый механизм связан с работой молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждениями (*Damage-Associated Molecular Patterns – DAMPs*). Согласно полученным данным, при реакции иммунной системы на SARS-CoV-2 вследствие значительного поражения клеток-мишеней происходит высвобождение молекул, усиливающее иммунный и воспалительный ответ, что, в свою очередь, ведет к повреждению легких. При этом важно уточнить, что DAMPs также регулируют воспаление при грибковых патологиях. Немаловажным также является понимание процесса на уровне работы *Toll*-подобных рецепторов, заключающегося в инициации и усилении воспалительной реакции. При помощи данной гипотезы можно объяснить грибковый патогенез в условиях воспаления у пациентов с COVID-19 и нацеливание на DAMP как основной механизм в патогенезе микозов [8].

Основу второго механизма составляет понимание работы побочных эффектов путей распознавания, иг-

рающих не менее значимую роль в создании благоприятной для развития грибковой суперинфекции среды. Основная задача путей распознавания заключается в активации противовирусного иммунитета, который, как уже отмечалось ранее, способствует возникновению воспалительной среды, благоприятствующей вторичным инфекциям. Вероятно, что SARS-CoV-2 может вызывать в значительной степени перекрывающиеся сигнальные пути продукции воспалительных цитокинов [8, 11].

По результатам анализа ряда литературных источников выделены 2 наиболее часто встречающиеся грибковые патологии на фоне прогрессирования новой КВИ: COVID-19-ассоциированный легочный аспергиллез и инвазивный легочный кандидоз [8, 9, 11–13].

На основании сформированной рядом стран статистики, описывающей клинические случаи тяжелого течения COVID-19, выявлен важный факт сочетания заболевания с инвазивным аспергиллезом (19,6–33,3 % случаев) и летальности ( $\leq 64,7$  %) у пациентов без традиционных факторов риска развития инвазивного аспергиллеза. По другим данным, инвазивный аспергиллез является потенциальным осложнением COVID-19, а его частота колеблется от 8 до 33 % [9, 14].

Быстрота развития COVID-19-ассоциированного легочного аспергиллеза в среднем составляет 6 дней, при этом диапазон развития симптоматики может колебаться от 3 до 28 дней с момента поступления пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Темпы прогрессирования ассоциированного аспергиллеза на фоне поражения COVID-19 также определяются наличием типичных для любой инвазивной грибковой инфекции факторов риска, среди которых – тяжелое поражение легких по вышеупомянутым механизмам, применение ГКС у пациентов с ОРДС, массивная антибактериальная терапия с применением препаратов широкого спектра действия и наличие сопутствующих заболеваний, таких как структурные дефекты легких.

При поступлении клиническая картина у  $1/3$  пациентов не отличается специфичностью и включает в себя лихорадку, кашель и одышку. Среди других симптомов отмечается мышечная и головная боль, спутанность сознания, боли в груди без четкой локализации, а также диарея. При дальнейшем обследовании у 50 % пациентов выявлялись значимые нарушения функции систем и органов, среди которых в 17 % случаев – ОРДС. Важной рекомендацией является то, что ассоциированный аспергиллез следует заподозрить у пациентов ОРИТ при наличии рефрактерной лихорадки  $\geq 3$  дней или нового эпизода лихорадки после нормализации температуры тела, при нарастании дыхательной недостаточности и появлении шума трения плевры [15].

По результатам клинического анализа крови у 38 % пациентов нейтрофилы были выше нормы, однако у некоторых больных (9 %) значения содержания нейтрофилов в крови оставались пониженными. Такая разница необходима для понимания

возможных вариантов течения аспергиллеза и выстраивания тактики лечения. Биохимический анализ крови у пациентов с осложненной аспергиллезом COVID-19-ассоциированной пневмонией характеризуется типичными признаками системной воспалительной реакции, что, несомненно, является важным показателем зарождающейся полиорганной недостаточности.

По данным компьютерной томографии (КТ) определяется характерная картина мелких очагов, связанных с сосудами и расположенных субплеврально, типичные для вирусного поражения признаки «матового стекла», симптом «ореола». На отдельных субплевральных зонах выявляются уплотненные участки легочной паренхимы. Поздними КТ-признаками аспергиллеза являются очаги деструкции, симптомы «ореола» и «полумесяца».

Представляет также интерес патоморфологический паттерн ассоциированного легочного аспергиллеза. Гистологически при исследовании материала, полученного из легких, выявляется септированный мицелий с характерным ветвлением под углом  $45^\circ$ . На фоне некроза легочной паренхимы, абсцессов и локальных инфарктов отмечается радиальное разрастание грибка от центрального фокуса. «Золотой стандарт» при диагностике инфекции представляют собой культуральный и микроскопический анализ тканей, показывающий инвазивный рост перегородок грибковых гиф, преимущественно стерильных образцов. Однако стоит отметить, что проведение данного исследования у пациентов ОРИТ, получающих специальное лечение, несет высокие риски развития осложнений [16].

Инвазивный кандидоз и, в частности, возможное развитие в дальнейшем кандидемии являются наиболее грозными осложнениями для пациентов, госпитализированных в ОРИТ с диагнозом коронавирусная пневмония. Виды грибов рода *Candida* среди прочих представителей своего царства являются комменсальными для организма человека, но при нарушении иммунной системы в 50 % случаев они трансформируются в вирулентные штаммы, что позволяет им развивать патологический очаг и вызывать различные инфекции у людей.

Эпидемиологические особенности инвазивного кандидоза варьируются в зависимости от региона, страны и особенностей лечения инфекции COVID-19 в той или иной системе здравоохранения. По результатам анализа ряда литературных источников составлена единая обобщенная статистика, согласно которой, распространенность рассматриваемого микоза составляет 0,7–23,5 %, а летальность – до 46 % [17]. Неутешительная статистика дополняется также тем, что при инвазивном кандидозе в ряде случаев при значительном нарастании полиорганной (в т. ч. дыхательной) недостаточности требуются применение специальной реанимационной аппаратуры и постановка центральных доступов. Большинство пациентов при инвазивном кандидозе нуждаются в оротрахеальной интубации, парентеральном питании и нозогастральных или мочевых катетерах. Части аппаратуры коло-

низируются комменсальными кандидами, которые при угнетении иммунитета вызывают развитие суперинфекций.

Тяжесть кандидоза обусловлена и сложностью диагностики, что в основном связано с низким содержанием патогена в кровотоке или инфицированной ткани [17]. В то время как культура остается «золотым стандартом», важно помнить, что 50 % случаев инвазивного кандидоза не выявляются с помощью посева крови и применения некультуральной диагностики, включающей в себя тестирование  $\beta$ -D-глюкана и маннанового антигена, а также молекулярных платформ, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР) и панель T2. В биохимических и рентгенологических изменениях также не выявляется никакой разницы, дифференцирующей данный микоз среди иных инфекционных осложнений коронавирусной пневмонии.

С целью более подробного рассмотрения аспектов эпидемиологии, патоморфологической картины и клинических проявлений инвазивных микозов легких на фоне течения COVID-19 на примере микозных суперинфекций на фоне поражения легких SARS-CoV-2 приводятся два клинических наблюдения с летальным исходом. При аутопсийном исследовании применялись макроскопическая оценка материала, световая микроскопия, а также рутинные и специальные методы окраски микропрепаратов.

### Клиническое наблюдение № 1

Пациентка А. 86 лет поступила с жалобами на повышение температуры тела по данным самоконтроля до 38,6 °С, малопродуктивный кашель, общее недомогание. Из анамнеза выяснено, что лихорадка и кашель появились за 1 нед. до госпитализации, получала помощь амбулаторно в поликлинике по месту жительства. На фоне ухудшения состояния была проведена диагностика на SARS-CoV-2 (от 01.02.22) методом ПЦР, результат положительный. Больная госпитализирована в стационар для дальнейшего обследования и лечения. При мультиспиральной КТ (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) от 03.02.22 выявлены двусторонние полисегментарные периферические уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» различной протяженности, без консолидации, с апикобазальным градиентом распределения зон патологической плотности. Объем поражения легочной паренхимы — 35,6 %.

*Клинический анализ крови при поступлении:*

- эритроциты —  $3,67 \times 10^{12}$  / л;
- гемоглобин — 110 г / л;
- лейкоциты —  $3,2 \times 10^9$  / л (нейтрофилы — 62,2 %, лимфоциты — 26,6 %);
- тромбоциты —  $148 \times 10^9$  / л.

*Биохимический анализ крови:*

- общий белок — 64 г / л;
- глюкоза — 5,7 ммоль / л;
- общий билирубин — 7,8 мкмоль / л;
- аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 13,4 ед. / л;
- аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 31,6 ед. / л;
- мочевины — 7;
- креатинин — 115 мкмоль / л;
- С-реактивный белок (СРБ) — 8,3 мг / л;
- креатинфосфокиназа (КФК) — 126 ммоль / л;

- лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 223 ед. / л;
- ферритин — 241,7 мкг / л.

При ПЦР-диагностике вирус гриппа не обнаружен. При посеве мокроты на флору и чувствительность к основному спектру антибактериальных препаратов (АБП) обнаружен рост колонии микроорганизмов, которые были идентифицированы в результате дополнительного микробиологического исследования на культуру патогена, при этом определено наличие *Candida albicans* и *Aspergillus spp.* в количестве  $10^5$  КОЕ / мл.

Согласно рекомендациям по лечению новой КВИ с учетом данных о наличии микозной инвазии проведена терапия с применением амфотерицина В, флуконазола, кетоконазола, 5-флюороцитозина. Дополнительно для лечения сопутствующих заболеваний применялся конкор, престариум, аторвастатин, тромбо асс, фиабетон по схеме.

*Общий анализ крови (в динамике):*

- эритроциты —  $3,64 \times 10^{12}$  / л;
- гемоглобин — 106 г / л;
- лейкоциты —  $4,75 \times 10^9$  / л (нейтрофилы — 81 %, лимфоциты — 10 %);
- тромбоциты —  $213 \times 10^9$  / л.

Динамика в биохимическом анализе крови характеризуется снижением до нормальных значений показателей АСТ, креатинина, СРБ, КФК на фоне резкого повышения глюкозы (17,5 ммоль / л), ЛДГ (548 ед. / л), АЛТ (24,6 ед. / л) и ферритина (499 мкг / л).

По данным повторной МСКТ ОГК от 18.02.22 выявлены обширные участки перибронхиальной и периферической воспалительной инфильтрации в стадии консолидации и уплотнения, выраженная отрицательная динамика. Поражение паренхимы легких — 77,6 % (IV степень тяжести по данным КТ).

Лечение продолжено с применением схемы лечения COVID-19 и выбранного ряда АБП. ПЦР-диагностика SARS-CoV-2 — отрицательная, однако несмотря на это, состояние пациентки ухудшалось и 09.03.22 она была переведена в ОРИТ по причине прогрессирующей дыхательной недостаточности. 09.03.22 пациентка была интубирована и переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Установлены центральный венозный катетер и назогастральный зонд.

На основании клинических симптомов, а также результатов лабораторных исследований (резкое снижение парциального давления кислорода артериальной крови до 67 %) диагностирован ОРДС, в дальнейшем осложненный полиорганной недостаточностью, что 13.03.22 привело к смерти пациентки.

При патологоанатомическом вскрытии в легких выявлено их равномерное уплотнение во всех долях, снижение воздушности. На разрезе ткань легких — темно-красного цвета, с явлениями выраженного полнокровия и умеренного отека, зернистого вида. В просвете сосудов — жидкая кровь. Прикорневые и паратрахеальные лимфатические узлы на разрезе — черного цвета.

По данным аутопсии в легких — полнокровие и явления стаза в ветвях легочной артерии и венулах, капиллярах межальвеолярных перегородок; фокусы внутриаальвеолярного отека, пролиферация альвеолоцитов 2-го типа, в просвете альвеол — серозный экссудат, десквамированный эпителий, фибрин различной степени зрелости, нейтрофилы, гиалиновые мембраны по контурам альвеол, очагово — гемосидерофаги. Определяется выраженная адгезия грибов к бронхоцитам, инвазия псевдомонии в эпителий и фагоцитоз *Candida albicans* лейкоцитами (рис. 1).



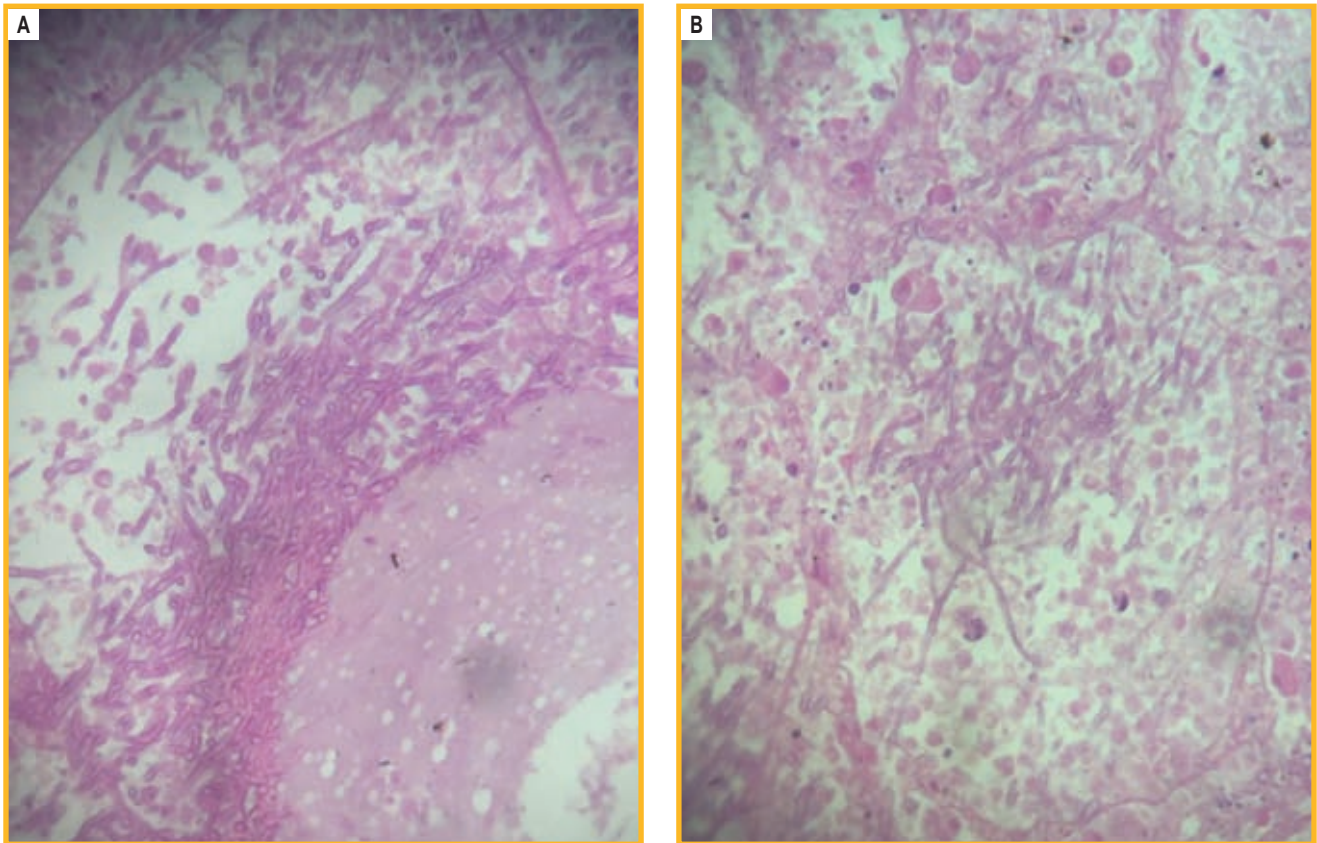


Рис. 1. Сочетанная кандидозная и аспергиллезная пневмония. В легочной паренхиме определяется разрастание грибковых гиф. Микропрепарат, окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$

Figure 1. Combined candidal and aspergillus pneumonia. The growth of fungal hyphae is seen in the lung parenchyma. Hematoxylin and eosin staining;  $\times 200$

### Клиническое наблюдение № 2

Пациентка Б. 88 лет поступила с жалобами на повышение температуры тела при самоконтроле до  $38,5^{\circ}\text{C}$ , слабость, одышку при минимальной физической нагрузке. Из анамнеза известно, что за несколько дней до госпитализации обратилась с аналогичными симптомами в поликлинику по месту жительства, где был проведен экспресс-тест на COVID-19, результат положительный. Самостоятельно принимала амоксицилин, без значимого эффекта. В связи с ухудшением общего состояния, слабости, одышки госпитализирована в стационар для дальнейшего обследования и лечения. По данным МСКТ ОГК от 01.02.22 выявлены перибронхиальные и периферические участки матового уплотнения интерстиция полигональных и полиморфных характеристик без четких контуров, различной протяженности. Объем поражения легочной паренхимы — 62,6 %.

*Клинический анализ крови при поступлении:*

- эритроциты —  $4,12 \times 10^{12} / \text{л}$ ;
- гемоглобин — 122 г / л;
- лейкоциты —  $4,05 \times 10^9 / \text{л}$  (нейтрофилы — 76,3 %, лимфоциты — 18,0 %);
- тромбоциты —  $92 \times 10^9 / \text{л}$ .

*Биохимический анализ крови:*

- общий белок — 63;
- глюкоза — 14,7 ммоль / л;
- общий билирубин — 18,8;
- АЛТ — 12,1 ед. / л;
- АСТ — 29,3 ед. / л;
- мочевины — 6,6 ммоль / л;
- креатинин — 80 мкмоль / л;

- СРБ — 92,8 мг / л;
- КФК — 133 ммоль / л;
- ЛДГ — 295 ед. / л;
- ферритин — 148,6 мкг / л.

При ПЦР-диагностике вирус гриппа не обнаружен. При посеве мокроты на флору и чувствительность к основному спектру АБП обнаружен рост микроорганизмов. По данным дополнительного микробиологического исследования на культуру патогена выявлен *Aspergillus spp.* в количестве  $10^4$  КОЕ / мл.

С учетом данных о наличии микозной инвазии проведена терапия согласно рекомендациям по лечению новой КВИ (триазавирин, кларитромицин-акрихин, амоксицилин). Дополнительно для лечения сопутствующих заболеваний применялись конкор, аторвастатин, верошпирон, метформин, клексан по схеме.

*Общий анализ крови (в динамике):*

- эритроциты —  $2,68 \times 10^{12} / \text{л}$ ;
- гемоглобин — 80 г / л;
- лейкоциты —  $8,11 \times 10^9 / \text{л}$  (нейтрофилы — 96,3 %, лимфоциты — 2,0 %);
- тромбоциты —  $148 \times 10^9 / \text{л}$ .

Динамика показателей биохимического анализа крови характеризуется снижением показателей общего билирубина и общего белка до нижних границ нормы, при этом отмечается резкое повышение значений АЛТ (24,7 ед. / л), АСТ (50,2 ед. / л), СРБ (201,6 мг / л) и креатинина (98 мкмоль / л).

Несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки ухудшалось, отмечены нарастание одышки, прогрессирующая десатурация, отрицательная динамика течения

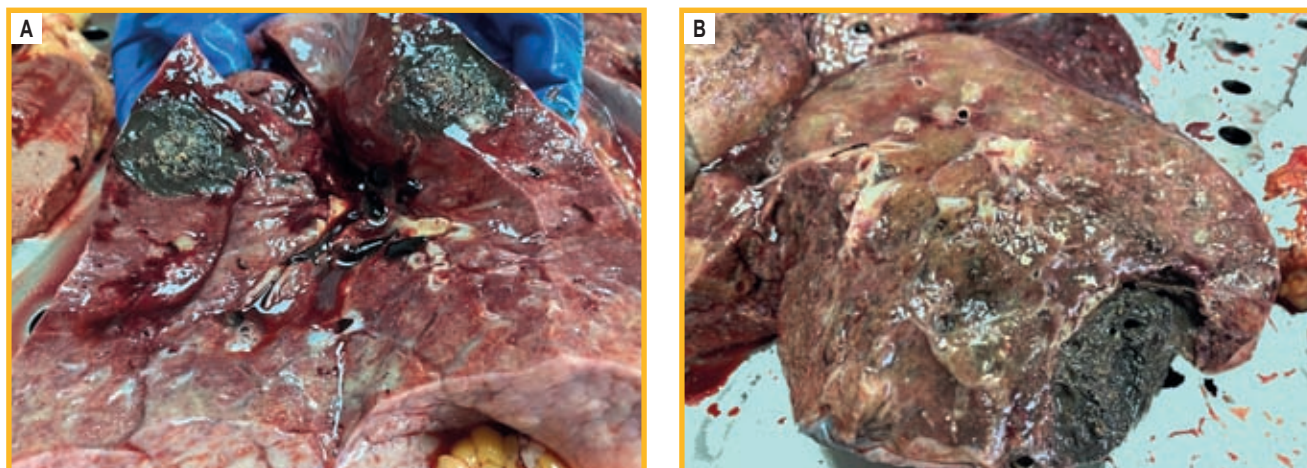


Рис. 2. Макроскопический препарат легкого: полнокровие органа и его очаговое уплотнение. На разрезе определяются зернистый вид паренхимы, ряд участков некроза — черного цвета

Figure 2. Macroscopic preparation of the lung with congestion and focal induration. A granular appearance of the parenchyma and a number of areas of black necrosis are seen in the section

вирусной пневмонии. В дальнейшем отмечена декомпенсация по дыхательной недостаточности, перевод на ИВЛ. В течение следующей недели заболевание осложнилось усугублением почечной функции в виде формирования острого повреждения почек, потребности в гемодиализе. На основании клинических симптомов, а также результатов лабораторных исследований диагностирован септический шок, в дальнейшем осложненный полиорганной недостаточностью, что 20.02.22 привело к смерти пациентки.

При патологоанатомическом вскрытии в легких выявлено их равномерное уплотнение во всех долях, снижение воздушности. На разрезе — ткань легких темно-красного цвета с явлениями выраженного полнокровия и умеренного отека, зернистого вида. В просвете сосудов — жидкая кровь. Прикорневые и паратрахеальные лимфатические узлы на разрезе — черного цвета (рис. 2).

По данным аутопсии в легких — полнокровие и явления стаза в ветвях легочной артерии и венулах, капиллярах междольковых перегородок; фокусы внутриальвеолярного отека, пролиферация альвеолоцитов 2-го типа, некоторые клетки уродливые, многоядерные, в просвете альвеол — серозный экссудат, десквамированный эпителий, фибрин различной степени зрелости с явлениями организации, нейтрофилы, междольковые перегородки, диффузная выраженная лейкоцитарная инфильтрация интерстиция и стенки бронхов, в просвете бронхов — десквамированный респираторный эпителий и нейтрофилы. При фокусном рассмотрении полей зрения обнаруживается отчетливый грибковый рост с дихотомическим делением гифов под углом 45°, инвазия грибка в толщу паренхимы легкого (рис. 3, 4).

## Обсуждение

Проведен анализ клинической картины и патоморфологических изменений при сочетании грибковой инвазии в легких и поражении органа SARS-CoV-2, основанный на совокупности оценки представленных клинических данных, макроскопической оценки, аутопсийного и гистологического исследований.

У всех пациентов развитие суперинфекции имело свой фон, который определялся следующими факторами риска:

- пожилой возраст, способствующий значительному угнетению и извращению основных путей иммунной защиты организма;
- сопутствующая сердечная патология.

На фоне выявленной инфекции COVID-19 начатое по стандартам лечение ГКС-препаратами стало дополнительным триггером для иммуносупрессии и, как следствие, формирования благоприятной среды развития представленных микозов.

Сочетанная грибковая и вирусная инфекция в данных случаях также характеризуется яркой биохимической картиной, по динамике которой четко прослеживается прогрессия полиорганной недостаточности. По всей видимости, представленная динамика связана с недостаточностью функциональных и репаративных возможностей организма. Отдельного внимания заслуживает наличие нейтропении у 1-й пациентки, которая не только характеризует особенности патофизиологии выявленного в данном случае возбудителя *Candida albicans*, но и способствует трудностям при выборе тактики лечения.

При изучении выбранных материалов особое внимание обращала на себя типичная картина грибкового поражения. При описании органокомплексов в момент аутопсии подтверждается обширность поражения легочной ткани, ранее визуализированная на КТ. Массивность поражения дополняется характерной для COVID-19 картиной «шоковых легких».

При детальном изучении микропрепаратов на уровне световой микроскопии определяется характерная картина грибкового поражения с четким выделением гиф грибов на уровне с типичными для каждого рода патогена вариантами инвазии. На фоне роста грибковых патогенов четко определяются десквамация респираторного эпителия, гиалиновые мембраны, выстилающие контуры респираторных бронхиол, что не только подтверждает наличие КВИ, но и, вероятно, является одним из факторов обширного и быстрого развития микозов. Описанные в стромальном компоненте легких сидерофаги также являются характерными для COVID-19, представляют собой



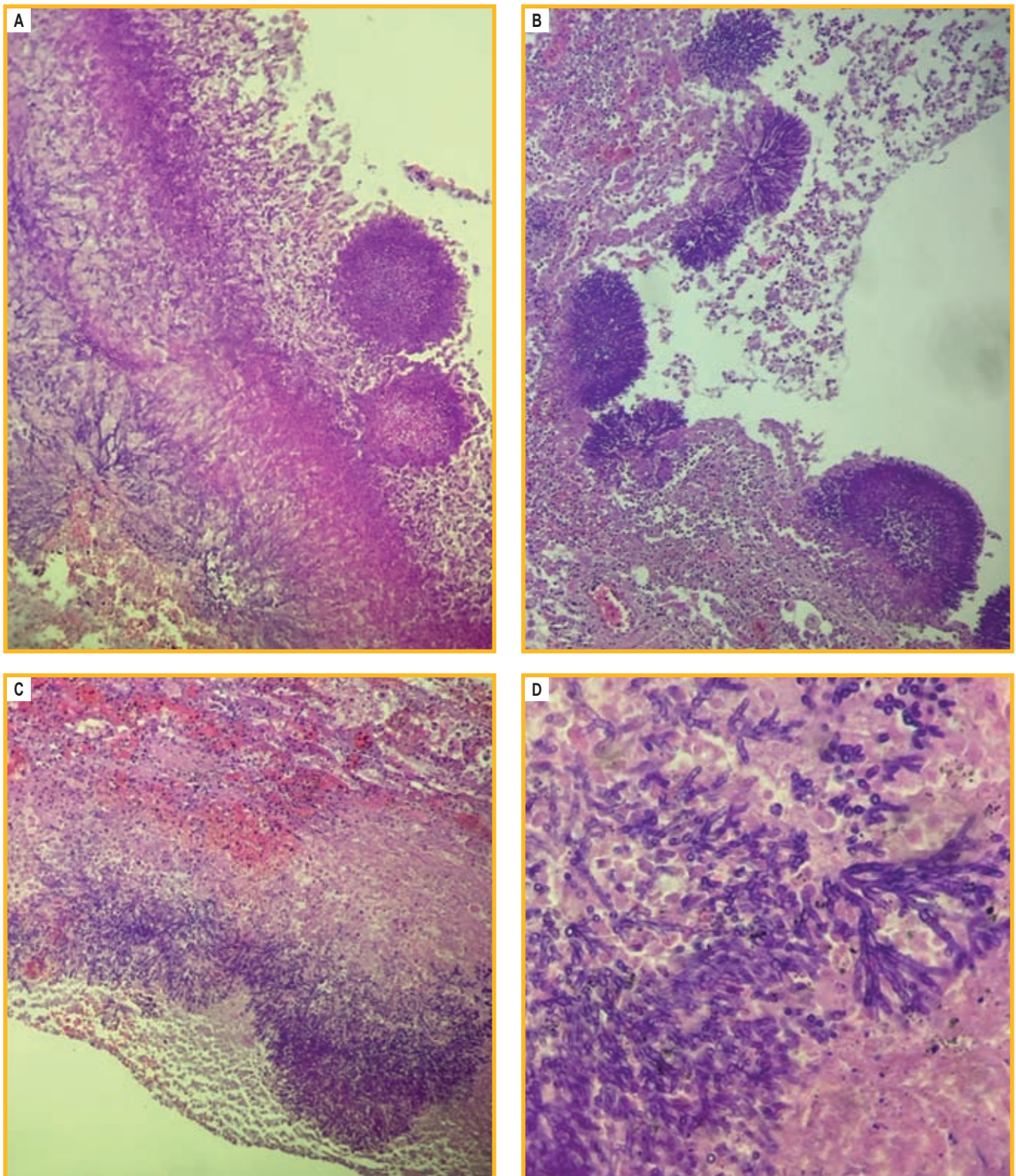


Рис. 3. Аспергиллезная пневмония. В легочной паренхиме определяется разрастание грибковых гиф с формированием «кустарника». Отчетливо видно дихотомическое ветвление под углом  $45^\circ$ . Вокруг патологического очага определяется лейкоцитарная инфильтрация. Микропрепарат, окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$

Figure 3. Aspergillus pneumonia. The growth of fungal hyphae with a “bush” formation is seen in the lung parenchyma. Dichotomous branching at an angle of  $45^\circ$  is clearly visible. Leukocyte infiltration is determined around the lesion. Hematoxylin and eosin staining;  $\times 200$

результат нарушения легочной микроциркуляции, которые могут рассматриваться как компонент постинфекционных проявлений.

Прогрессированию поражения легочной ткани, несмотря на назначенную терапию, по всей видимости, способствовали патоморфологическая картина

в совокупности с ранее существовавшими у пациентов факторами риска и спецификой лечения КВИ с интенсивным применением ГКС. Ухудшение состояния дополнилось исходным развитием полиорганной недостаточности, что привело к смерти пациенток.



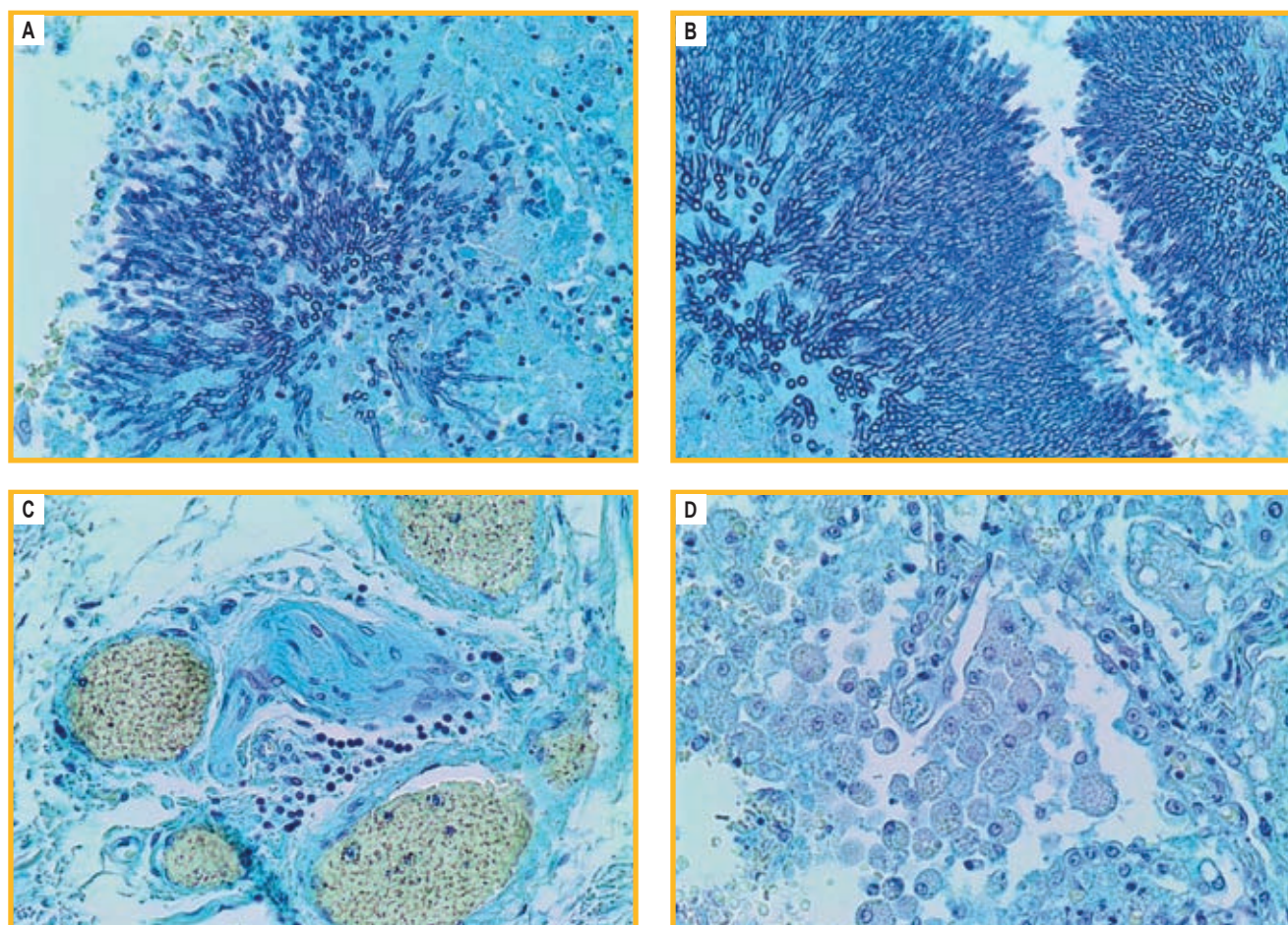


Рис. 4. Аспергиллезная пневмония: А–В — визуализируются гифы *Aspergillus spp.*, прорастающие в толщу паренхимы и ветвящиеся под углом 45°. Вокруг грибов — выраженная лейкоцитарная инфильтрация, в просвете альвеол — слущенный эпителий, нити фибрина и макрофаги с зернистой цитоплазмой; С — определяется нервное волокно, вокруг которого выражена лейкоцитарная инфильтрация, полнокровные сосуды; D — отчетливо видны сидерофаги. Микропрепарат, окраска по Грокотту;  $\times 200$

Figure 4. *Aspergillus* pneumonia: A — B, the visualized hyphae of *Aspergillus spp.* are growing into the thickness of the parenchyma and branching at an angle of 45°. Pronounced leukocyte infiltration around the fungi, desquamated epithelium in the lumen of the alveoli, and fibrin filaments and macrophages with granular cytoplasm are seen; C, a nerve fiber surrounded with pronounced leukocyte infiltration and full-blooded vessels is seen; D, siderophages are clearly visible. Grocott stain;  $\times 200$

## Заключение

Возможность развития суперинфекции грибковой природы на фоне тяжелого течения COVID-19 представляет одну из острых проблем в период пандемии. Влияние смежных патогенов на прогрессирование и прогноз заболевания невозможно переоценить, поэтому необходимо четко понимать особенности течения, морфологические паттерны, а также возможные факторы риска развития микозов, в т. ч. при КВИ тяжелой формы. Наиболее распространенная причина развития суперинфекции грибковой природы — чрезмерная доза ГКС для пациентов с критически сниженным уровнем иммунитета. В свою очередь, у таких пациентов увеличивается потребность в интенсивной терапии, назначении антибактериальной терапии, возрастает смертность. Благодаря накопленным данным диагностика ассоциированных микозов вышла на более высокий уровень, однако все еще не создан единый стандарт верификации коинфекции в связи со сложностью и индивидуальностью клинических проявлений каждого из возможных патогенов. Тяжелым пациентам ОРИТ показано проведение МСКТ

в динамике, по данным которой оцениваются степень и характер поражения и в совокупности с данными лабораторной диагностики подтверждается наличие осложненного течения COVID-19. В свою очередь, при обнаружении факта возможного развития грибковой инфекции на фоне поражения COVID-19 требуются тщательный и постоянный контроль над пациентами групп риска и назначение соответствующего лечения.

## Литература

1. Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Борзова Ю.В. и др. Клинико-лабораторные особенности мукормикоза у взрослых. *Проблемы медицинской микологии*. 2020; 22 (2): 22–28. DOI: 10.24412/1999-6780-2020-2-22-28.
2. Gangneux J.P., Bournoux M.E., Dannaoui E. et al. Invasive fungal diseases during COVID-19: We should be prepared. *J. Mycol. Med.* 2020; 30 (2): 100971. DOI: 10.1016/j.mycmed.2020.100971.
3. 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.
4. Sen M., Honavar S.G., Bansal R. et al. Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbit-

- al-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India – Collaborative OPAI-IJO study on mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), report 1. *Indian J. Ophthalmol.* 2021; 69 (7): 1670–1692. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_1565\_21.
5. Ramaswami A., Sahu A.K., Kumar A. et al. COVID-19-associated mucormycosis presenting to the Emergency Department—an observational study of 70 patients. *QJM.* 2021; 114 (7): 464–470. DOI: 10.1093/qjmed/hcab190.
  6. World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Available at: <https://covid19.who.int> [Accessed: April 04, 2023].
  7. Честнова Т.В., Подшибякина А.С. Ассоциация SARS-CoV-2 с бактериальными, вирусными и грибковыми патогенами как возможная причина тяжелых форм COVID-19 (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий.* 2022; 28 (3): 58–63. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-58-63.
  8. Arastehfar A., Carvalho A., van de Veerdonk F.L. et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA)-from immunology to treatment. *J. Fungi (Basel).* 2020; 6 (2): 91. DOI: 10.3390/jof6020091.
  9. Овсянников Н.В., Билевич О.А. COVID-19-ассоциированный легочный аспергиллез. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2021; 23 (3): 239–246. DOI: 10.36488/стмас.2021.3.239-246.
  10. Костинов М.П., Маркелова Е.В., Свитич О.А., Полищук В.Б. Иммунные механизмы SARS-CoV-2 и потенциальные препараты для профилактики и лечения COVID-19. *Пульмонология.* 2020; 30 (5): 700–708. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-700-708.
  11. Wang J., Yang Q., Zhang P. et al. Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective case series. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 299. DOI: 10.1186/s13054-020-03046-7.
  12. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
  13. Шадринова О.В., Козлова О.П., Десятник Е.А. Клинический случай инвазивного аспергиллеза легких на фоне применения ингибитора фактора некроза опухоли-альфа. *Проблемы медицинской микологии.* 2016; 18 (4): 23–26. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskiy-sluchay-invazivnogo-aspergilleza-legkih-na-fone-primeneniya-ingibitora-faktora-nekroza-opuholi-alfa/viewer>
  14. van Arkel A.L.E., Rijpstra T.A., Belderbos H.N.A. et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (1): 132–135. DOI: 10.1164/rccm.202004-1038LE.
  15. Тилавердиев Ш.А., Мадаминов Ф.А., Турсуметов А.А. и др. Клинический случай успешного лечения инвазивного аспергиллеза, ассоциированного с COVID-19 в Республике Узбекистан. *Проблемы медицинской микологии.* 2022; 24 (2): 12–15. DOI: 10.24412/1999-6780-2022-2-12-15.
  16. Charlson E.S., Diamond J.M., Bittinger K. et al. Lung-enriched organisms and aberrant bacterial and fungal respiratory microbiota after lung transplant. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (6): 536–545. DOI: 10.1164/rccm.201204-0693OC.
  17. Arastehfar A., Carvalho A., Nguyen M.H. et al. COVID-19-associated candidiasis (CAC): an underestimated complication in the absence of immunological predispositions. *J. Fungi (Basel).* 2020; 6 (4): 211. DOI: 10.3390/jof6040211.
  2. Gangneux J.P., Bournoux M.E., Dannaoui E. et al. Invasive fungal diseases during COVID-19: We should be prepared. *J. Mycol. Med.* 2020; 30 (2): 100971. DOI: 10.1016/j.mycmed.2020.100971.
  3. 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.
  4. Sen M., Honavar S.G., Bansal R. et al. Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India – Collaborative OPAI-IJO study on mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), report 1. *Indian J. Ophthalmol.* 2021; 69 (7): 1670–1692. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_1565\_21.
  5. Ramaswami A., Sahu A.K., Kumar A. et al. COVID-19-associated mucormycosis presenting to the Emergency Department—an observational study of 70 patients. *QJM.* 2021; 114 (7): 464–470. DOI: 10.1093/qjmed/hcab190.
  6. World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Available at: <https://covid19.who.int> [Accessed: April 04, 2023].
  7. Chestnova T.V., Podshibyakina A.S. [Association of SARS-CoV-2 with bacterial, viral and fungal pathogens as a possible cause of severe forms of COVID-19]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2022; 28 (3): 58–63. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-58-63 (in Russian).
  8. Arastehfar A., Carvalho A., van de Veerdonk F.L. et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA)-from immunology to treatment. *J. Fungi (Basel).* 2020; 6 (2): 91. DOI: 10.3390/jof6020091.
  9. Ovsyannikov N.V., Bilevich O.A. [COVID-19-associated pulmonary aspergillosis]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2021; 23 (3): 239–246. DOI: 10.36488/cmact.2021.3.239-246 (in Russian).
  10. Kostinov M.P., Markelova E.V., Svitich O.A., Polishchuk V.B. [Immune mechanisms of SARS-CoV-2 and potential drugs in the prevention and treatment of COVID-19]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (5): 700–708. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-700-708 (in Russian).
  11. Wang J., Yang Q., Zhang P. et al. Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective case series. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 299. DOI: 10.1186/s13054-020-03046-7.
  12. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
  13. Shadrivova O.V., Kozlova O.P., Desyatnik E.A. [A clinical case of invasive aspergillosis of lungs on the background of the use of tumor necrosis factor-alpha inhibitor]. *Problemy meditsinskoy mikologii.* 2016; 18 (4): 23–26. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskiy-sluchay-invazivnogo-aspergilleza-legkih-na-fone-primeneniya-ingibitora-faktora-nekroza-opuholi-alfa/viewer> (in Russian).
  14. van Arkel A.L.E., Rijpstra T.A., Belderbos H.N.A. et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (1): 132–135. DOI: 10.1164/rccm.202004-1038LE.
  15. Tilavberdiev Sh.A., Madaminov F.A., Tursumetov A.A. et al. [A clinical case of successful treatment of associated with COVID-19 invasive aspergillosis in the Republic of Uzbekistan]. *Problemy meditsinskoy mikologii.* 2022; 24 (2): 12–15. DOI: 10.24412/1999-6780-2022-2-12-15 (in Russian).
  16. Charlson E.S., Diamond J.M., Bittinger K. et al. Lung-enriched organisms and aberrant bacterial and fungal respiratory microbiota after lung transplant. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (6): 536–545. DOI: 10.1164/rccm.201204-0693OC.
  17. Arastehfar A., Carvalho A., Nguyen M.H. et al. COVID-19-associated candidiasis (CAC): an underestimated complication in the absence of immunological predispositions. *J. Fungi (Basel).* 2020; 6 (4): 211. DOI: 10.3390/jof6040211.

Поступила: 22.12.22  
Принята к печати: 15.06.23

## References

1. Khostelidi C.N., Shadrivova O.V., Borzova Yu.V. [Clinical and laboratory features of mucormycosis in adults]. *Problemy meditsinskoy mikologii.* 2020; 22 (2): 22–28. DOI: 10.24412/1999-6780-2020-2-22-28 (in Russian).

Received: December 22, 2022  
Accepted for publication: June 15, 2023



## Информация об авторах / Authors Information

**Мнихович Максим Валерьевич** — к. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник Центральной патологоанатомической лаборатории Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П.Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»; тел.: (903) 641-82-85; e-mail: mnichmaxim@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>)

**Maxim V. Mnikhovich**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Leading Researcher, Central Pathological Anatomical Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; tel.: (903) 641-82-85; e-mail: mnichmaxim@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>)

**Солдатова Антонина Алексеевна** — студентка IV курса лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (984) 154-02-01; e-mail: soldatova.am@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7941-1210>)

**Antonina A. Soldatova**, IV year student, Medical 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.: (984) 154-02-01; e-mail: soldatova.am@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7941-1210>)

**Усманов Сергей Ильдарович** — студент IV курса лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (925) 264-33-12; e-mail: usmanov@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7286-281X>)

**Sergey I. Usmanov**, IV year student, Medical 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) 264-33-12; e-mail: usmanov@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7286-281X>)

**Ширипенко Иван Александрович** — студент V курса педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (999) 285-10-26; e-mail: hikkiwahikki@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5947-1523>)

**Ivan A. Shiripenko**, V year student, Pediatrics 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.: (999) 285-10-26; e-mail: hikkiwahikki@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5947-1523>)

**Сидорова Ольга Александровна** — студентка V курса педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минис-

терства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 626-50-99; e-mail: sidela25@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4024-2747>)

**Olga A. Sidorova**, V year student, Pediatrics 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.: (916) 626-50-99; e-mail: sidela25@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4024-2747>)

**Лозина Милена Владиславовна** — студентка VI курса педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (977) 119-61-48; e-mail: puzar.mila@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1102-1133>)

**Milena V. Lozina**, VI year student, Pediatrics 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.: (977) 119-61-48; e-mail: puzar.mila@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1102-1133>)

**Снегур Светлана Владимировна** — заведующая патологоанатомическим отделением Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница» Министерства здравоохранения Рязанской области; тел.: (920) 631-49-20; e-mail: svsnegur@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0038-0109>)

**Svetlana V. Snegur**, Head of the Pathoanatomical Department, State Budgetary Institution of the Ryazan Region “Regional Clinical Hospital” of the Ministry of Health of the Ryazan Region; tel.: (920) 631-49-20; e-mail: svsnegur@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0038-0109>)

**Павлова Юлия Геннадиевна** — врач-патологоанатом Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница» Министерства здравоохранения Рязанской области; тел.: (930) 882-29-19; e-mail: luisa0bscura@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1977-3620>)

**Yulia G. Pavlova**, Pathologist, State Budgetary Institution of the Ryazan Region “Regional Clinical Hospital” of the Ministry of Health of the Ryazan Region; tel.: (930) 882-29-19; e-mail: luisa0bscura@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1977-3620>)

**Бакланов Павел Павлович** — врач-патологоанатом Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница» Министерства здравоохранения Рязанской области; тел.: (996) 910-65-44; e-mail: baklanov.p@bk.ru

**Pavel P. Baklanov**, Pathologist, State Budgetary Institution of the Ryazan Region “Regional Clinical Hospital” of the Ministry of Health of the Ryazan Region; tel.: (996) 910-65-44; e-mail: baklanov.p@bk.ru

**Козеев Владислав Михайлович** — врач-патологоанатом Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница» Министерства здравоохранения Рязанской области; тел.: (910) 906-27-27; e-mail: kozeev.vlad@yandex.ru

**Vladislav M. Kozeev**, Pathologist, State Budgetary Institution of the Ryazan Region “Regional Clinical Hospital” of the Ministry of Health of the Ryazan Region; tel.: (910) 906-27-27; e-mail: kozeev.vlad@yandex.ru

## Участие авторов

**Мнихович М.В.** — концепция и дизайн исследования  
**Мнихович М.В., Солдатова А.А.** — сбор и обработка материала  
**Снегур С.В., Бакланов П.П., Козеев В.М.** — предоставление материалов клинических случаев

**Мнихович М.В., Солдатова А.А., Усманов С.И.** — написание текста  
**Ширипенко И.А., Сидорова О.А., Лозина М.В., Павлова Ю.Г.** — редактирование

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

## Authors Contribution

**Mnikhovich M.V.** — conceived the study and designed the experiment  
**Mnikhovich M.V., Soldatova A.A.** — collected the data and performed the analysis  
**Snegur S.V., Baklanov P.P., Kozeev V.M.** — providing materials of clinical cases

**Mnikhovich M.V., Soldatova A.A., Usmanov S.I.** — wrote the paper  
**Shiripenko I.A., Sidorova O.A., Lozina M.V., Pavlova Y.G.** — edited the manuscript

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



# Клиническое наблюдение случая семейного синдрома Вильямса–Кэмпбелла

Е.В.Стежкина<sup>1,2</sup> ✉, Н.А.Белых<sup>1</sup>, В.С.Арсенина<sup>1</sup>, М.В.Чапланов<sup>1</sup>, Ю.В.Деева<sup>1</sup>, А.А.Бурцева<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, 9

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Городская детская поликлиника № 7» Министерства здравоохранения Рязанской области: 390048, Россия, Рязань, ул. Новоселов, 32А

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Городская детская поликлиника № 1» Министерства здравоохранения Рязанской области: 390005, Россия, Рязань, ул. Дзержинского, 16А

## Резюме

Среди всех патологий дыхательной системы особое внимание в настоящее время уделяется бронхоэктазиям (БЭ). Это связано с увеличением частоты их встречаемости и совершенствованием методов диагностики. Синдром Вильямса–Кэмпбелла (СВК), характеризующийся наличием дефекта или полным отсутствием хряща бронхиальной стенки в субсегментарных бронхах, является врожденной формой БЭ. Таким образом, растет потребность в ознакомлении медицинского персонала с основами дифференциальной диагностики, лечения и прогнозами данного заболевания. **Целью** работы явилась демонстрация клинического наблюдения случая семейного СВК. У отца семейства диагноз СВК по данным бронхографии установлен в возрасте 3 лет, у его дочери на данный момент наблюдаются все клинические признаки этого заболевания. На сегодняшний день стоит вопрос об установлении диагноза и мониторинге состояния здоровья пациентки в дальнейшем. **Заключение.** Необходимо повышение уровня информированности врачей всех специальностей о редких заболеваниях.

**Ключевые слова:** дети, врожденные пороки бронхов, синдром Вильямса–Кэмпбелла, немуковисцидозные бронхоэктазы, хронический кашель, обструкция дыхательных путей.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Исследование проводилось без участия спонсоров.

**Этическая экспертиза.** От пациента и законных представителей ребенка получено разрешение на публикацию данного клинического наблюдения, результатов обследования и лечения.

© Стежкина Е.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Стежкина Е.В., Белых Н.А., Арсенина В.С., Чапланов М.В., Деева Ю.В., Бурцева А.А. Клиническое наблюдение случая семейного синдрома Вильямса–Кэмпбелла. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 713–721. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-713-721

# A family case Williams – Campbell syndrome in clinical practice

Elena V. Stezhkina<sup>1,2</sup> ✉, Natal'ya A. Belykh<sup>1</sup>, Victoriya S. Arsenina<sup>1</sup>, Mikhail V. Chaplanov<sup>1</sup>, Yuliya V. Deeva<sup>1</sup>, Anna A. Burceva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov, Ministry of Public Health of the Russian Federation: ul. Vysokovol'naya 9, Ryazan', 390026, Russia

<sup>2</sup> State budgetary institution of the Ryazan region "City children's clinic No.7", Healthcare Ministry of the Ryazan region: ul. Novoselov 32A, Ryazan', 390048, Russia

<sup>3</sup> State budgetary institution of the Ryazan region "City children's clinic No.1", Healthcare Ministry of the Ryazan region: ul. Dzerzhinskogo 16A, Ryazan', 390005, Russia

## Abstract

Currently, among all pathologies of the respiratory system, bronchiectasis receives special attention. This is due to its increasing incidence and the improvement of diagnostic methods. Williams – Campbell syndrome is a congenital form of bronchiectasis characterized by a defect or complete absence of bronchial wall cartilage in the subsegmental bronchi. In view of this, medical personnel should be familiar with the basics of differential diagnosis and treatment, as well as the prognosis of this disease. **The aim** of this paper is to present a clinical family case of Williams – Campbell syndrome. The father of the family was diagnosed with WCS at the age of 3 years by bronchography, and his daughter has all clinical signs of this disease today. To date, the question remains as how to diagnose WCS and monitor the patient's health in the future. **Conclusion.** Physicians of all specialties should be informed about rare diseases.

**Key words:** children, congenital bronchial defects, Williams – Campbell syndrome, non-cystic fibrosis bronchiectasis, chronic cough, airway obstruction.

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

**Funding.** This study was not sponsored.

**Ethical expertise.** Permission was obtained from the patient and child's legal representatives to publish this clinical case, the results of the examination and treatment.

© Stezhkina E.V. et al., 2023

For citation: Stezhkina E.V., Belykh N.A., Arsenina V.S., Chaplanov M.V., Deeva Yu.V., Burceva A.A. A family case of Williams – Campbell syndrome in clinical practice. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 713–721 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-713-721

Среди хронической патологии нижних дыхательных путей (ДП) особое внимание уделяется бронхоэктазиям (БЭ). БЭ, не связанные с муковисцидозом (МВ), все чаще диагностируются в педиатрической практике, что связано с усовершенствованием диагностики. Эпидемиология БЭ в педиатрической популяции практически не изучена. По данным ряда авторов, распространенность БЭ варьируется от 0,2 до 735 случаев на 100 000 детей, среди них доля синдрома Вильямса–Кэмпбелла (СВК) составляет около 7 % [1, 2]. Формирование БЭ обусловлено многочисленными этиологическими факторами, однако звенья патогенеза остаются неизменными — это нарушение мукоцилиарного клиренса, которое способствует стойкой инфекции, обструкции ДП и прогрессирующему повреждению легких [3].

Анатомическая характеристика и наименование БЭ впервые были представлены *R.T.H. Laennec* (1819) [4]. В отечественной литературе в качестве самостоятельной патологии БЭ начали выделяться лишь к середине 1970-х гг. [5], а при современном подходе к их диагностике и лечению, приведенном в международных и российских руководствах, БЭ представлены не как самостоятельное заболевание, а как синдромокомплекс, наблюдаемый при многочисленных заболеваниях респираторного тракта врожденного и приобретенного характера [6, 7], что определяет важность ранней диагностики БЭ для профилактики тяжелых осложнений, снижение качества жизни пациентов при последующей инвалидизации.

СВК является редкой формой врожденной немукосцидозной БЭ, возникающей в результате дефекта или полного отсутствия хряща бронхиальной стенки в субсегментарных бронхах, что приводит к ограничению воздушного потока с последующим формированием бронхоэктатической болезни. Предполагается, что дефицит хряща возникает в раннем возрасте, когда легкие все еще развиваются и растут, однако точный механизм в настоящее время изучен недостаточно. Это врожденное состояние возникает из-за аномалии

хряща субсегментарных бронхов IV–VI порядка, что приводит к тяжелым БЭ и рецидивирующим легочным инфекциям. Заболевание обычно проявляется в младенчестве и детском возрасте симптомами кашля, свистящего дыхания и одышки. При визуализации бронхиального дерева выявляются нормальные центральные ДП с тяжелыми двусторонними кистозными БЭ в субсегментарных бронхах, часто связанными с утолщением бронхиальной стенки, закупоркой слизистой и бронхомаляцией (рис. 1) [3, 8]. При динамической визуализации аномальных бронхов демонстрируются раздутие на вдохе и коллапс / воздушные ловушки — на выдохе [8].

СВК впервые описан *H. Williams* и *P. Campbell* (1960) как редкая форма врожденной БЭ. Его патогенез характеризуется отсутствием или заметно уменьшенным хрящом вокруг бронхов. Хотя семейная природа постулировалась на раннем этапе, в литературе сообщалось только об одном возможном семейном наблюдении. Описана серия из 5 случаев у детей с похожими клиническими и рентгенологическими симптомами. Предполагалось, что причиной такого проявления является аномальное развитие хряща в бронхиальном дереве [9]. *K.S. Wayne* и *L.M. Taussig* (1976) опубликован первый отчет о семейной БЭ у братьев и сестер при аутосомно-рецессивном наследовании, было подтверждено, что это врожденное заболевание, основанное на однородности хрящевого дефекта [10]. В дальнейшем в разное время и в разных странах описаны единичные и семейные клинические случаи СВК [11].

Предполагается, что данная патология — это результат аутосомно-рецессивного механизма наследования, но по данным генетических исследований конкретный ген пока не выявлен. Хотя большинство описанных случаев возникали спорадически в раннем детстве, субклинические случаи могут быть диагностированы уже во взрослом возрасте [11]. Симптомы и прогноз заболевания зависят от распространенности дефекта бронхиальной стенки.

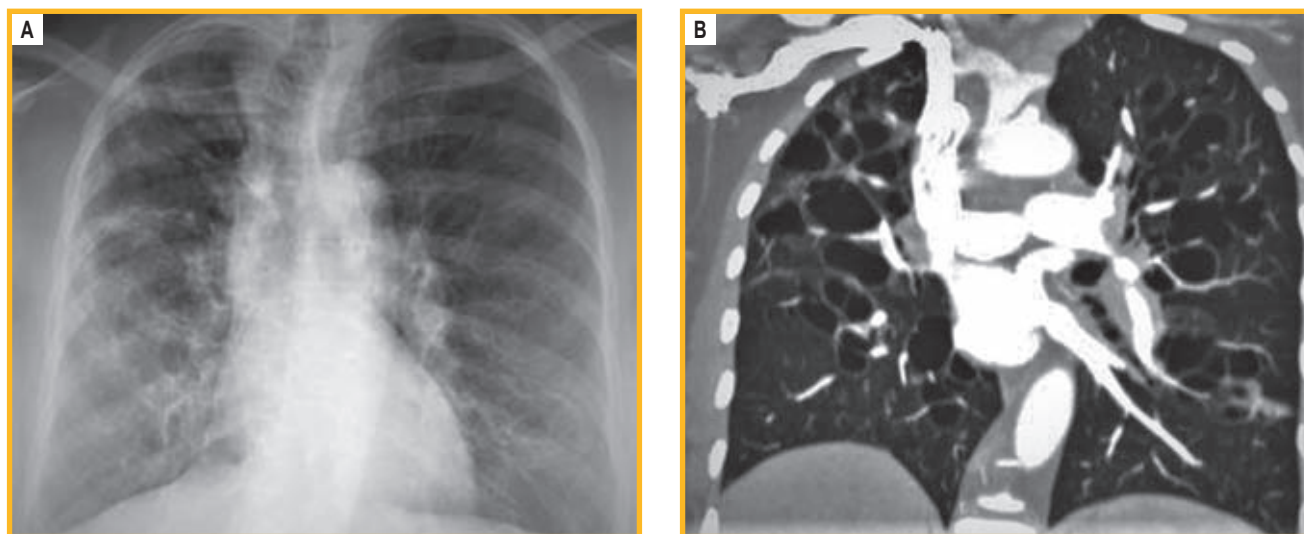


Рис. 1. Визуализация кистозных бронхоэктазий у пациента с синдромом Вильямса–Кэмпбелла (адаптировано из [8])  
Figure 1. Imaging of cystic bronchiectasis in a patient with Williams — Campbell syndrome (adapted from [8])

Говоря о диагностике СВК, необходимо подчеркнуть, что он является диагнозом исключения. Когда признаки и симптомы пациентов включают рецидивирующие респираторные инфекции с синдромом рецидивирующей бронхиальной обструкции (БОС) и диффузные БЭ, в дифференциальный диагноз следует включить СВК. Подтверждающим исследованием является выявление пораженных бронхов от II до IV–VIII генераций при бронхоскопии с патогномоничным симптомом «потери света» за счет коллапса бронхов на выдохе, подтверждающим дефицит хрящевых пластинок в бронхиальной стенке. Биопсия легкого не всегда является диагностически значимой, а такие методы визуализации БЭ, как бронхография и рентгеноскопия не давали изображений хорошего качества, в связи с этим утратили свою актуальность в клинической практике [12]. Современным подходом к диагностике СВК является использование методов инструментальной диагностики.

*V. Di Scioscio* (2006) описан случай СВК с использованием компьютерной томографии (КТ) на вдохе и выдохе с визуализацией на вдохе двусторонних цилиндрических и кистозных БЭ дистальнее бронхов III порядка с гиперинфляцией легкого и полным их коллапсом на выдохе, что свидетельствовало об отсутствии хрящевых пластинок в субсегментарных бронхах [8]. *Dzh. Dzholdzh et al.* (2006) в дополнение к обычной КТ использовалась трехмерная реконструкция бронхиального дерева — т. н. виртуальная бронхоскопия. При этом показан коллапс субсегментарных бронхов при обычной КТ, но по данным КТ-бронхоскопии показано «затемнение» — дефект бронхиальной стенки, что стало решающим в диагностике данной патологии [13]. Принимая во внимание малоинвазивность и хорошую переносимость данного метода, его можно отнести к первоочередным и наиболее значимым для диагностики СВК.

Дифференциальная диагностика данного синдрома основана на постулате о том, что существует множество причин, приводящих к БЭ, таких как обструкция ДП (например, аспирация инородного тела), дефекты защитных механизмов организма, МВ, синдром Юнга, ревматические и системные заболевания, дискинезия ресничек, легочные инфекции, аллергический бронхолегочный аспергиллез, курение и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [14, 15]. Важное диагностическое значение имеют локализация и распространение БЭ, при этом для СВК характерны кистозные БЭ от II до VI–VIII генераций бронхов. Кроме визуализации и анамнеза пациента с БЭ, в план обследования включается общий анализ крови, количественный анализ иммуноглобулинов (Ig)-G, -M и -A (с целью исключения первичных иммунодефицитов), посев мокроты или орофарингеальный мазок на бактерии, микобактерии и грибы.

Специфического лечения для СВК не существует. Основой терапии является профилактика обострений. Она может быть достигнута при использовании кинезитерапии и техник очищения ДП, системной и ингаляционной антибактериальной терапии при определении чувствительности возбудителя ДП, му-

колитических препаратов. При назначении ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС), используемых в терапии при наличии БОС, уменьшаются объем мокроты и одышка, однако согласно литературным данным, четкие доказательства снижения количества обострений, а также эффективности физиотерапии, применения муколитических препаратов, пероральных ГКС, антагонистов лейкотриеновых рецепторов,  $\beta_2$ -агонистов короткого действия или антихолинергической терапии отсутствуют. Они применяются в качестве симптоматической терапии.

СВК — обструктивное заболевание, имеющее некоторое сходство с ХОБЛ и приводящее к развитию хронической дыхательной недостаточности (ХДН). В терапии синдрома ХДН может применяться неинвазивная легочная вентиляция (НВЛ), при которой у пациентов с БЭ улучшается прогноз. При использовании НВЛ в сочетании с длительной домашней оксигенотерапией снижается концентрация углекислого газа и уменьшается одышка, физическая утомляемость при гиперкапнической ХДН, тяжесть обострения и риск повторной госпитализации [16, 17].

Хирургическое вмешательство при данной патологии может рассматриваться для пациентов, подверженных риску тяжелой инфекции или кровотечения, с серьезным повреждением 1 или 2 долей легкого. Однако по данным описанного в литературе опыта проведения операции у пациентов с СВК ( $n = 2$ ), у одного из которых была выполнена тройная лобэктомия, а у другого — правая верхняя лобэктомия, показано развитие тяжелой дыхательной недостаточности (ДН) [11]. Сообщается также о трансплантации легких у пациента с тяжелыми респираторными симптомами СВК [18].

Целью данной работы является демонстрация клинического случая семейного СВК для информирования врачей различных специальностей о данном редком заболевании.

При публикации данного клинического наблюдения от пациента и законных представителей ребенка получено разрешение на публикацию описания случая, результатов обследования и результатов лечения.

### Клиническое наблюдение

Ретроспективно изучены медицинская документация и результаты обследования (амбулаторные карты, истории болезни, данные рентгеновской КТ (РКТ), лабораторные анализы) пациента 30 лет и его дочери 1 года, обратившихся к педиатру по поводу рецидивирующих бронхитов и пневмонии у девочки (персистирующий БОС с 2-месячного возраста).

Из анамнеза известно, что девочка от 1-й беременности, протекавшей без особенностей, первых срочных физиологических родов, родилась на 39-й неделе беременности. Масса тела при рождении — 3 300 г, длина тела — 53 см. Оценка по шкале Апгар — 8 / 9 баллов. Ребенок рос и развивался в соответствии с возрастом. До настоящего времени находится на грудном вскармливании, патологии со стороны центральной нервной системы нет.

Дебют респираторного синдрома состоялся в возрасте 2 мес., когда пациентка была экстренно госпитализирована



в инфекционное отделение Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница № 11» Министерства здравоохранения Рязанской области с диагнозом внебольничная левосторонняя нижнедолевая бронхопневмония средней степени, бронхообструктивный синдром, ДН 1-й степени. При поступлении в стационар мать предъявляла жалобы на вялость ребенка, снижение аппетита, влажный кашель, одышку. При осмотре отмечено состояние средней тяжести, бледность кожных покровов, цианоз носогубного треугольника, участие вспомогательной мускулатуры грудной клетки в акте дыхания. При аускультации выслушивалось жесткое дыхание, сухие и влажные мелкопузырчатые хрипы с обеих сторон. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 50 в минуту, сатурация кислородом ( $\text{SpO}_2$ ) – 95–97 %. По данным клинического анализа крови не наблюдалось патологических сдвигов, на рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) обнаруживалась множественная очаговая инфильтрация, преимущественно в нижней доле левого легкого на фоне двухсторонних эмфизематозных изменений.

Ребенок получил курс антибактериальных препаратов (цефтриаксон); ингаляции будесонида через небулайзер (1 000 мкг в сутки), ипратропия бромид, интерферон- $\alpha_2$  в свечах 150 тыс. МЕ в сутки.

На фоне положительного клинического эффекта спустя 10 дней пациентка выписана под наблюдение участкового педиатра. У девочки сохранялись аускультативные изменения в легких по типу непостоянных влажных хрипов вне периодов обострения.

В дальнейшем в амбулаторной карте ежемесячно регистрировались эпизоды БОС при острой респираторной вирусной инфекции. В апреле 2022 г. в возрасте 6 мес. ребенок перенес COVID-19 легкой степени.

После каждого эпизода обструкции сохранялся длительный приступообразный сухой или малопродуктивный влажный кашель, иногда коклюшеподобного характера. К возрасту 1 года кашель принял характер хронического со стойкими аускультативными изменениями вне периодов обострения, в связи с этим у ребенка выполнена РКТ ОГК, по данным которой на свободном дыхании очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Пневматизация легочной ткани неравномерная, мозаичная, с чередованием участков экспираторного вздутия с обедненной васкуляризацией и уплотнения по типу «матового стекла» (проявление гиповентиляции). Интерстиций не изменен.

Просвет трахеи, главных, долевых и сегментарных бронхов не изменен, свободен; стенки сегментарных бронхов

утолщены. Неравномерность пневматизации легочной паренхимы может соответствовать нарушению проходимости дистальных бронхов (рис. 2, 3).

При нетипичной картине заболевания на 1-м году жизни ребенка и выявленных изменениях по данным РКТ потребовалось углубленное изучение семейного анамнеза. Выяснилось, что отец девочки страдает редкой врожденной патологией дыхательной системы – СВК, что явилось поводом к изучению и описанию клинического случая отца ребенка и предположению наследственной патологии в семье.

Отец девочки – некурящий мужчина 30 лет, проработавший в строительной компании. Из анамнеза известно о тяжелом рецидивирующем БОС и «пневмонии» с развитием ДН в раннем детстве, частых госпитализациях в инфекционные и пульмонологические стационары. При изучении архивных документов установлено, что до 3-летнего возраста проводилась дифференциальная диагностика между бронхиальной астмой, МВ (отрицательный потовый тест), первичной цилиарной дискинезией. Ряд обследований, в т. ч. бронхоскопия с электронной микроскопией цилиарного эпителия проведены в Обособленном структурном подразделении «Российская детская клиническая больница» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (диагноз первичная цилиарная дискинезия исключен).

В возрасте 3–4 лет заболевание расценено как СВК. Диагноз подтвержден по данным бронхографии, в дальнейшем – КТ. По данным бронхографии обнаружены гипоплазия хрящей и эластических тканей бронхов, чрезмерное расширение бронхов в зоне поражения, генерализованные БЭ с VI порядка бронхов. По данным КТ также отмечались генерализованные БЭ, просвет которых резко изменялся в зависимости от дыхательного цикла, при вдохе наблюдалось «баллонизирующее» расширение бронхов, на выдохе – их полное спадание.

К сожалению, начиная с подросткового возраста пациент регулярно не наблюдался, получая симптоматическое лечение при обострениях, 1–2 раза в год получал стационарное лечение. В течение жизни проявления со стороны бронхолегочной системы протекали по типу хронического обструктивного бронхита с формированием ХДН, которая прогрессировала с возрастом.

В январе 2022 г. пациент госпитализирован в COVID-центр Государственного бюджетного учреждения Рязан-

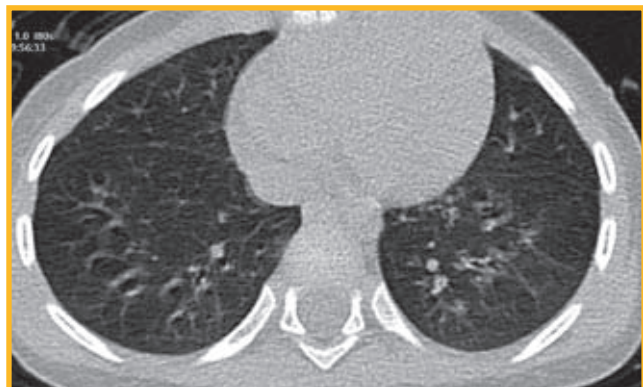


Рис. 2. Мозаичность легочного рисунка у ребенка 1 года с синдромом Вильямса–Кэмпбелла

Figure 2. Mosaic pattern of lung pattern in a 1-year-old child with Williams – Campbell syndrome



Рис. 3. Симптом «дерево в почках» и «воздушные ловушки» у ребенка с синдромом Вильямса–Кэмпбелла

Figure 3. Symptom “tree in the buds” and “air traps” in a child with Williams – Campbell syndrome

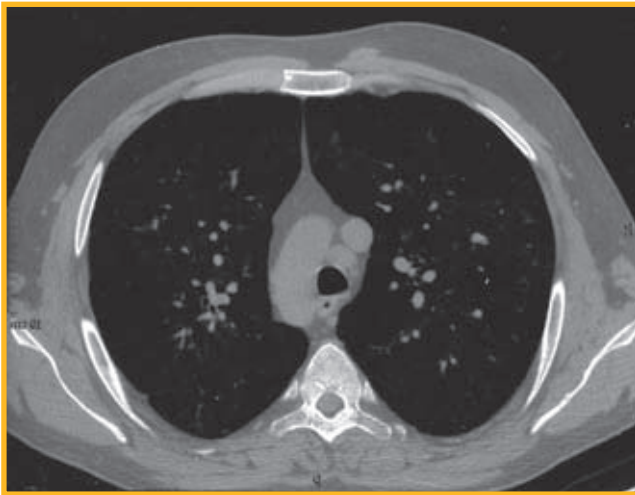


Рис. 4. Рентгеновская компьютерная томограмма пациента с синдромом Вильямса–Кэмпбелла: множественные бронхоэктазы, заполненные мокротой

Figure 4. X-ray computed tomography of a patient with Williams – Campbell syndrome: multiple bronchiectasis filled with sputum

ской области «Областная клиническая больница» (Рязань) с диагнозами СВК (бронхоэктатическая болезнь), буллезная эмфизема легких. ДН II степени. Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2. Синдром Иценко–Кушинга.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке, малопродуктивный кашель. Объективно – общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы и губы с цианотичным оттенком.  $SpO_2$  – 80–88 %. В легких выслушивалось жесткое дыхание, в верхних отделах – с «амфоричным оттенком», сухие свистящие хрипы по всем легочным полям с обеих сторон. ЧДД – 29 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений – 110 в минуту, артериальное давление – 135 / 85 мм рт. ст.

Анализ крови:

- эритроциты –  $5,95 \times 10^9$ ;
- гемоглобин – 164 г / л;
- лейкоциты  $-17,32 \times 10^{12}$ ;
- палочкоядерные – 0 %;
- сегментоядерные – 79,5 %;
- лимфоциты – 7,6 %;
- моноциты – 11,3 %;
- общий билирубин – 43,6 мкмоль / л;
- аланинаминотрансфераза – 65 ед. / л;
- мочевины – 7,5 ммоль / л;
- остаточный азот – 23,5 ммоль / л;
- креатинин – 0,101 мкмоль / л;
- С-реактивный белок – 27 мг / л.

При имидж-диагностике методом мультиспиральной КТ ОГК определялась деструктивная эмфизема. Остаточные изменения после вирусной пневмонии в виде низкоинтенсивных фокусов матового стекла; по данным бронхоскопии – двусторонний диффузный негнойный эндобронхит I-й степени с признаками деформирующего эндобронхита в бронхах нижних долей и язычковых сегментов слева (вероятно, с наличием БЭ); размеры камер сердца по данным эхокардиографии – в пределах нормы. Структура и функция клапанов не нарушены. По данным спирометрии объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) – 27 %, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 23 %, жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – 48 %, ОФВ<sub>1</sub> / ЖЕЛ –



Рис. 5. Рентгеновская компьютерная томограмма пациента с синдромом Вильямса–Кэмпбелла: панлобулярная эмфизема, пневмоцирроз нижней доли слева

Figure 5. X-ray computed tomography of a patient with Williams – Campbell syndrome: panlobular emphysema, pneumocirrhosis of the lower lobe on the left

35 %, максимальная объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ – 11, 7 и 8 % соответственно. Нарушение вентиляционной способности по обструктивному типу выражено крайне резко. Пациент длительно получал пероральные ГКС (метипред 4 мг 5–10 таблеток в сутки).

Отмечены признаки кушингоидного синдрома.

На момент описания клинического наблюдения у пациента отмечены выраженные симптомы ХДН – цианотичность кожных покровов, деформация ногтевых пластин по типу «часовых стекол» и концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», втяжение уступчивых мест грудной клетки в акте дыхания, утомляемость и остановки при ходьбе, речь с придыханием из-за одышки, когнитивные расстройства.  $SpO_2$  в покое – 88–90 %, при ходьбе снижается до 80–95 %.

По данным контрольной мультиспиральной КТ ОГК в июле 2022 г. (в возрасте 30 лет) определяется выраженная панлобулярная эмфизема легких (рис. 2–4). В средних и нижних легочных поясах легочная ткань практически отсутствует. В нижней доле слева S8, 10 за счет фиброателектаза (пневмоцирроз) более сохранены S1, 2, 6 и слева (рис. 5). Инфильтративных изменений не выявлено. Корни структурные; трахея, главные, долевые, сегментарные, субсегментарные бронхи визуализируются, стенки бронхов утолщены по типу «трамвайных рельсов» (рис. 6), с обеих сторон определяются мешотчатые БЭ, в просвете отдельных – мокрота. Внутригрудные лимфатические узлы – в небольшом количестве, в размерах не увеличены (до 9 мм). Дополнительных образований в средостении не выявлены. Пищевод – без видимого утолщения стенок, с ровным контуром. Перикард – без избытка жидкости. Аорта не расширена. Плевральные полости свободны. Костных деструктивных изменений нет. Отмечены дистрофические изменения в грудном отделе позвоночника.

Заключение: КТ-картина панлобулярной эмфиземы легких, бронхоэктатической болезни. Пневмоцирротические изменения в нижней доле слева.

В настоящее время пациент получает поддерживающую симптоматическую терапию – тиотропия бромид (Спирива респимат) 5 мг в сутки; формотерол 4,5 / будесонид 360 мкг (Симбикорт Турбухалер); азитромицин 500 мг *per os* 3 раза

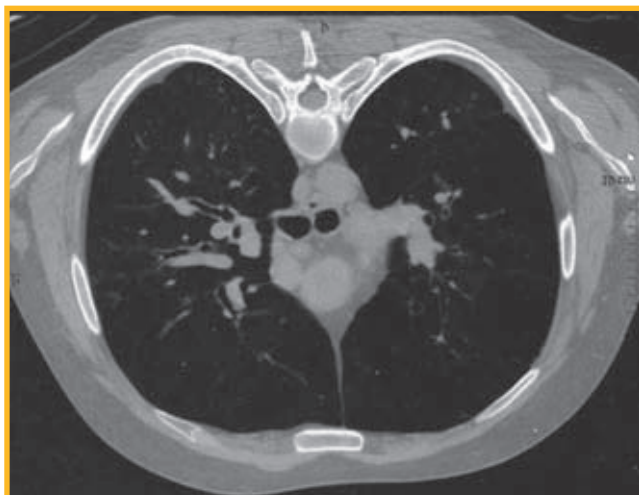


Рис. 6. Рентгеновская компьютерная томограмма пациента с синдромом Вильямса–Кэмпбелла: симптом «трамвайных рельсов и спящих»

Figure 6. X-ray computed tomography of a patient with Williams – Campbell syndrome: a symptom of “tram rails and sleepers”

в неделю; дробные сеансы оксигенотерапии на дому с помощью кислородного концентратора. Основной проблемой пациента является одышка при любой физической нагрузке. За прошедшие полгода не госпитализировался.

## Обсуждение

По результатам анализа данных литературы и представленного клинического наблюдения отмечено, что СВК является сложным диагнозом исключения, при котором требуется динамическое наблюдение за пациентом в течение нескольких месяцев или даже лет, т. к. специфические клинические признаки отсутствуют, а заболевание проявляется упорным тяжелым обструктивным синдромом, дебютировавшим на 1-м году жизни, что наблюдалось у взрослого пациента и его годовалой дочери. СВК отличается от постинфекционных БЭ своими уникальными патологическими изменениями из-за дефицита хряща

в субсегментарных бронхах, что приводит к коллапсу дистальных ДП и БЭ или необратимой дилатации бронхов и бронхиол, обычно поражающих бронхиальные отделы IV–VI порядка. Пациенты жалуются на бронхообструктивные симптомы, такие как кашель, выделение мокроты, хрипы, приводящие к развитию рецидивирующих легочных инфекций, что отмечалось в детском возрасте у пациента. При диагностике наблюдались типичные тонкостенные периферические кистозные БЭ, начиная с поражения бронхиол до развития пневмоцирроза и панлобулярной эмфизмы в течение 30 лет жизни при сохранных центральных ДП, нормальных размерах трахеи и центральных бронхов. Диагноз предполагается клинически при классических рентгенологических данных КТ ОГК с изображениями на вдохе и выдохе и исключением других распространенных состояний, вызывающих БЭ (см. таблицу) [15].

Хотя большинство случаев СВК наблюдается в детской популяции, данных литературы по описанию диагноза СВК крайне мало. Генетика и семейный анамнез также играют определяющую роль при диагностике заболевания. Клиническое течение зависит от степени поражения хряща, воздействия инфекционных организмов, генетических факторов и индивидуального иммунного ответа. Оно может варьироваться от тяжелого заболевания и ранней смерти у некоторых детей до продолжительной выживаемости у некоторых взрослых пациентов. Прогноз для взрослого населения до сих пор остается неизвестным.

В приведенном клиническом наблюдении диагноз у пациента, основанный на классической картине, симптомах, результатах визуализации и исключении других врожденных и приобретенных причин БЭ, установлен достаточно рано (в возрасте 3 лет). Специализированная визуализация, такая как КТ высокого разрешения, необходима для оценки легочного фиброза и БЭ, а также аномалий, которые могут присутствовать только во время определенных фаз дыхательного цикла и включают гиперинфля-

Таблица  
Распространенные причины бронхоэктазов и методы их диагностической оценки

Table

Common causes of bronchiectasis and methods of their diagnostic evaluation

| Этиология БЭ                                                                                                  | Диагностическая оценка                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Врожденная патология</b>                                                                                   |                                                                        |
| Трахеобронхиальная (бронхомаляция, СВК, синдром Мунье–Куна, киста бронха, трахеопищеводный свищ)              | КТ ОГК с изображениями на вдохе и выдохе                               |
| Сосудистая (аневризма легочной артерии, секвестрация легких)                                                  | КТ ОГК                                                                 |
| Лимфатическая (синдром желтых ногтей)                                                                         | История медленно растущих, дистрофичных ногтей                         |
| Синдромы иммунодефицита (агаммаглобулинемия Брутона, общий переменный иммунодефицит, селективный дефицит IgA) | Количественные уровни Ig; уровни подкласса Ig                          |
| МВ                                                                                                            | Хлорид пота; генетическое тестирование                                 |
| Синдром Юнга (обструктивная азооспермия при синопульмональных инфекциях)                                      | Количество сперматозоидов                                              |
| Дефицит $\alpha_1$ -антитрипсина                                                                              | Уровень $\alpha_1$ -антитрипсина в сыворотке крови или генотипирование |

Начало. Окончание таблицы см. на стр. 719



Окончание таблицы. Начало см. на стр. 718

| Приобретенная патология                                                                                            |                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ХОБЛ (хронический бронхит, эмфизема легких)                                                                        | Тесты функции легких                                                                                               |
| Опухоли (папилломатоз гортани; аденома дыхательных путей)                                                          | Визуализация ОГК; гибкая бронхоскопия                                                                              |
| Внутригрудная аденопатия (туберкулез; гистоплазмоз; саркоидоз)                                                     | PPD или IGRA; КТБП ОГК                                                                                             |
| Сдавливание слизистой оболочкой (аллергический бронхолегочный аспергиллез, послеоперационное мукоидное уплотнение) | Общий сыровороточный IgE, специфичный для <i>Aspergillus</i> IgE и IgG; кожный тест на аспергилл; визуализация ОГК |
| Рецидивирующая аспирационная пневмония (алкоголизм, неврологические расстройства)                                  | История болезни; визуализация ОГК                                                                                  |
| Ревматические заболевания (ревматоидный артрит, синдром Шегрена, воспалительные заболевания кишечника)             | История болезни; ревматоидный фактор; антинуклеарные антитела, antiSSA / antiSSB                                   |
| Инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые)                                                                      | История инфекции; посев мокроты; серология; грибковый посев; мазок AFB; микобактериальный посев                    |

Примечание: БЭ – бронхоэктазы; СВК – синдром Вильямса–Кэмпбелла; КТ – компьютерная томография; КТБП – компьютерная томография высокого разрешения; ОГК – органы грудной клетки; МВ – муковисцидоз; Ig – иммуноглобулин; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; PPD (purified protein derivative) – очищенное белковое производное; IGRA (IFN- $\gamma$  release) – высвобождение интерферона- $\gamma$ ; AFB (acid-fast bacilli) – кислотоустойчивые бактерии.

цию легких и кистозные БЭ, классически встречающиеся в бронхиолах IV–VI порядка с нормальными трахеями и центральными бронхами, что и продемонстрировано при обследовании пациента. Поскольку специфического лечения СВК не существует, а профилактика с использованием антибактериальных препаратов остается основой лечения, пациент получает синдромальную терапию. Симптоматическое лечение включает щадящую кинезитерапию для мобилизации секрета, бронходилататоры, оксигенотерапию.

Учитывая стойкое снижение  $SpO_2$  и прогрессирующее падение  $ОФВ_1 < 20\%$  долж., возможно рассмотреть применение НВЛ и показания к трансплантации легких, которые соответствуют рекомендациям для пациентов с МВ.

Что касается годовалой дочери пациента, то следует отметить, что старт наследственного заболевания у нее высоковероятен, особенно с учетом выявленных РКТ-изменений. Однако проведение методики вдоха и выдоха у детей (особенно в возрасте до 5 лет) может быть затруднено из-за неспособности следовать инструкциям специалиста при проведении РКТ. В связи с этим осуществляется динамическое наблюдение участковым педиатром совместно с пульмонологом. При плановом ведении пациенты обучаются технике дренажного положения и откашливания для мобилизации секрета, что составляет основу кинезитерапии, применяемой при хронических заболеваниях легких.

## Заключение

СВК является редкой причиной врожденной патологии бронхов у детей, характеризуется кистозными мешотчатыми БЭ в бронхиолах среднего порядка из-за дефицита бронхиального хряща. СВК у ребенка следует включать в список дифференциальных диагнозов в случаях, когда клинические и рентгенологические данные указывают на продуктивный кашель, рецидивирующий бронхообструктивный синдром, одышку, рецидивирующие инфекции нижних ДП и БЭ.

Основным методом диагностики являются данные КТ ОГК с изображениями на вдохе и выдохе, однако выполнить это у ребенка раннего возраста проблематично; при этом требуется тщательный сбор семейного анамнеза и динамическое наблюдение.

## Литература

1. Фролов П.А., Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю. и др. Бронхоэктазы, не связанные с муковисцидозом, у детей: этиологическая структура, клиничко-лабораторная и компьютерно-томографическая характеристика. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022; (2): 166–173. DOI: 10.26442/26586630.2022.2.201679.
2. Chang A.B., Bush A., Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *Lancet*. 2018; 392 (10150): 866–879. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31554-X.
3. Bush A., Floto R.A. Pathophysiology, causes and genetics of paediatric and adult bronchiectasis. *Respirology*. 2019; 24 (11): 1053–1062. DOI: 10.1111/resp.13509.
4. Brown M.A., Leman R.J. Bronchiectasis. In: Chernick V., Boat T., eds. *Kendig's disorder of the respiratory tract in children*. 6th Edn. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 538–560. DOI: 10.1016/B978-0-7216-3695-5.X5001-9.
5. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Современная классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. *Педиатрия*. 2010; 89 (4): 6–15. Доступно на: [https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/306/2010\\_4\\_2687.pdf](https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/306/2010_4_2687.pdf)
6. Chang A.B., Fortescue R., Grimwood K. et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (2): 2002990. DOI: 10.1183/13993003.02990-2020.
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Союз педиатров России. Бронхоэктазы у детей: Клинические рекомендации. М.; 2016. Доступно на: [http://rdkbchr.ru/wp-content/documents/klin/kr\\_brek.pdf](http://rdkbchr.ru/wp-content/documents/klin/kr_brek.pdf)
8. Di Scioscio V., Zompatori M., Mistura I. et al. The role of spiral multidetector dynamic CT in the study of williams-campbell syndrome. *Acta Radiol.* 2006; 47 (8): 798–800. DOI: 10.1080/02841850600849084.
9. Williams H., Campbell P. Generalized bronchiectasis associated with deficiency of cartilage in the bronchial tree. *Arch. Dis. Child.* 1960; 35 (180): 182–191. DOI: 10.1136/adc.35.180.182.
10. Wayne K.S., Taussig L.M. Probable familial congenital bronchiectasis due to cartilage deficiency (Williams – Campbell syndrome). *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 114 (1): 15–22. DOI: 10.1164/arrd.1976.114.1.15.
11. Jones V.F., Eid N.S., Franco S.M. et al. Familial congenital bronchiectasis: Williams – Campbell syndrome. *Pediatr. Pulmonol.* 1993; 16 (4): 263–267. DOI: 10.1002/ppul.1950160410.

12. Noriega Aldave A.P., William Saliski D. The clinical manifestations, diagnosis and management of Williams – Campbell syndrome. *N. Am. J. Med. Sci.* 2014; 6 (9): 429–432. DOI: 10.4103/1947-2714.141620.
13. George J., Jain R., Tariq S.M. CT bronchoscopy in the diagnosis of Williams – Campbell syndrome. *Respirology*. 2006; 11 (1): 117–119. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00793.x.
14. Rohilla M., Previgliano C., Geimadi A., Sangster G. Williams – Campbell syndrome: an unusual presentation in an adult patient. *BJR Case Rep.* 2020; 7 (1): 20200052. DOI: 10.1259/bjrcr.20200052.
15. Котляров С.Н., Мотынга К.А. Физическая слабость как фенотип ХОБЛ. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2020; 8 (4): 599–608. DOI: 10.23888/HMJ202084599-608.
16. Шаханов А.В., Коршунова Л.В., Сидорова И.В. Роль хронической обструктивной болезни легких в формировании когнитивных нарушений. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7 (1): 19–27. DOI: 10.23888/HMJ20197119-27.
17. Урясьев О.М., Шаханов А.В., Канатбекова Ж.К. Оксид азота и регуляторы его синтеза при хронической обструктивной болезни легких. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова*. 2021; 29 (3): 427–434. DOI: 10.17816/PAVLOVJ62681.
18. Lee A.L., Button B.M., Tannenbaum E.L. Airway-clearance techniques in children and adolescents with chronic suppurative lung disease and bronchiectasis. *Front. Pediatr.* 2017; 5: 2. DOI: 10.3389/fped.2017.00002.
19. Chang A.B., Fortescue R., Grimwood K. et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (2): 2002990. DOI: 10.1183/13993003.02990-2020.
20. Ministry of Health of the Russian Federation. Union of Pediatricians of Russia. [Bronchiectasis in children: Clinical guidelines]. Moscow; 2016. Available at: [http://rdkbch.ru/wp-content/documents/klin/kr\\_brek.pdf](http://rdkbch.ru/wp-content/documents/klin/kr_brek.pdf) (in Russian).
21. Di Scioscio V., Zompatori M., Mistura I. et al. The role of spiral multidetector dynamic CT in the study of williams-campbell syndrome. *Acta Radiol.* 2006; 47 (8): 798–800. DOI: 10.1080/02841850600849084.
22. Williams H., Campbell P. Generalized bronchiectasis associated with deficiency of cartilage in the bronchial tree. *Arch. Dis. Child.* 1960; 35 (180): 182–191. DOI: 10.1136/adc.35.180.182.
23. Wayne K.S., Taussig L.M. Probable familial congenital bronchiectasis due to cartilage deficiency (Williams – Campbell syndrome). *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 114 (1): 15–22. DOI: 10.1164/arrd.1976.114.1.15.
24. Jones V.F., Eid N.S., Franco S.M. et al. Familial congenital bronchiectasis: Williams – Campbell syndrome. *Pediatr. Pulmonol.* 1993; 16 (4): 263–267. DOI: 10.1002/ppul.1950160410.
25. Noriega Aldave A.P., William Saliski D. The clinical manifestations, diagnosis and management of Williams – Campbell syndrome. *N. Am. J. Med. Sci.* 2014; 6 (9): 429–432. DOI: 10.4103/1947-2714.141620.
26. George J., Jain R., Tariq S.M. CT bronchoscopy in the diagnosis of Williams – Campbell syndrome. *Respirology*. 2006; 11 (1): 117–119. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00793.x.
27. Rohilla M., Previgliano C., Geimadi A., Sangster G. Williams – Campbell syndrome: an unusual presentation in an adult patient. *BJR Case Rep.* 2020; 7 (1): 20200052. DOI: 10.1259/bjrcr.20200052.
28. Kotlyarov S.N., Motynga K.A. [Physical weakness as COPD phenotype]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2020; 8 (4): 599–608. DOI: 10.23888/HMJ202084599-608 (in Russian).
29. Shakhonov A.V., Korshunova L.V., Sidorova I.V. [Role of chronic obstructive pulmonary disease in formation of cognitive impairment]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7 (1): 19–27. DOI: 10.23888/HMJ20197119-27 (in Russian).
30. Uryayev O.M., Shakhonov A.V., Kanatbekova Zh.K. [Nitric oxide and regulators of its synthesis in chronic obstructive pulmonary disease]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P.Pavlova*. 2021; 29 (3): 427–434. DOI: 10.17816/PAVLOVJ62681 (in Russian).
31. Lee A.L., Button B.M., Tannenbaum E.L. Airway-clearance techniques in children and adolescents with chronic suppurative lung disease and bronchiectasis. *Front. Pediatr.* 2017; 5: 2. DOI: 10.3389/fped.2017.00002.

Поступила: 20.12.22  
Принята к печати: 20.04.23

## References

1. Frolov P.A., Zhestkova M.A., Ovsyannikov D.Yu. et al. [Non cystic fibrosis-related bronchiectasis in children: etiological structure, clinical and laboratory and computed tomographic characteristics]. *Pediatr. Consilium Medicum*. 2022; (2): 166–173. DOI: 10.26442/26586630.2022.2.201679 (in Russian).
2. Chang A.B., Bush A., Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *Lancet*. 2018; 392 (10150): 866–879. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31554-X.
3. Bush A., Floto R.A. Pathophysiology, causes and genetics of paediatric and adult bronchiectasis. *Respirology*. 2019; 24 (11): 1053–1062. DOI: 10.1111/resp.13509.
4. Brown M.A., Leman R.J. Bronchiectasis. In: Chernick V., Boat T., eds. *Kendig's disorder of the respiratory tract in children*. 6th Edn. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 538–560. DOI: 10.1016/B978-0-7216-3695-5.X5001-9.
5. Geppe N.A., Rozinova N.N., Volkov I.K., Mizernitsky Yu.L. [Modern classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases in children]. *Pediatr. Consilium Medicum*. 2010; 89 (4): 6–15. Available at: [https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/306/2010\\_4\\_2687.pdf](https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/306/2010_4_2687.pdf) (in Russian).
6. Chang A.B., Fortescue R., Grimwood K. et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (2): 2002990. DOI: 10.1183/13993003.02990-2020.
7. Ministry of Health of the Russian Federation. Union of Pediatricians of Russia. [Bronchiectasis in children: Clinical guidelines]. Moscow; 2016. Available at: [http://rdkbch.ru/wp-content/documents/klin/kr\\_brek.pdf](http://rdkbch.ru/wp-content/documents/klin/kr_brek.pdf) (in Russian).
8. Di Scioscio V., Zompatori M., Mistura I. et al. The role of spiral multidetector dynamic CT in the study of williams-campbell syndrome. *Acta Radiol.* 2006; 47 (8): 798–800. DOI: 10.1080/02841850600849084.
9. Williams H., Campbell P. Generalized bronchiectasis associated with deficiency of cartilage in the bronchial tree. *Arch. Dis. Child.* 1960; 35 (180): 182–191. DOI: 10.1136/adc.35.180.182.
10. Wayne K.S., Taussig L.M. Probable familial congenital bronchiectasis due to cartilage deficiency (Williams – Campbell syndrome). *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 114 (1): 15–22. DOI: 10.1164/arrd.1976.114.1.15.
11. Jones V.F., Eid N.S., Franco S.M. et al. Familial congenital bronchiectasis: Williams – Campbell syndrome. *Pediatr. Pulmonol.* 1993; 16 (4): 263–267. DOI: 10.1002/ppul.1950160410.
12. Noriega Aldave A.P., William Saliski D. The clinical manifestations, diagnosis and management of Williams – Campbell syndrome. *N. Am. J. Med. Sci.* 2014; 6 (9): 429–432. DOI: 10.4103/1947-2714.141620.
13. George J., Jain R., Tariq S.M. CT bronchoscopy in the diagnosis of Williams – Campbell syndrome. *Respirology*. 2006; 11 (1): 117–119. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00793.x.
14. Rohilla M., Previgliano C., Geimadi A., Sangster G. Williams – Campbell syndrome: an unusual presentation in an adult patient. *BJR Case Rep.* 2020; 7 (1): 20200052. DOI: 10.1259/bjrcr.20200052.
15. Kotlyarov S.N., Motynga K.A. [Physical weakness as COPD phenotype]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2020; 8 (4): 599–608. DOI: 10.23888/HMJ202084599-608 (in Russian).
16. Shakhonov A.V., Korshunova L.V., Sidorova I.V. [Role of chronic obstructive pulmonary disease in formation of cognitive impairment]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7 (1): 19–27. DOI: 10.23888/HMJ20197119-27 (in Russian).
17. Uryayev O.M., Shakhonov A.V., Kanatbekova Zh.K. [Nitric oxide and regulators of its synthesis in chronic obstructive pulmonary disease]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P.Pavlova*. 2021; 29 (3): 427–434. DOI: 10.17816/PAVLOVJ62681 (in Russian).
18. Lee A.L., Button B.M., Tannenbaum E.L. Airway-clearance techniques in children and adolescents with chronic suppurative lung disease and bronchiectasis. *Front. Pediatr.* 2017; 5: 2. DOI: 10.3389/fped.2017.00002.

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

## Информация об авторах / Authors Information

**Стежкина Елена Викторовна** — к. м. н., доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач аллерголог-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская детская поликлиника № 7» Министерства здравоохранения Рязанской области; тел.: (4912) 97-18-77; e-mail: polus1972@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1806-0787>)

**Elena V. Stezhkina**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics, Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov, Ministry of Public Health of the Russian Federation; allergist-pulmonologist, State budgetary institution of the Ryazan region "City children's clinic No.7", Healthcare Ministry of the Ryazan region; tel.: (4912) 97-18-77; e-mail: polus1972@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1806-0787>)

**Белых Наталья Анатольевна** — д. м. н., заведующая кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-18-77; e-mail: nbelyh68@mail.ru (SPIN: 2199-635; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5533-0205>)

**Nataliya A. Belykh**, Doctor of Medicine, Head of the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics, Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov, Ministry of Public Health of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-18-34; e-mail: nbelyh68@mail.ru (SPIN: 2199-635; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5533-0205>)

**Арсенина Виктория Сергеевна** — студентка IV курса Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-18-77; e-mail: arsenina-2001@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9007-2838>)

**Victoriya S. Arsenina**, 4th year Student, Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov, Ministry of Public Health of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-18-77; e-mail: arsenina-2001@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9007-2838>)

**Чапланов Михаил Владимирович** — студент IV курса Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-18-77; e-mail: mikhail-chaplanov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5572-3730>)

**Mikhail V. Chaplanov**, 4<sup>th</sup> year Student, Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov, Ministry of Public Health of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-18-77; e-mail: mikhail-chaplanov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5572-3730>)

**Деева Юлия Витальевна** — ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-18-77; e-mail: yudeeva80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0975-1137>)

**Yuliya V. Deeva**, Assistant, Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics, Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov, Ministry of Public Health of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-18-77; e-mail: yudeeva80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0975-1137>)

**Бурцева Анна Александровна** — ординатор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-педиатр участковый Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская детская поликлиника № 1» Министерства здравоохранения Рязанской области; тел.: (4912) 76-27-88; e-mail: anna.burceva0495@yandex.ru

**Anna A. Burtseva**, Resident, Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov, Ministry of Public Health of the Russian Federation; District Pediatrician, State budgetary institution of the Ryazan region "City children's clinic No.1", Healthcare Ministry of the Ryazan region; tel.: (4912) 76-27-88; e-mail: anna.burceva0495@yandex.ru

### Участие авторов

**Стежкина Е.В.** — концепция, дизайн описания клинического случая, консультирование пациентов, написание текста

**Бельх Н.А.** — редактирование статьи

**Арсенина В.С.** — сбор и обработка материала о педиатрическом пациенте, написание текста

**Чапланов М.В.** — наблюдение и ведение пациентов, литературный обзор по проблеме

**Деева Ю.В.** — сбор и обработка материала о терапевтическом пациенте, редактирование статьи

**Бурцева А.А.** — ведение педиатрического пациента на педиатрическом участке

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

**Stezhkina E.V.** — concept, clinical case description design, patient consultation, text writing

**Belykh N.A.** — article editing

**Arsenina V.S.** — collection and processing of material about the pediatric patient, writing the text

**Chaplanov M.V.** — observation and management of the patients, literature review

**Deeva Yu.V.** — collection and processing of material about the adult patient, editing the article

**Burtseva A.A.** — management of the pediatric patient at the pediatric site

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.



# Памяти Оксаны Всеволодовны Коровиной

## Memories of Oksana V. Korovina



После тяжелой продолжительной болезни 05.08.23 на 92-м году ушла из жизни доктор медицинских наук, профессор, известный специалист в области респираторной медицины, заслуженный врач Российской Федерации Оксана Всеволодовна Коровина.

В 1955 г. О.В.Коровина окончила лечебный факультет I Московского ордена Ленина Медицинского института имени И.М.Сеченова. Трудовую деятельность начала цеховым врачом МСЧ № 3 (Краснозаводск Московской обл.), затем занимала должность младшего научного сотрудника Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф.Владимирского (МОНИКИ), где проработала до 1964 г., совмещая лечебную работу и консультативные выезды в лечебные учреждения Московской области с работой в качестве ученого секретаря института. Благодаря организаторским способностям О.В.Коровиной в МОНИКИ создан первый кабинет функциональной диагностики дыхания.

В 1964 г. О.В.Коровиной защищена кандидатская диссертация на тему «Внешнее дыхание у больных тиреотоксикозом разной степени тяжести». Новый этап в жизни О.В.Коровиной, навсегда связавший ее с пульмонологией, начался в Ленинграде, когда академик АМН профессор Н.С.Молчанов предложил Оксане Всеволодовне должность старшего научного сотрудника в создаваемой им академической группе по пульмонологии. О.В.Коровина изучала распространенность хронических неспецифических заболеваний легких и клинко-функциональные изменения при этой патологии.

В 1972 г. О.В.Коровина переведена во Всесоюзный научно-исследовательский институт пульмонологии (ВНИИП) Минздрава СССР. Оксана Всеволодовна, являясь членом Ученого совета ВНИИП, продолжала разрабатывать вопросы эпидемиологических и клинко-функциональных исследований при различных неспецифических заболеваниях легких.

В 1981 г. О.В.Коровина переведена в Ленинградский государственный институт для усовершенствования врачей (сейчас — ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова» Минздрава России). Под ее руководством впервые в нашей стране создана программа подготовки врача-пульмонолога и разработаны квалификационные тесты по пульмонологии.

Свой немалый клинический и научный опыт Оксана Всеволодовна обобщила в докторской диссертации «Хронический бронхит у работающих в машиностроении (клинко-патогенетические варианты, принципы лечения и профилактики)», которую защитила в 1991 г.

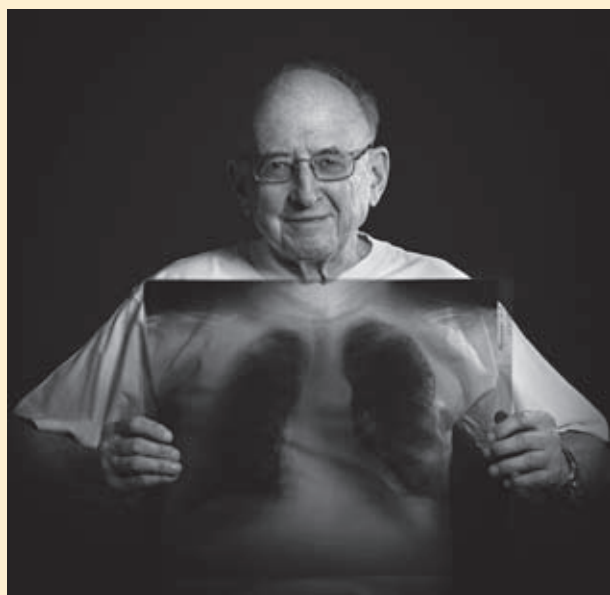
Основными научными интересами профессора О.В.Коровиной являлись хронический бронхит, пневмония, бронхиальная астма, респираторные синдромы у больных гипотиреозом, тромбоэмболия, разработка оригинальных скрининговых программ по раннему выявлению неспецифических заболеваний легких. В результате многолетних разноплановых исследований разработана классификация хронического бронхита, реабилитировано понятие о первичном и вторичном бронхите, дана клинко-функциональная характеристика различных форм этого заболевания, а также хронического бронхита, пневмонии и бронхиальной астмы, изучено влияние на течение хронического бронхита «малых» форм туберкулеза легких.

О.В.Коровина является автором более 300 научных работ, глав в различных руководствах по пульмонологии. Под руководством О.В.Коровиной защищены 13 кандидатских и 2 докторских диссертации.

О.В.Коровина обладала огромным педагогическим опытом. Лекции, семинарские занятия, клинические разборы, консилиумы, которые проводила Оксана Всеволодовна, хорошо знакомы врачам нашей страны. За большой вклад в развитие пульмонологии в нашей стране профессор О.В.Коровина награждена почетной грамотой Российского респираторного общества.

Отзывчивый и сердечный человек, Оксана Всеволодовна пользовалась большой любовью и уважением. Мы потеряли блестящего клинициста, ученого и высокопорядочного человека. Светлая память об Учителе навсегда сохранится в наших сердцах.

*Сотрудники кафедры пульмонологии  
ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова»  
Минздрава России*



**Михаил Израилевич Перельман (1924–2013) — всемирно известный хирург, д. м. н., профессор, академик РАМН**

Михаил Израилевич Перельман родился 20 декабря 1924 г. в Минске в семье врачей. В 1945 г. с отличием окончил Ярославский медицинский институт. С 1944 по 1951 г. работал ассистентом на кафедрах нормальной анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии, госпитальной хирургии Ярославского медицинского института. В 1947 г. на базе 1-го Московского медицинского института имени И.М.Сеченова (1-й ММИ) защитил кандидатскую диссертацию по теме «Клинические и анатомические материалы к операции Лериша на бедренной артерии».

С 1954 г. работал ассистентом кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии 1-го ММИ и по совместительству — дежурным хирургом 47-й городской больницы Москвы. С 1955 по 1958 г. являлся доцентом курса хирургии туберкулеза легких на кафедре туберкулеза Центрального института усовершенствования врачей.

С 1958 г. М.И.Перельман занимал должность руководителя отделения хирургии малого круга кровообращения НИИ экспериментальной биологии и медицины Сибирского отделения АН СССР (ныне — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск). В 1961 г. в Томском медицинском институте защитил докторскую диссертацию по теме «Резекция легких при туберкулезе». С 1963 по 1981 г. работал в должности руководителя отделения грудной хирургии ВНИИ клинической и экспериментальной хирургии Минздрава СССР. В 1964 г. М.И.Перельману присвоено звание профессора по специальности «Хирургия». С 1964 г. до кон-

ца жизни М.И.Перельман являлся консультантом 4-го Главного управления при Минздраве СССР, впоследствии преобразованного в Медицинский центр при Управлении делами Президента Российской Федерации. С 1969 по 1991 г. являлся генеральным секретарем Всесоюзного общества хирургов. В 1971 г. избран членом Международного общества хирургов, президентом Российского общества фтизиатров. В 1980 г. М.И.Перельман стал членом-корреспондентом, а в 1986 г. — академиком Академии медицинских наук СССР по специальности «Хирургия». С 1981 г. М.И.Перельман заведовал кафедрой фтизиопульмонологии, с 1998 г. являлся директором НИИ фтизиопульмонологии Московской медицинской академии имени И.М.Сеченова.

Михаил Израилевич Перельман внес значительный вклад в отечественную медицину и здравоохранение, являясь создателем уникальных операционных методик, автором глубоких исследований в области хирургии и лечения, видным ученым и педагогом.

До последних дней жизни Михаил Израилевич выполнял по 120 хирургических операций в год. За время профессиональной деятельности им было проведено более 3,5 тысяч операций на органах грудной клетки (в основном по поводу рака, туберкулеза, гнойно-воспалительных заболеваний).

Ученый и хирург, М.И.Перельман был хорошо известен не только в России, он проводил операции за рубежом, выступал с докладами и лекциями в 45 странах мира.

М.И.Перельман — автор 24 монографий и книг, 32 глав в отечественных и зарубежных руководствах и книгах, 35 энциклопедических статей, 250 статей, опубликованных в центральных отечественных и зарубежных журналах, 350 публикаций в книгах, сборниках, автор или консультант 9 научных и учебных фильмов. М.И.Перельман выступал в качестве научного руководителя или консультанта при подготовке 68 кандидатских и 25 докторских диссертаций.

М.И.Перельман являлся заместителем главного редактора «Медицинского реферативного журнала», членом редколлегии многотомного издания *“International Trends in General Thoracic Surgery”*, членом редколлегии *“World Journal of Surgery”*, главным редактором журнала «Проблемы туберкулеза и болезней легких», членом редколлегий журналов «Пульмонология» и «Анналы хирургии».

Заслуги ученого отмечены высокими государственными наградами. М.И.Перельману было присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации», он являлся лауреатом Государственных премий СССР и Российской Федерации, премий Совета Министров СССР и Правительства СССР, был награжден орденом «Знак Почета» и орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени.

# Анонс диагностической программы

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Компания Къези совместно с сетью лабораторий ИНВИТРО запускает программу диагностики для пациентов с заболеванием легких вследствие дефицита альфа-1-антитрипсина (A1AT).

Дефицит A1AT – редкое генетически детерминированное заболевание, вызываемое недостаточностью A1AT в сыворотке крови. Оно проявляется в виде хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), эмфиземы легких у взрослых пациентов, а также поражения печени и сосудов. Наиболее распространенной причиной смерти у данных пациентов является дыхательная недостаточность. Несмотря на то, что в последние годы достигнуты большие успехи в понимании дефицита A1AT и его лечения, это заболевание недостаточно диагностируется и лечится.

Запуск программы диагностики, бесплатной для пациентов, позволит упростить путь к своевременному поставленному диагнозу и назначенному лечению.

На сегодняшний день единственным доступным специфическим средством лечения эмфиземы легких, обусловленной дефицитом A1AT, является внутривенная заместительная терапия человеческим A1AT, полученным из пула донорской плазмы.



Все подробности программы  
по ссылке:  
[Pulmoliga.ru](http://Pulmoliga.ru)

ТОЛЬКО ДЛЯ СОТРУДНИКОВ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ООО «Къези Фармасьютикалс»,  
Россия, 127015, г. Москва, ул. Вятская,  
д. 27, стр. 13, 3-й этаж, Бизнес-центр «Фактория».  
Тел.: +7 495 967 12 12. Факс: +7 495 967 12 11. Email: [info.ru@chiesi.com](mailto:info.ru@chiesi.com)

Respi-rus12.09.23





**БРЕЗТРИ**  
**АЭРОСФЕРА**  
(Будесонид, гликопирроний и формотерол)  
Аэрозоль для ингаляций

# БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА – 3 АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТА ДЛЯ СВОБОДНОГО ДЫХАНИЯ

Для пациентов с ХОБЛ в случае неэффективности  
двухкомпонентной терапии<sup>1-4</sup>



**Уменьшает риск смерти  
на 49% по сравнению с двойной  
бронхолитической терапией<sup>3</sup>  
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  $\beta_2$ -адреномиметика длительного действия или комбинацией  $\beta_2$ -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**