

ISSN 0869-0189

П УЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA

RUSSIAN PULMONOLOGY

Том 33, № 6, 2023



Классификация первичной цилиарной дискинезии

10-летний анализ эффективности антипневмококковой вакцинации
у пациентов с ХОБЛ

Макроструктура легких в отдаленный период
после COVID-19-ассоциированной пневмонии





Дидковский Николай Антонович — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией клинической иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач России

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Вы держите в руках заключительный номер журнала за 2023 год, на страницах которого обсуждаются актуальные проблемы респираторной медицины.

В передовой статье *Е.И.Кондратьевой и соавт.* «Классификация первичной цилиарной дискинезии» впервые представлена подробная классификация первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) — редкого наследственного заболевания дыхательных путей, которое отличается локусной и аллельной гетерогенностью наследования с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным, реже — X-сцепленным типом наследования. Если вариант ПЦД сцеплен с X-хромосомой, у пациента наблюдается развитие пигментного ретинита. Основу заболевания составляет нарушение перистальтики ресничек, в первую очередь, эпителия верхних и нижних дыхательных путей, что ведет к развитию бронхоэктазов. В большинстве случаев у больных наблюдается полное или частичное обратное расположение внутренних органов — синдром Зиверта—Картагенера. На основе действующих нормативных документов создана классификация ПЦД по клиническим и инструментальным признакам, которая может быть рекомендована для использования в клинической практике с целью совершенствования терапии и медико-социальной экспертизы больных.

Пневмококковая инфекция является частой причиной обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), при этом для клинической практики важно изучать эффективность противопневмококковой вакцинации больных ХОБЛ. Наиболее актуально изучение влияния вакцинации на течение COVID-19 у больных ХОБЛ. По данным работы *Г.Л.Игнатовой и соавт.* «Десятилетний анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких» впервые показано увеличение выживаемости в долгосрочной перспективе при противопневмококковой вакцинации больных ХОБЛ на фоне острой инфекции, в т. ч. вызванной COVID-19.

В работе *П.М.Котлярова и соавт.* «Макроструктура легких в отдаленный период после COVID-19-ассоциированной пневмонии по данным мультиспиральной компьютерной томографии» показано, что восстановление изменений легких зависит не только от тяжести морфологических изменений, но и от возраста пациента. При этом указывается на важность компьютерно-томографического мониторинга динамики легочных изменений после COVID-19.

Патофизиология одышки — распространенного и стойкого симптома после COVID-19, а также связанные с этим последствия остаются неизвестными. В оригинальной статье *Х.К.Нгуен и А.Г.Чучалина* «Постковидный синдром и патология капиллярного ложа по данным видеокапилляроскопии» обсуждается важный вопрос о необходимости исследования патогенеза одышки как проявления постковидного синдрома. Показана эффективность использования методов изучения и оценки толерантности к физической нагрузке и микрососудистого повреждения, которые могут быть вовлечены в патогенез постковидного синдрома.

Привлекает внимание статья *Л.А.Шпагиной и соавт.* «Эффективность терапии хронической обструктивной болезни легких после вирус-ассоциированного обострения», в которой показана более высокая эффективность применения фиксированной тройной терапии длительно действующими антихолинергическими препаратами в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами и ингаляционными глюкокортикостероидами по сравнению со свободными комбинациями. Кровохарканье при муковисцидозе представляет собой сложную клиническую проблему, при решении которой требуется мультидисциплинарный подход, что отмечается в обзоре *М.М.Федотовой и А.А.Дорониной* «Легочное кровотечение при муковисцидозе: обзор актуальных данных». В настоящее время важные аспекты патогенеза легочного кровотечения остаются недостаточно изученными. В работе анализируются и суммируются современные данные о патогенезе и факторах риска развития легочного кровотечения, обсуждаются подходы к лечению при разных клинических ситуациях у пациентов с муковисцидозом.

Надеемся, что представленные материалы окажут существенную помощь в Вашей повседневной работе. От имени редакционной коллегии примите самые теплые поздравления с наступающим Новым годом и пожелания успехов и благополучия!

Заместитель главного редактора

Н.А.Дидковский



Борис Тихонович Величковский
(1923–2020). Фотопортрет
Описание см. на 3-й странице обложки



Научно-практический журнал «Пульмонология»

Официальный печатный орган Российского
респираторного общества

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

Решением Президиума Высшей аттестационной
комиссии Министерства образования
и науки Российской Федерации журнал
«Пульмонология» внесен в перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертации
на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук
<http://vak.ed.gov.ru>

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

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

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.

Научный редактор – Авдеев С.Н.

Редактор – Чучвер Л.В.

Компьютерная верстка – Резниченко А.С.

Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 08.12.2023

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

Цена свободная

ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»

Отпечатано в типографии ООО «Медиа-Гранд»

152900, Ярославская обл., г. Рыбинск,

ул. Орджоникидзе, 57

© Пульмонология, макет, 2023

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

Содержание

Передовая статья

Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А., Мизерницкий Ю.Л.

Классификация первичной цилиарной дискинезии 731

Оригинальные исследования

Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В., Кармановская С.А.,
Панаичева Л.А., Аникина Е.В.

Эффективность терапии хронической обструктивной болезни легких
после вирус-ассоциированного обострения 739

Игнатова Г.Л., Авдеев С.Н., Антонов В.Н., Блинова Е.В.

Десятилетний анализ эффективности вакцинации против пневмококковой
инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких 750

Нгуен Х.К., Чучалин А.Г.

Постковидный синдром и патология капиллярного ложа по данным
видеокапилляроскопии 760

Котляров П.М., Солдатов Д.Г., Лагуева И.Д., Цалагова З.С., Солодкий В.А.

Макроструктура легких в отдаленный период после COVID-19-ассоциированной
пневмонии по данным мультиспиральной компьютерной томографии 772

Красовский С.А., Казакежев Р.У.

Опыт применения генерического препарата элексакафтор / тезакафтор /
ивакафтор + ивакафтор у пациентов с муковисцидозом в условиях рутинной
клинической практики 781

Обзоры

Золотов М.О., Жестков А.В., Лямин А.В., Федотов В.Д.

Микрофлора легких: норма, патологии, влияние вакцинации 792

Кирюхина Л.Д., Черняк А.В.

Осциллометрия: клиническая значимость и применение. 798

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

Применение тиотропия бромид в лечении хронической обструктивной
болезни легких. 810

Федотова М.М., Доронина А.А.

Легочное кровотечение при муковисцидозе: обзор актуальных данных 820

Заметки из практики

Чичкова Н.В., Коган Е.А., Фомин В.В., Паршин В.Д., Фоминых Е.В., Бычков Ю.М.,
Морозова Н.В., Пономарев А.Б.

Диагностика, комбинированное лечение и длительное наблюдение
за пациентом с тимомой 832

Корж Е.В.

Интерстициальные заболевания легких у лиц, инфицированных вирусом
иммунодефицита человека 841

Овсянников Н.В., Билевич О.А., Ратынская И.А., Черкащенко Н.А., Сажина И.В.

Туберозный склероз с поражением легких. 849

Каленчиц Т.И., Кабак С.Л., Захаренко Е.В.

Дисфункция щитовидной железы при хронической обструктивной
болезни легких: случай из практики 856

Юбилей

Петр Михайлович Котляров. К 80-летию со дня рождения 861

Юлий Михайлович Перельман. К 70-летию со дня рождения. 863

Наталья Юрьевна Каширская. К 60-летию со дня рождения 865

Contents

Editorial

Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kyian T.A., Mizernitskiy Yu.L.

Classification of primary ciliary dyskinesia 731

Original studies

**Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V., Karmanovskaya S.A.,
Panacheva L.A., Anikina E.V.**

Efficacy of treatment of chronic obstructive pulmonary disease after virus-induced
exacerbations 739

Ignatova G.L., Avdeev S.N., Antonov V.N., Blinova E.V.

Ten-year analysis of the efficacy of vaccination against pneumococcal infection
in patients with chronic obstructive pulmonary disease 750

Nguyen H.C., Chuchalin A.G.

Post-COVID syndrome and capillary bed abnormalities detected
by videocapillaroscopy 760

Kotlyarov P.M., Soldatov D.G., Lagkueva I.D., Tsallagova Z.S., Solodkiy V.A.

The macrostructure of lungs on multislice computed tomography scans
in the long-term period after COVID-19 pneumonia 772

Krasovsky S.A., Kagazev R.U.

Using generic drug elixacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor
in patients with cystic fibrosis in routine
clinical practice 781

Reviews

Zolotov M.O., Zhestkov A.V., Lyamin A.V., Fedotov V.D.

Microflora of the lungs in health and disease, the impact of vaccination 792

Kiryukhina L.D., Chernyak A.V.

Oscillometry: clinical significance and applications 798

Titova O.N., Kuzubova N.A., Kozyrev A.G.

Tiotropium bromide in the treatment of chronic obstructive
pulmonary disease 810

Fedotova M.M., Doronina A.A.

Pulmonary hemorrhage in cystic fibrosis: a review of current data 820

Clinical cases

**Chichkova N.V., Kogan E.A., Fomin V.V., Parshin V.D., Fominykh E.V., Bychkov Yu.M.,
Morozova N.V., Ponomarev A.B.**

Diagnosis, combined treatment, and long-term follow-up
of a thymoma patient. 832

Korzh E.V.

Interstitial lung diseases in persons infected with human
immunodeficiency virus 841

Ovsyannikov N.V., Bilevich O.A., Ratynskaya I.A., Cherkashchenko N.A., Sajina I.V.

Tuberous sclerosis with lung involvement 849

Kalenchic T.I., Kabak S.L., Zaharenko E.V.

Thyroid dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease:
case report 856

Anniversaries

Petr M. Kotlyarov. To the 80th birthday 861

Yuly M. Perelman. To the 70th birthday 863

Nataliya Yu. Kashirskaya. To the 60th birthday 865



Boris T. Velichkovskiy (1923 – 2020).

Photo portrait

Description see back cover page 3



Scientific and practical journal PUL'MONOLOGIYA

The official printed publication of the Russian
Respiratory Society

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

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

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

The Publications Office Address

ul. Odinnadstaya Parkovaya 32, build. 4, office 657
Moscow, 105077, Russia

The PUL'MONOLOGIYA Editorial Office

tel.: (925) 744-72-98

e-mail: pulmo@pulmonology.ru

<http://journal.pulmonology.ru/pulm>

Executive Editor – Tat'yana V. Parkhomenko

Science Editor – Sergey N. Avdeev

Editor – Lyudmila V. Chuchvera

Computer-aided makeup – Andrey S. Reznichenko

Art Editor – Petr P. Efremov

Passed for printing 08.12.2023

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Классификация первичной цилиарной дискинезии

Е.И.Кондратьева^{1,2}, С.Н.Авдеев^{3,4}, Т.А.Киян^{1,2} ✉, Ю.Л.Мизерницкий⁵

- ¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1
- ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62
- ³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- ⁵ Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2

Резюме

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий с обширной локусной и аллельной гетерогенностью (ORPHA 244, 98861; OMIM 242650, 244000) с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным, реже — X-сцепленным типом наследования (OMIM 300424). Если вариант ПЦД сцеплен с X-хромосомой, то развивается пигментный ретинит. Согласно европейским данным, общая минимальная глобальная распространенность ПЦД составляет 1 : 7 554. Общепринятой классификации ПЦД, согласно международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра, не существует, а ПЦД не представлена в МКБ-10 как отдельная нозологическая форма. Для кодирования используется код Q32.4 — Другие врожденные аномалии бронхов. В новой редакции МКБ-11 выделен код LA75.Y — Другие уточненные структурные аномалии развития легких. Первичная цилиарная дискинезия. Однако общепринятая классификация ПЦД отсутствует. **Целью** исследования явилась разработка классификации ПЦД для повышения эффективности медицинской помощи пациентам при динамическом наблюдении. **Материалы и методы.** Для создания классификации использовались европейские и российские клинические рекомендации, а также МКБ 10-го и 11-го пересмотра, Классификация дыхательной недостаточности (ДН) (2020), Приказ от 27.08.19 № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» (с изменениями на 06.10.21). **Результаты.** Создана классификация ПЦД, которую можно рекомендовать для использования в клинической практике. Основу классификации составило наличие или отсутствие синдрома Зиверта—Картагенера (полный, неполный), а также клинко-инструментальная характеристика бронхолегочных изменений, которая базируется на преобладании хронического обструктивного бронхита, бронхоэктазов (с указанием вида, распространенности и локализации), пневмофиброза с выделением активности процесса (обострение, ремиссия) и степени ДН. Рекомендуется учитывать внелегочные проявления ПЦД, такие как риносинусит, средний отит, врожденный порок сердца и осложнения. Рекомендовано использовать оценку по Предиктивной шкале для выявления симптомов ПЦД (*Primary Ciliary Dyskinesia Rule* — PICADAR), вносить в диагноз результаты видеомикроскопии, ДНК-диагностики и микробиологического исследования. **Заключение.** Применение предложенной классификации может быть полезным при динамическом наблюдении за пациентом, его терапии и при проведении медико-социальной экспертизы.

Ключевые слова: первичная цилиарная дискинезия, гены, бронхоэктазы, классификация, диагноз.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Комплексный анализ генофенотипических корреляций при муковисцидозе и первичной цилиарной дискинезии» (регистрационный номер 122032300396-1).

© Кондратьева Е.И. и соавт., 2023

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А., Мизерницкий Ю.Л. Классификация первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 731–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738

Classification of primary ciliary dyskinesia

Elena I. Kondratyeva^{1,2}, Sergey N. Avdeev^{3,4}, Tatiana A. Kyian^{1,2} ✉, Yuriy L. Mizernitskiy⁵

- ¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia
- ² Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”: ul. Bolshaya Serpukhovskaya 62, Moscow, 115093, Russia
- ³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia
- ⁴ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia
- ⁵ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Taldomskaya 2, Moscow, 125412, Russia

Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare hereditary disease from the group of ciliopathies with extensive locus and allelic heterogeneity (ORPHA 244, 98861; OMIM 242650, 244000). This disease is inherited by autosomal dominant or autosomal recessive type and, less often, by X-linked type (OMIM 300424). Retinitis pigmentosa develops in the X-linked PCD variant. The overall minimum global prevalence of PCD according to European data is 1 : 7554. There is no generally accepted classification of PCD in the international classification of diseases (ICD), 10th revision. PCD is not presented in ICD-10 as a separate medical entity, and the code Q32.4 – Other congenital bronchial anomalies – is used for coding. In the new edition of ICD-11, the code LA75.Y is highlighted – Other specified structural abnormalities of the lungs. Primary ciliary dyskinesia. However, there is no generally accepted classification of PCD. **The aim** of the study was to develop a classification of primary ciliary dyskinesias to improve the efficiency of medical care for patients during follow-up. **Methods.** European and Russian clinical recommendations, as well as ICD 10th and 11th revision, Classification of Respiratory Insufficiency (2020), Order of 27.08.19 No.585n “On classifications and criteria used in the implementation of medical and social expert assessment of citizens by federal state institutions of medical and social expert assessment” (as amended on 06.10.21) were used to create the classification. **Results.** The classification of PCD was created and can be recommended for use in clinical practice. The classification was based on the presence or absence of the Sievert – Kartagener syndrome (complete, not complete), as well as clinical and instrumental characterization of bronchopulmonary changes based on the presence of chronic obstructive bronchitis, bronchiectasis (specifying the type and localization), pneumofibrosis with the process activity (exacerbation, remission), and the degree of respiratory failure. It is recommended to take into account extrapulmonary manifestations of PCD, such as rhinosinusitis, media otitis, congenital heart defect, and complications. It is recommended to use the PICADAR (*Primary CiliAry DyskinesisA Rule*) score and to include the results of video microscopy, DNA diagnosis, and microbiological examination in the diagnosis. **Conclusion.** The application of the proposed classification can be useful in the dynamic observation of the patient, therapy and in the conduct of medical and social expert assessment.

Key words: primary ciliary dyskinesia, genes, bronchiectasis, classification, diagnosis.

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

Funding. This study was part of the research project “Comprehensive analysis of genophenotypic correlations in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia” (registration number 122032300396-1).

© Kondratyeva E.I. et al., 2023

For citation: Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kyian T.A., Mizernitskiy Yu.L. Classification of primary ciliary dyskinesia. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 731–738 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий с обширной локусной и аллельной гетерогенностью (коды по системе мониторинга проведения диспансеризации детей-сирот и детей, находящихся в трудной жизненной ситуации, и прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров (ОРФНА) — 244, 98861; по медицинской базе данных известных заболеваний с генетическим компонентом и генов, ответственных за их развитие, «Менделевское наследование у человека» (*Online Mendelian Inheritance in Man* — OMIM) — 242650, 244000) с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным, реже — X-сцепленным типом наследования (OMIM 300424). ПЦД является клинически и генетически гетерогенным заболеванием, основу которого составляет нарушение перистальтики ресничек, в первую очередь эпителия верхних и нижних дыхательных путей.

Дисфункция аксонемного динеина связана с нарушением функции подвижных ресничек и является причиной ПЦД. Частота ПЦД составляет от 1 : 10 000 до 1 : 40 000 родившихся живыми младенцев [1, 2]. Широкая вариабельность частоты ПЦД в различных исследованиях обусловлена как различиями в критериях диагностики, так и популяционными и национальными особенностями (географической локализацией различных видов мутаций, частотой кровнородственных браков и т. д.). Общая минимальная глобальная распространенность ПЦД, согласно европейским данным, составляет 1 : 7 554 [1]. Согласно европейским источникам, ПЦД встречается чаще у афроамериканцев (1 : 9 906) по сравнению с жителями Западной (1 : 10 388) и Восточной (1 : 14 606) Европы, еще реже можно диагностировать ПЦД у жителей Азии (1 : 16 309) [1–4]. Данные о рас-

пространенности ПЦД в Российской Федерации отсутствуют.

Если вариант ПЦД сцеплен с X-хромосомой, то развивается пигментный ретинит [5–7].

Мутации в генах *RPGR* (20 % случаев), *PIH1D3* и *OFD1* воздействуют на реснички не только респираторного тракта, но и на реснички фоторецепторов сетчатки, вызывая пигментный ретинит [7].

Узловые реснички определяют ориентацию тела влево-вправо, а отклонения могут приводить к дефектам латеральности, которые включены в синдром Зиверта–Картагенера (СЗК) и могут быть связаны с врожденными пороками сердца [8].

Данный синдром наблюдается в половине случаев ПЦД (*situs viscerum inversus*) или диагностируется изолированная декстрокардия. Дефекты латеральности могут дополнительно проявляться в виде полисплении или асплении [9].

Распространенность СЗК составляет 1 : 30 000–60 000 [2–4]. Диагноз СЗК устанавливается на основании физикального, ультразвукового или рентгенологического исследований [10]. При обследовании населения США сочетание обратного расположения внутренних органов и бронхоэктазов встречается у 1 из 10 000–20 000 новорожденных детей [2, 11, 12]. Распространенность ПЦД у детей с бронхоэктазами составляет до 26 %, а у взрослых с бронхоэктазами — от 1 до 13 % [13–15]. Чаще при СЗК в генотипе находят мутации генов *DNAI1* и *DNAH5*.

Следует отметить, что диагностика ПЦД существенно запаздывает в связи с недостаточной осведомленностью врачей об этом заболевании [3, 4, 16].

В Российской Федерации, как и других странах, используется Международная классификация болезней (МКБ). С помощью данного нормативного

документа обеспечивается единство методических подходов, сопоставимость материалов, возможность интерпретации и сравнения данных о смертности и заболеваемости. При анализе особенностей кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по МКБ 10-го пересмотра (МКБ-10) показано, что общепринятой классификации ПЦД не существует. ПЦД не представлена в МКБ-10 как отдельная нозологическая форма. Для кодирования используется код Q32.4 – Другие врожденные аномалии бронхов. При введении в поисковую систему МКБ-10 ПЦД появляется также синдром Картагенера (код Q89.3), встречается только у 50 % больных ПЦД.

В настоящее время в мире действует МКБ 11-го пересмотра (МКБ-11), в которой выделяется код LA75.Y – Другие уточненные структурные аномалии развития легких. Первичная цилиарная дискинезия. Еще выделены отдельные подтипы ПЦД: Первичная цилиарная дискинезия, тип Картагенера и Первичная цилиарная дискинезия – пигментный ретинит. Пигментный ретинит, обычно диагностируемый у взрослых с ПЦД с редкими генетическими вариантами генов *OFD1*, *RPGR*, *PIH1D3* и *OFD1*, и является Х-сцепленным [5–7].

Появление отдельного кода ПЦД в МКБ-11 свидетельствует о необходимости выделять группу пациентов с ПЦД и внести уточняющие характеристики заболевания в диагноз пациентов. Это также диктует необходимость внесения дополнения в Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации «Об утверждении перечня медицинских обследований, необходимых для получения клинико-функциональных данных в зависимости от заболевания в целях проведения медико-социальной экспертизы» (№ 402н/631н от 10.06.21), где данное заболевание отсутствует. Это позволит включить заболевание в перечень для проведения медико-социальной экспертизы, где в настоящее время ПЦД также отсутствует.

Целью данной работы явилась разработка классификации ПЦД для повышения эффективности медицинской помощи пациентам при динамическом наблюдении.

Материалы и методы

Для создания классификации использовались европейские (2017) [15], российские (2016) [2] клинические рекомендации, а также МКБ-10 и МКБ-11, Классификация дыхательной недостаточности (ДН) (2020) [17], Приказ от 27.08.19 № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» (с изменениями на 06.10.21).

Результаты

До настоящего времени в Российской Федерации методы диагностики ПЦД, принятые в мире, отсутствовали. С 2022 г. в Российской Федерации существует

возможность применять весь комплекс диагностических исследований, рекомендованных экспертами клинических рекомендаций [2, 3]. Кроме того, база данных пациентов (дети и взрослые), созданная сотрудниками Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по профилю «Пульмонология» во время выполнения проекта «Бронхоэктазы: муковисцидоз и не только ...» позволяет на основе анализа клинического материала пациентов с ПЦД предложить подходы к единой трактовке клинических, лабораторных и инструментальных данных пациентов для применения в клинической практике.

Также к применению в клинической практике можно рекомендовать классификацию, представленную в табл. 1. Исторически выделяется ПЦД с СЗК (полный, неполный) и без такового. Это составило основу выделения формы заболевания с СЗК [4, 5, 8]. Различается полная транспозиция внутренних органов (*situs inversus*), когда основные внутренние органы расположены зеркально по сравнению с обычным положением: сердце и желудок находятся с правой стороны, печень – слева, неполное аномальное расположение внутренних органов (*situs ambiguus* – гетеротаксия) или изолированная декстрокардия [7]. Впервые в классификации акцент делается на редкую форму ПЦД в сочетании с пигментным ретинитом. Клиническая характеристика бронхолегочных изменений основана на преобладании хронического обструктивного бронхита, бронхоэктазов (с указанием вида, распространенности и локализации), пневмофиброз. Выделяются активность процесса и степень ДН.

Для оценки характеристики бронхолегочных изменений используется степень ДН согласно классификации [17]. ДН – это патологический синдром, при котором парциальное напряжение кислорода в артериальной крови составляет < 60 мм рт. ст. и / или парциальное напряжение углекислого газа – > 45 мм рт. ст. ДН делится на гипоксемическую (легочная недостаточность) недостаточность газообмена, которая проявляется гипоксемией, и гиперкапническую (насосная недостаточность) вентиляционную недостаточность, характеризующую гиперкапнией.

По скорости развития ДН подразделяется на острую, жизнеугрожающую (развитие в течение минут / дней); когда компенсаторные механизмы не успевают включиться (респираторный ацидоз ($\text{pH} \leq 7,35$) при паренхиматозной ДН) и хроническую (развитие в течение месяцев / лет), когда функционируют компенсаторные механизмы. Хроническая ДН ассоциирована с гипоксемией и / или гиперкапнией и является потенциально жизнеугрожающим состоянием.

При ПЦД предлагается выделять обострение хронического бронхолегочного процесса при наличии ≥ 3 признаков, разработанных экспертным сообществом [1, 3].

Степень тяжести заболевания рекомендуется указывать, исходя из первично-хронического, непрерывно прогрессирующего течения заболевания,

согласно приказа Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 27.08.19 № 585н (с изменениями на 06.10.21). Характеристики и проявления ПЦД структурированы и представлены в табл. 1.

Особое значение имеют внелегочные проявления заболевания в виде риносинусита, среднего отита, врожденного порока сердца, мужского и женского бесплодия (или внематочной беременности). Осложнения заболевания связаны с прогрессированием процесса на всех этапах.

Для диагностики ПЦД используется Предиктивная шкала для выявления симптомов ПЦД (*Primary Ciliary Dyskinesia Rule* – PICADAR) (табл. 2), ее числовое значение следует указать в диагнозе [19].

В диагноз рекомендуется вносить результаты трансмиссионной электронной микроскопии реснитчатого эпителия респираторного тракта, ДНК-диагностики, вид возбудителя микробно-воспалительного процесса в респираторном тракте.

При наблюдении и терапии пациентов с муковисцидозом доказана положительная роль указания в ди-

Таблица 1
Клиническая классификация первичной цилиарной дискинезии

Table 1
Clinical classification of primary ciliary dyskinesia

Форма	Характеристика бронхолегочных изменений			Проявления	Осложнения****
	клиническая	фаза и активность процесса	степень ДН***		
Q32.4* LA75.Y** ПЦД	Респираторный дистресс-синдром в период новорожденности	Обострение, ремиссия****	I	Хронический (гнойный, полипозно-гнойный) риносинусит	Со стороны легких:
ПЦД с синдромом Зиверта–Картагенера (полный, неполный)	Хронический обструктивный бронхит	Вне обострения	II	Хронический экссудативный средний отит	• абсцессы
ПЦД с пигментным ретинитом***	Бронхоэктазы (локализованные и диффузные) с указанием локализации, распространенности)	Обострение	III	ВПС; ССН (степень)	• ателектазы
	Пневмофиброз	Тип обострения:		Пороки развития почек	• пневмо-, пиопневмоторакс
		обострение хронического бронхита		Полиспления или аспления	• кровохарканье
		Пневмония (с указанием локализации)		Пигментный ретинит	• кровотечение (легочное)
		Смешанный тип		Первичное мужское бесплодие с астеноспермией	• аллергический бронхолегочный аспергиллез
				Женское бесплодие трубного происхождения	• легочная гипертензия
Оценка по шкале-вопроснику PICADAR†					Со стороны других органов:
Генотип (мутации генов, вызывающих ПЦД)					• полипоз носа
Результаты электронной микроскопии (указывается дата и вид нарушений)					• двусторонняя кондуктивная тугоухость
Микробиологический статус (указывается дата первичного высева (выявления) микробного патогена (патогенов) и, если есть, последнего)					• внематочная беременность

Примечание: ДН – дыхательная недостаточность; ПЦД – первичная цилиарная дискинезия; ВПС – врожденный порок сердца; ССН – сердечно-сосудистая недостаточность; PICADAR (*Primary Ciliary Dyskinesia Rule*) – Предиктивная шкала для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии; * – согласно Международной классификации болезней (МКБ)-10; ** – согласно МКБ-11; *** – степень дыхательной недостаточности устанавливается согласно классификации [17]; **** – код МКБ рекомендуется использовать из соответствующих разделов; † – оценка по шкале-вопроснику PICADAR [18–20]; ‡ – данные на следующих сайтах: Exome Aggregation Consortium [http://exac.broadinstitute.org/ (дата обращения: 05.01.23)]; Genome Aggregation Database [http://gnomad.broadinstitute.org (дата обращения: 05.01.23)]; Exome Variant Server [http://evs.gs.washington.edu/EVS/ (дата обращения: 05.01.23)]; 1000 Genomes Project [http://browser.1000genomes.org/index.html (дата обращения: 05.01.23)]; dbSNP [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp (дата обращения: 05.01.23)]; dbVar [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar (дата обращения: 05.01.23)]; OMIM [http://www.omim.org/ (дата обращения: 05.01.23)]; Human Gene Mutation Database [http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/in-dex.php (дата обращения: 05.01.23)]; Clin Var [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clin-var/ (дата обращения: 05.01.23)]; Human Genome Variation Society [http://www.hgvs.org/dblist/dblist.html (дата обращения: 05.01.23)]; DECIPHER [https://decipher.sanger.ac.uk (дата обращения: 05.01.23)]; ‡ – данная форма сцеплена с X-хромосомой, вызвана мутациями в генах *RPGR* (20 % всех случаев), *PIH1D3* и *OFD1*; **** – обострение хронического бронхолегочного процесса при наличии ≥ 3 признаков согласно [1, 3].

Notes: *, According to International Classification of Diseases (ICD) 10; **, According to ICD 11; ***, The degree of respiratory failure is established according to the Classification of Respiratory Failure (National Guidelines for Respiratory Diseases, 2020) [17]; ****, It is recommended to use ICD code from the corresponding sections; †, PICADAR questionnaire scale score [18–20]; ‡, Data on the website Exome Aggregation Consortium [http://exac.broadinstitute.org/ (accessed 01.05.23)]; Genome Aggregation Database [http://gnomad.broadinstitute.org (accessed: 01.05.23)]; Exome Variant Server [http://evs.gs.washington.edu/EVS/ (accessed: 01.05.23)]; 1000 Genomes Project [http://browser.1000genomes.org/index.html (accessed: 01.05.23)]; dbSNP [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp (accessed: 01.05.23)]; dbVar [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar (accessed: 01.05.23)]; OMIM [http://www.omim.org/ (accessed: 05.01.2023)]; Human Gene Mutation Database [http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/in-dex.php (accessed: 01.05.23)]; Clin Var [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clin-var/ (accessed: 01.05.23)]; Human Genome Variation Society [http://www.hgvs.org/dblist/dblist.html (accessed: 01.05.23)]; DECIPHER [https://decipher.sanger.ac.uk (accessed: 01.05.23)]; ‡, This form is X-linked, caused by mutations in genes in the *RPGR* genes (20 % of all cases), *PIH1D3* and *OFD1*; ****, Exacerbation of chronic bronchopulmonary process in the presence of 3 or more signs according to [1, 3].

Таблица 2
Предиктивная шкала для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии PICADAR

Table 2
Predictive score for identifying symptoms of primary ciliary dyskinesia PICADAR

Имеется ли у пациента ежедневный влажный кашель с раннего детского возраста?	Да – продолжить заполнение шкалы PICADAR	
	Нет – пациент не удовлетворяет условиям шкалы PICADAR	
Вопрос	Ответ	Балл
Родился пациент доношенным или недоношенным?	Доношенным	2
Были ли у пациента респираторные симптомы в раннем неонатальном периоде (тахипноэ, кашель, пневмония)?	Да	2
Был ли пациент госпитализирован в отделение интенсивной терапии в неонатальном периоде?	Да	2
Имеется у пациента аномальное расположение внутренних органов?	Да	4
Имеется ли у пациента врожденный дефект сердца?	Да	2
Имеется ли у пациента круглогодичный ринит?	Да	1
Имеются ли у пациента хронические симптомы со стороны органа слуха: экссудативный отит, серозный отит, снижение слуха, перфорация барабанной перепонки?	Да	1

Примечание: PICADAR (Primary Ciliary Dyskinesia Rule) – Предиктивная шкала для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии; ПЦД – первичная цилиарная дискинезия; Да – продолжить заполнение шкалы PICADAR; Нет – пациент не удовлетворяет условиям шкалы PICADAR; 1 – чувствительность и специфичность суммы баллов > 5 для установления диагноза первичная цилиарная дискинезия – 90 и 75 % соответственно; 2 – при наличии синдрома Зиверта–Картагенера и суммарного балла по шкале PICADAR ≥ 10 диагноз правомерен даже при отрицательном результате всех остальных тестов [7, 14, 19, 20].

Note: PICADAR – Primary Ciliary Dyskinesia Rule; Yes – continue filling out the PICADAR scale; No – the patient does not meet the conditions of the PICADAR scale; 1, Sensitivity and specificity of a score > 5 for diagnosing primary ciliary dyskinesia – 90 and 75%, respectively; 2, In the presence of Siewert – Kartagener syndrome and a total score on the PICADAR scale ≥ 10, the diagnosis is valid even if all other tests are negative [7, 14, 19, 20].

агнозе микробного патогена респираторного тракта (Клинические рекомендации по муковисцидозу, 2021 [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2]) [21]. При муковисцидозе для диагностики хронической инфекции респираторного тракта применяются критерии T.W.R. Lee et al. [22], их рекомендовано использовать при ПЦД [2–3].

С помощью трансмиссионной электронной микроскопии исследуются реснитчатые клетки респираторного тракта, полученные с помощью бронхоскопической щетки [23, 24], нарушение их структуры рекомендуется указать в диагнозе. Специфичность метода – 100 %, но имеются данные о нормальной ультраструктуре аксономы ресничек у пациентов с ПЦД [2, 25]. Наиболее распространенными ультраструктурными дефектами является отсутствие, частичное отсутствие или укорочение наружных и / или внутренних динеиновых ручек [20]. К другим дефектам относятся полное или частичное отсутствие центральной пары микротрубочек, различные их нарушения, связанные с дефектами регуляторного комплекса нексин-динеин, и радиальных спиц [24, 26]. В популяции российских пациентов преобладали нарушения наружных и внутренних динеиновых ручек [2, 26, 27].

В диагнозе целесообразно указать генотип пациента. При генотипировании диагностически значимым считаются выявление мутаций в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии при рецессивном типе наследования [2, 3]. Диагноз конкретной генетической формы ПЦД устанавливается у пробанда с клиническими характеристиками

ПЦД и гетерозиготным патогенным вариантом в гене *FOXJ1* при доминантном типе наследования, или гемизиготным патогенным вариантом в генах *RPGR*, *PIH1D3* и *OFD1* у мужчин [28]. Наличие генетических вариантов (мутаций) генов, ответственных за развитие ПЦД, выявляется у 50–75 % пациентов [14, 29, 30].

В будущем по мере углубления знаний эта классификация также потребует пересмотра.

Примеры формулировки диагноза:

- Q32.4 ПЦД: синдром Картагенера. Полное обратное расположение внутренних органов. Тяжелое течение. Генетический диагноз: *c.10815delT (DNAH5)/c.48+2dupT (DNAI1)*. PICADAR-9. Отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек. Хронический бронхит. Бронхоэктазы (S5–9 слева) и S7–10 справа. ДН 1-й степени. Хроническая синегнойная инфекция (с 2018 г.).
- Хронический полипозный риносинусит. Двусторонний хронический экссудативный средний отит. Мужское бесплодие, астенозооспермия, тотальная форма.
- Осложнение: двусторонняя кондуктивная тугоухость 1-й степени.
- Q32.4 Первичная цилиарная дискинезия. Генетический диагноз: *c.10815delT (DNAH5)/c.10815delT (DNAH5)*. PICADAR – 6. Хронический обструктивный бронхит. Обострение. ДН 0-й степени. Осложнения: ателектаз S4–5. *H. influenzae* (2022). Двусторонний хронический риносинусит. Двусторонний хронический экссудативный средний отит.

Обсуждение

Учитывая, что диагностика ПЦД существенно запаздывает в связи с недостаточной осведомленностью врачей об этом заболевании, общепринятой классификации ПЦД не существует. Данная патология не представлена в МКБ-10 как отдельная нозологическая форма, уточняющие характеристики заболевания в диагноз пациентов не внесены. Разработана клиническая классификация ПЦД (см. табл. 1).

Развитие медицинской генетики и открытие новых генов и их мутаций, современных методов исследования, таких как визуализация нарушений функции и структуры ресничек (видеомикроскопия, электронная микроскопия нативного препарата при браш-биопсии эпителия) [1, 2] или ALI-культуры [24], определение флуоресценции белков [1] и создания регистра пациентов помогут раскрыть новые механизмы нарушений при ПЦД для усовершенствования ее классификации.

Заключение

Применение предложенной классификации может быть полезным при динамическом наблюдении пациентов, назначении терапии и проведении медико-социальной экспертизы.

Литература

- Hannah W.B., Seifert B.A., Truty R. et al. The global prevalence and ethnic heterogeneity of primary ciliary dyskinesia gene variants: a genetic database analysis. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (5): 459–468. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00453-7.
- Клинические рекомендации: Первичная цилиарная дискинезия. Доступно на: https://www.pediatr-russia.ru/information/events/Проект%20ПЦД%20-%202021_на%20сайт.pdf
- Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология.* 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.
- Николаева Е.Д., Овсянников Д.Ю., Стрельникова В.А. и др. Характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией. *Пульмонология.* 2023; 33 (2): 198–209. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-198-209.
- Boaretto F., Snijders D., Salvoro C. et al. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia by a targeted next-generation sequencing panel: molecular and clinical findings in Italian patients. *J. Mol. Diagn.* 2016; 18 (6): 912–922. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.07.002.
- Moore A., Escudier E., Roger G. et al. RPGR is mutated in patients with a complex X linked phenotype combining primary ciliary dyskinesia and retinitis pigmentosa. *J. Med. Genet.* 2006; 43 (4): 326–333. DOI: 10.1136/jmg.2005.034868.
- Paff T., Loges N.T., Aprea I. et al. Mutations in PIH1D3 cause X-linked primary ciliary dyskinesia with outer and inner dynein arm defects. *Am. J. Hum. Genet.* 2017; 100 (1): 160–168. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.11.019.
- Kennedy M.P., Omran H., Leigh M.W. et al. Congenital heart disease and other heterotaxic defects in a large cohort of patients with primary ciliary dyskinesia. *Circulation.* 2007; 115 (22): 2814–2821. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.649038.
- Deng H., Xia H., Deng S. Genetic basis of human left-right asymmetry disorders. *Expert Rev. Mol. Med.* 2015; 16: e19. DOI: 10.1017/erm.2014.22.
- Lucas J.S.A., Walker W.T., Kuehni C.E., Lazor R. Primary ciliary dyskinesia. In: Courdier J.F., ed. Orphan lung diseases. Lausanne: European Respiratory Society; 2011. Ch. 12: 201–217. DOI: 10.1183/1025448x.10008310.
- Ullmann N., Porcaro F., Petreschi F. et al. Noncystic fibrosis bronchiectasis in children and adolescents: Follow-up over a decade. *Pediatr. Pulmonol.* 2021; 56 (9): 3026–3034. DOI: 10.1002/ppul.25553.
- Knowles M.R., Zariwala M., Leigh M. Primary ciliary dyskinesia. *Clin. Chest Med.* 2016; 37 (3): 449–461. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.008.
- Shoemark A., Harman K. Primary ciliary dyskinesia. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 42 (4): 537–548. DOI: 10.1055/s-0041-1730919.
- Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы. *Медицинский совет.* 2021; (1): 276–285. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285.
- Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
- O’Callaghan C., Chetcuti P., Moya E. High prevalence of primary ciliary dyskinesia in a British Asian population. *Arch. Dis. Child.* 2010; 95 (1): 51–52. DOI: 10.1136/adc.2009.158493.
- Чучалин А.Г. Пульмонология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
- Lucas J.S., Gahleitner F., Amorim A. et al. Pulmonary exacerbations in patients with primary ciliary dyskinesia: an expert consensus definition for use in clinical trials. *ERJ Open Res.* 2019; 5 (1): 00147–2018. DOI: 10.1183/23120541.00147-2018.
- Behan L., Dimitrov B.D., Kuehni C.E. et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (4): 1103–1112. DOI: 10.1183/13993003.01551-2015.
- Martinů V., Bořek-Dohalská L., Varényiová Ž. et al. Evaluation of a clinical index as a predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11 (6): 1088. DOI: 10.3390/diagnostics11061088.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2?ysclid=lnlpxyte lu764090025
- Lee T.W.R., Brownlee K.G., Conway S.P. et al. Evaluation of a new definition for chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2 (1): 29–34. DOI: 10.1016/S1569-1993(02)00141-8.
- Fretzayas A., Moustaki M. Clinical spectrum of primary ciliary dyskinesia in childhood. *World J. Clin. Pediatr.* 2016; 5 (1): 57–62. DOI: 10.5409/wjcp.v5.i1.57.
- Vallet C., Escudier E., Roudot-Thoraval F. et al. Primary ciliary dyskinesia presentation in 60 children according to ciliary ultrastructure. *Eur. J. Pediatr.* 2013; 172 (8): 1053–1060. DOI: 10.1007/s00431-013-1996-5.
- Демченко А.Г., Смирнихина С.А. Культуры реснитчатых клеток для диагностики первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология.* 2023; 33 (2): 210–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-210-215.
- Olbrich H., Häffner K., Kispert A. et al. Mutations in DNAH5 cause primary ciliary dyskinesia and randomization of left-right asymmetry. *Nat. Genet.* 2002; 30 (2): 144–144. DOI: 10.1038/ng817.
- Werner C., Onnebrink J.G., Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Cilia.* 2015; 4 (1): 2. DOI: 10.1186/s13630-014-0011-8.
- Shoemark A., Pinto A.L., Patel M.P. et al. PCD Detect: enhancing ciliary features through image averaging and classification. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2020; 319 (6): L1048–1060. DOI: 10.1152/ajplung.00264.2020.
- Bukowy-Bierlylo Z., Rabisz A., Dabrowski M. et al. Truncating mutations in exons 20 and 21 of OFD1 can cause primary ciliary dyskinesia without associated syndromic symptoms. *J. Med. Genet.* 2019; 56 (11): 769–777. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105918.
- Leigh M.W., Ferkol T.W., Davis S.D. et al. Clinical features and associated likelihood of primary ciliary dyskinesia in children and adolescents. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (8): 1305–1313. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201511-748OC.

Поступила: 11.07.23
Принята к печати: 20.09.23

References

- Hannah W.B., Seifert B.A., Truty R. et al. The global prevalence and ethnic heterogeneity of primary ciliary dyskinesia gene variants: a genetic database analysis. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (5): 459–468. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00453-7.

2. [Clinical guidelines: Primary ciliary dyskinesia]. Available at: https://www.pediatr-russia.ru/information/events/Проект%20ПЦД%20-%202021_на%20caim.pdf (in Russian).
3. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitskiy Yu.L. et al. [Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538 (in Russian).
4. Nikolaeva E.D., Ovsyannikov D.Yu., Strel'nikova V.A. et al. [Characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 198–209. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-198-209 (in Russian).
5. Boaretto F., Snijders D., Salvo C. et al. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia by a targeted next-generation sequencing panel: molecular and clinical findings in Italian patients. *J. Mol. Diagn.* 2016; 18 (6): 912–922. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.07.002.
6. Moore A., Escudier E., Roger G. et al. RPGR is mutated in patients with a complex X linked phenotype combining primary ciliary dyskinesia and retinitis pigmentosa. *J. Med. Genet.* 2006; 43 (4): 326–333. DOI: 10.1136/jmg.2005.034868.
7. Paff T., Loges N.T., Aprea I. et al. Mutations in PIH1D3 cause X-linked primary ciliary dyskinesia with outer and inner dynein arm defects. *Am. J. Hum. Genet.* 2017; 100 (1): 160–168. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.11.019.
8. Kennedy M.P., Omran H., Leigh M.W. et al. Congenital heart disease and other heterotaxic defects in a large cohort of patients with primary ciliary dyskinesia. *Circulation*. 2007; 115 (22): 2814–2821. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.649038.
9. Deng H., Xia H., Deng S. Genetic basis of human left-right asymmetry disorders. *Expert Rev. Mol. Med.* 2015; 16: e19. DOI: 10.1017/erm.2014.22.
10. Lucas J.S.A., Walker W.T., Kuehni C.E., Lazor R. Primary ciliary dyskinesia. In: Courdier J.F., ed. Orphan lung diseases. Lausanne: European Respiratory Society; 2011. Ch. 12: 201–217. DOI: 10.1183/1025448x.10008310.
11. Ullmann N., Porcaro F., Petreschi F. et al. Nonscystic fibrosis bronchiectasis in children and adolescents: Follow-up over a decade. *Pediatr. Pulmonol.* 2021; 56 (9): 3026–3034. DOI: 10.1002/ppul.25553.
12. Knowles M.R., Zariwala M., Leigh M. Primary ciliary dyskinesia. *Clin. Chest Med.* 2016; 37 (3): 449–461. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.008.
13. Shoemark A., Harman K. Primary ciliary dyskinesia. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 42 (4): 537–548. DOI: 10.1053/s-0041-1730919.
14. Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L. [Primary ciliary dyskinesia: state of the problem and prospects]. *Meditsinskiy sovet*. 2021; (1): 276–285. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285 (in Russian).
15. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
16. O'Callaghan C., Chetcuti P., Moya E. High prevalence of primary ciliary dyskinesia in a British Asian population. *Arch. Dis. Child.* 2010; 95 (1): 51–52. DOI: 10.1136/adc.2009.158493.
17. Chuchalin A.G. [Pulmonology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (in Russian).
18. Lucas J.S., Gahleitner F., Amorim A. et al. Pulmonary exacerbations in patients with primary ciliary dyskinesia: an expert consensus definition for use in clinical trials. *ERJ Open Res.* 2019; 5 (1): 00147–2018. DOI: 10.1183/23120541.00147-2018.
19. Behan L., Dimitrov B.D., Kuehni C.E. et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (4): 1103–1112. DOI: 10.1183/13993003.01551-2015.
20. Martinů V., Bořek-Dohalská L., Varényiová Ž. et al. Evaluation of a clinical index as a predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11 (6): 1088. DOI: 10.3390/diagnostics11061088.
21. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical recommendations: Cystic fibrosis]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2?ysclid=lnlpxyte1u764090025 (in Russian).
22. Lee T.W.R., Brownlee K.G., Conway S.P. et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2 (1): 29–34. DOI: 10.1016/S1569-1993(02)00141-8.
23. Fretzayas A., Moustaki M. Clinical spectrum of primary ciliary dyskinesia in childhood. *World J. Clin. Pediatr.* 2016; 5 (1): 57–62. DOI: 10.5409/wjcp.v5.i1.57.
24. Vallet C., Escudier E., Roudot-Thoraval F. et al. Primary ciliary dyskinesia presentation in 60 children according to ciliary ultrastructure. *Eur. J. Pediatr.* 2013; 172 (8): 1053–1060. DOI: 10.1007/s00431-013-1996-5.
25. Demchenko A.G., Smirnikhina S.A. [Ciliated cell cultures for diagnosis of primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 210–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-210-215 (in Russian).
26. Olbrich H., Häffner K., Kispert A. et al. Mutations in DNAH5 cause primary ciliary dyskinesia and randomization of left-right asymmetry. *Nat. Genet.* 2002; 30 (2): 144–144. DOI: 10.1038/ng817.
27. Werner C., Onnebrink J.G., Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Cilia*. 2015; 4 (1): 2. DOI: 10.1186/s13630-014-0011-8.
28. Shoemark A., Pinto A.L., Patel M.P. et al. PCD Detect: enhancing ciliary features through image averaging and classification. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2020; 319 (6): L1048–1060. DOI: 10.1152/ajplung.00264.2020.
29. Bukowy-Bieryllo Z., Rabsz A., Dabrowski M. et al. Truncating mutations in exons 20 and 21 of OFD1 can cause primary ciliary dyskinesia without associated syndromic symptoms. *J. Med. Genet.* 2019; 56 (11): 769–777. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105918.
30. Leigh M.W., Ferkol T.W., Davis S.D. et al. Clinical features and associated likelihood of primary ciliary dyskinesia in children and adolescents. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (8): 1305–1313. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201511-748OC.

Received: July 11, 2023

Accepted for publication: September 20, 2023

Информация об авторах / Authors Information

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

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of cystic fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Deputy Director for Science, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of

Health of the Moscow Region”; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)
Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the

Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Director, National Medical Research Center for the profile "Pulmonology", Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Киян Татьяна Анатольевна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: bogdanovatata87@gmail.com (Scopus ID: 57205414678; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>)

Tatiana A. Kyian, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis Department, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of

Science and Higher Education of the Russian Federation tel.: (495) 111-03-03; e-mail: bogdanovatata87@gmail.com (Scopus ID: 57205414678; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>)

Мизерницкий Юрий Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий отделением хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 109-60-03; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>)

Yury L. Mizernitskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 109-60-03; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>)

Участие авторов

Кондратьева Е.И. — идея и участие в создании классификации ПЦД, подготовка текста статьи

Авдеев С.И. — идея и участие в создании классификации ПЦД, подготовка текста статьи

Киян Т.А. — участие в обсуждении классификации ПЦД, подготовка и оформление статьи, списка литературы

Мизерницкий Ю.Л. — участие в создании классификации ПЦД, подготовка текста 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

Kondratyeva E.I. — the idea and participation in creation of the PCD classification, and preparation of the text of the article.

Avdeev S.N. — the idea and participation in creation of the PCD classification, and preparation of the text of the article.

Kyian T.A. — participation in discussion of PCD classification, preparation and design of the article, compilation of the reference list.

Mizernitskiy Yu.L. — participation in creation of the PCD classification, and preparation of the text of the article.

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

Эффективность терапии хронической обструктивной болезни легких после вирус-ассоциированного обострения

Л.А.Шпагина, О.С.Котова , И.С.Шпагин, Г.В.Кузнецова, С.А.Кармановская, Л.А.Паначева, Е.В.Аникина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52

Резюме

Респираторная вирусная инфекция (РВИ) — одна из наиболее частых причин обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Особенности течения заболевания после обострения, ассоциированного с вирусной инфекцией, включая ответ на терапию, изучены недостаточно. **Целью** исследования явилось определение влияния фиксированной тройной комбинации длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП) / длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) аденорецепторов / ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) на симптомы ХОБЛ, функцию легких, переносимость физической нагрузки по данным 6-минутного шагового теста (6-МШТ), активность воспаления в сравнении со свободными комбинациями у больных, перенесших вирус-ассоциированное обострение ХОБЛ. **Материалы и методы.** Выполнено наблюдательное проспективное когортное исследование с участием больных ХОБЛ (спирографический критерий), госпитализированных с обострением ХОБЛ с вирусной ($n = 60$) или вирусно-бактериальной ($n = 60$) инфекцией, группа сравнения ($n = 60$) — больные ХОБЛ с бактериальным обострением. Вирусная инфекция определялась при исследовании мокроты или лаважной жидкости методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на РНК риновируса, респираторно-синцитиального вируса, вирусов гриппа А и В, SARS-CoV-2; бактериальная — при наличии гнойной мокроты и / или по результатам теста на прокальцитонин и / или исследования мокроты культуральным методом. В период обострения исследовались цитокины крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. В реальной клинической практике больным назначалась тройная комбинация ДДАХП / ДДБА / иГКС — фиксированная (исследуемая терапия) или свободная (терапия сравнения). Наблюдение для оценки эффективности начиналось через 4 нед. после завершения обострения и выписки из стационара. **Результаты.** Через 52 нед. лечения у больных группы исследуемой терапии наблюдалось меньшее снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). Отмечены более существенные различия в показателях пациентов подгруппы свободной комбинации, перенесших обострения при вирусной инфекции (–69 (–75; –10) мл vs –75 (–78; –72) мл) и вирусно-бактериальной инфекции (–67,5 (–69; –37,25) мл vs –75,5 (–84; –70,25) мл), и терапии сравнения соответственно. Увеличение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) с поправкой на альвеолярный объем (V_a) (DL_{CO} / V_a), снижение коэффициента бронходилатации, результатов 6-МШТ, числа эозинофилов и концентрации фибриногена крови отмечено только у больных после вирус-ассоциированных или вирусно-бактериальных обострений на фоне терапии фиксированной тройной комбинацией. В модели линейной регрессии выявлена прямая связь концентрации интерлейкина-5 с динамикой ОФВ₁ ($B = 0,848$) на фоне исследуемой терапии, а также DL_{CO} / V_a ($B = 0,117$), и отрицательная — концентрации N-терминального пептида проколлагена-III с DL_{CO} / V_a ($B = -0,021$). **Заключение.** У больных ХОБЛ, перенесших обострение с вирусной, вирусно-бактериальной инфекцией, при использовании фиксированной тройной терапии ДДАХП / ДДБА / иГКС эффективнее свободных комбинаций замедляется снижение ОФВ₁, увеличиваются DL_{CO}, результаты 6-МШТ, уменьшается активность воспаления дыхательных путей.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, респираторная вирусная инфекция, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие β_2 -агонисты, длительно действующие антихолинергические препараты.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование осуществлялось за счет средств федерального бюджета на исполнение государственного задания № 056-00034-21-00.

Этическая экспертиза. Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено комитетом по этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

© Шпагина Л.А. и соавт., 2023

Для цитирования: Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В., Кармановская С.А., Паначева Л.А., Аникина Е.В. Эффективность терапии хронической обструктивной болезни легких после вирус-ассоциированного обострения. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 739–749. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-739-749

Efficacy of treatment of chronic obstructive pulmonary disease after virus-induced exacerbations

Lyubov A. Shpagina, Olga S. Kotova , Ilya S. Shpagin, Galina V. Kuznetsova, Svetlana A. Karmanovskaya, Lyudmila A. Panacheva, Ekaterina V. Anikina

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation: Krasnyy prospect 52, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

Viral respiratory infection is one of the main etiologic factors for acute exacerbations of COPD (AECOPD). The disease course after virus-associated AECOPD and the response to treatment have not been studied adequately. **The aim** was to evaluate the efficacy of single-inhaler triple thera-

py (SITT) of long-acting anticholinergic drugs (LAMA)/long-acting β_2 -agonists (LABA) of adrenergic receptors/inhaled glucocorticosteroids (ICS) on COPD symptoms, lung function, exercise tolerance, and inflammatory activity compared with multiple-inhaler triple therapy (MITT) after a virus-associated COPD exacerbation. **Methods.** This was an observational prospective cohort study of COPD patients (spirometric criterion) hospitalized for AECOPD with viral ($n = 60$) or viral-bacterial ($n = 60$) infection. The comparison group included patients with bacterial AECOPD ($n = 60$). Viral infection was diagnosed by PCR-RT of sputum or bronchoalveolar lavage fluid for RNAs of rhinovirus, RS virus, influenza A and B viruses, or SARS-CoV-2 virus. Bacterial infection was demonstrated by sputum purulence and/or procalcitonin test results and/or standard culture data. During AECOPD, blood cytokines were measured by ELISA. The patients were treated with SITT (investigational treatment) or MITT (comparison treatment) of LAMA/LABA/ICS in real-world clinical practice. The follow-up started 4 weeks after AECOPD regression and discharge from hospital. **Results.** After 52 weeks of treatment, FEV₁ decline was smaller than in the SITT group. Differences from the MITT group were greater in patients with viral AECOPD (-69 (-75 ; -10) ml vs -75 (-78 ; -72) ml) or viral-bacterial AECOPD (-67.5 (-69 ; -37.25) ml vs -75.5 (-84 ; -70.25) ml). An increase in DL_{CO}/V_a, 6-minut walk test (6MWT) results, a decrease in bronchodilation coefficient, blood eosinophils and fibrinogen was seen only in subjects who received SITT and had viral- or viral-bacterial AECOPD. A multiple regression model revealed a direct association between blood interleukin-5 and improvement in FEV₁ ($B = 0.848$) and DL_{CO}/V_a ($B = 0.117$) and a negative correlation with blood levels of amino-terminal propeptide of type-III procollagen and improvement in DL_{CO}/V_a ($B = -0.021$). **Conclusion.** SITT with LAMA/LABA/ICS was more effective in preventing FEV₁ decline, increasing DL_{CO}, 6MWT results, and decreasing airway inflammation in virus-associated or viral-bacterial AECOPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; exacerbation; respiratory viral infection; inhaled corticosteroid; long-acting β_2 -agonist; long-acting muscarinic antagonist.

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

Funding. Federal budget funds for the implementation of state task No.056-00034-21-00 were used.

Ethical review. The studies were conducted in accordance with the ethical principles of scientific medical research involving human subjects set out in the Declaration of Helsinki of the World Medical Association and in compliance with the ethical standards and rules set forth in the Bulletin of the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education of Russia No.3 of 2002 "On the procedure for conducting biomedical research in human subjects." The study was approved by the ethics committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russian Federation.

© Shpagina L.A. et al., 2023

For citation: Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V., Karmanovskaya S.A., Panacheva L.A., Anikina E.V. Efficacy of treatment of chronic obstructive pulmonary disease after virus-induced exacerbations. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 739–749 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-739-749

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается значимым фактором, оказывающим влияние на общественное здоровье. Заболевание входит в список 10 наиболее распространенных и является 3-й причиной смерти от хронической неинфекционной патологии в мире [1]. В Российской Федерации ХОБЛ является основной причиной смерти от болезней органов дыхания [2–4].

Известно, что патогенез, тяжесть течения и прогноз ХОБЛ существенно различаются у больных разных групп. Поэтому для снижения негативного влияния патологии как на индивидуальном, так и на популяционном уровне целесообразны фенотипирование и оценка особенностей ответа на терапию фенотипов [5, 6]. Наиболее неблагоприятным вариантом является ХОБЛ с обострениями. Обострения ассоциированы с риском смерти и сердечно-сосудистых событий, повторных обострений, выраженными симптомами заболевания, снижением качества жизни больных [7–9]. Как и заболевание в целом, обострения ХОБЛ неоднородны. Для прогноза учитываются преимущественно обострения, при которых потребовались госпитализация, назначение антибактериальных препаратов и / или системных глюкокортикостероидов (ГКС) [10, 11].

Респираторная вирусная инфекция — одна из наиболее частых причин обострения ХОБЛ. По разным данным, с вирусной инфекцией связаны от $1/3$ до $1/2$ всех обострений [12, 13]. При воздействии вируса изменяются активность и паттерн персистирующего воспаления дыхательных путей, что оказывает влияние на клинические, функциональные и клеточно-молекулярные особенности обострения [14–16]. По некоторым данным, особенности патогенеза ста-

бильной ХОБЛ также определяют вирусы [16, 17]. Таким образом, актуальным является изучение влияния респираторной вирусной инфекции на фенотип ХОБЛ, включая поиск наиболее эффективных схем терапии после вирус-ассоциированных обострений.

Возможности доступных в настоящее время методов лечения ХОБЛ — контроль над симптомами, профилактика обострений и связанные с ними улучшение качества жизни и снижение риска преждевременной смерти [18, 19].

Основными лекарственными средствами, позволяющими достичь заявленных целей, являются бронхолитические препараты — антагонисты M₁-холинорецепторов пролонгированного действия (или длительно действующие антихолинергические препараты) (ДДАХП), а также длительно действующие агонисты β_2 -адренорецепторов (ДДБА), ингаляционные ГКС (иГКС), антагонисты фосфодиэстеразы 4-го типа, макролиды [18, 19]. Прецизионный подход в терапии ХОБЛ направлен на повышение эффективности лечения при минимизации фармакологической нагрузки и снижении риска нежелательных лекарственных реакций. Так, очевидна необходимость применения иГКС у пациентов с ХОБЛ и эозинофильным воспалением, сопутствующей бронхиальной астмой, частыми обострениями [20] при недостаточности данных для других фенотипов. Важен выбор не только молекулы действующего вещества, но и вида ингалятора [21]. Появление в последнее время фиксированных комбинаций ДДАХП / ДДБА / иГКС открывает новые возможности контроля над ХОБЛ [21]. Вместе с тем представляет интерес определение групп больных, в большей степени нуждающихся в таком лечении.

Целью исследования явилось определение влияния в условиях реальной клинической практики фиксированной тройной комбинации ДДАХП / ДДБА / иГКС на симптомы ХОБЛ, функцию легких, толерантность к физической нагрузке (ТФН), активность воспаления в сравнении со свободными комбинациями у больных, перенесших вирус-ассоциированное обострение ХОБЛ.

Материалы и методы

В наблюдательное проспективное когортное исследование включены больные, госпитализированные с вирус-ассоциированным ($n = 60$) и вирусно-бактериальным ($n = 60$) обострениями ХОБЛ. Группу контроля составили пациенты ($n = 60$), госпитализированные с бактериальным обострением ХОБЛ. Все больные получали терапию при обострении и последующей стабильной фазе ХОБЛ в соответствии с действующими федеральными клиническими рекомендациями.

Все участники перенесли обострение ХОБЛ, поэтому им была назначена комбинация ДДАХП, ДДБА и иГКС [18–20]. Решение о применении фиксированной тройной комбинации (основная исследуемая терапия) или сочетания фиксированной двойной комбинации с 3-м препаратом в отдельном ингаляторе – ДДБА / ДДАХП плюс иГКС или иГКС / ДДБА в сочетании с ДДАХП (терапия сравнения) принимали лечащие врачи в реальной клинической практике. До индексного обострения фиксированную тройную комбинацию лекарств для лечения ХОБЛ получали 3 (5,0 %) больных группы вирусных обострений, 4 (6,0 %) – группы бактериальных и 2 (3,3 %) – группы вирусно-бактериальных обострений.

Дизайн исследования включал обследование больного в период обострения (визит 1), через 4 (визит 2) и 52 (визит 3) недели после выписки из стационара.

Все включенные в исследование пациенты были обследованы методом спирометрии с пробой с бронхолитическим препаратом не ранее 52 нед. до включения. Спирограммы повторно оценивались при принятии решения о включении / исключении пациента.

Критерии включения в исследование:

- достоверный диагноз ХОБЛ на основании спирометрического критерия (соотношение постбронходилатационных показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $< 0,7$ [18–20]);
- тяжелая и среднетяжелая бронхообструкция по классификации Глобальной инициативы по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) [18–20];
- возраст больных 45–65 лет.

Вирусная этиология обострения определялась по результатам исследования мокроты или жидкости бронхоальвеолярного лаважа методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени на РНК риновируса, респираторно-синцитиального вируса, вирусов гриппа А и В,

SARS-CoV-2; бактериальная – на основании наличия гнойной мокроты (преобладание нейтрофильных лейкоцитов при цитологическом исследовании мокроты или бронхоальвеолярного лаважа) и / или положительного результата теста на прокальцитонин методом иммунохроматографии и / или выявления бактериального агента культуральным методом. При наличии одновременно признаков вирус-ассоциированного и бактериального обострения пациент включался в группу вирусно-бактериальных обострений.

Эффективность терапии на момент включения и через 52 нед. наблюдения оценивалась при помощи следующих данных:

- оценки симптомов по шкале *COPD Assessment Test (CAT)* [22]
- спирометрии с пробой с бронхолитическим препаратом (спирограф MAC2-C; Белинтелмед, Республика Беларусь) [23];
- исследования диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) методом одиночного вдоха (бодиплетизмограф *PowerCube Body* (Shiller, Германия)) [24];
- сатурации кислородом (SpO_2);
- 6-минутного шагового теста (6-МШТ) [25];
- общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы;
- исследования уровня фибриногена методом Клаусса, С-реактивного белка (СРБ) крови методом твердофазного иммуноферментного анализа.

В период индексного обострения в крови больных были определены концентрации эозинофильного катионного белка, интерлейкина (IL)-5, нейтрофильной эластазы, гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора, моноцитарного хемотаксического протеина-1, фактора роста фибробластов-2, трансформирующего фактора роста β_1 , гиалуроновой кислоты, N-терминального пептида проколлагена-III (PIIINP), матриксных металлопротеиназ-1 и -9, IL-1 β , СРБ, фибриногена.

Статистический анализ. Расчеты выполнены с применением программного обеспечения SPSS 24. Уровень значимости для отклонения нулевой гипотезы – $p < 0,01$ с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений и $p < 0,05$ – для сравнения двух групп. Применялись стандартные методы описательной статистики – для непрерывных переменных рассчитывались медиана и межквартильный интервал, данные представлены в виде медианы (25-й – 75-й процентиля), для ординальных и номинальных переменных определялись доли (результат представлен в процентах). Для сравнения независимых групп по непрерывным переменным применялся тест Крускала–Уоллиса, по качественным – критерий χ^2 , взаимосвязанные группы сравнивались при помощи теста Уилкоксона.

Взаимосвязи эффективности лечения с активностью воспаления в период обострения ХОБЛ определялись методом линейной регрессии. Для исключения влияния вмешивающихся факторов в модели включались исходные значения ОФВ_1 , возраст, статус курения.

Результаты

Фиксированную тройную комбинацию получали 35 (58,3 %) пациентов группы вирус-ассоциированных обострений, 31 (51,7 %) пациент группы бактериальных и 38 (63,3 %) – группы вирусно-бактериальных обострений ($p = 0,125$). Сочетание фиксированной комбинации ДДАХП / ДДБА и монопрепарата иГКС назначено 7 (11,7 %), 5 (8,3 %) и 3 (5,0 %) больным, фиксированной комбинации иГКС / ДДБА и монопрепарата ДДАХП – 18 (30,0 %), 24 (40,0 %) и 19 (31,7 %) пациентам соответственно.

Досрочно завершили участие в исследовании 1 больной, перенесший вирус-ассоциированное обострение (получал фиксированную комбинацию), и 2 больных после вирусно-бактериальных обострений (1 получал фиксированную комбинацию, 1 – из группы контроля), которые наблюдались в течение 2, 4 и 6 мес. соответственно. Для анализа результатов

использовались данные всех пациентов, включенных в наблюдение (ITT-population).

Основные характеристики обследуемых пациентов представлены в табл. 1.

На фоне исследуемой терапии у больных, перенесших вирус-ассоциированное или вирусно-бактериальное обострение, в течение 52 нед. наблюдалось дополнительное уменьшение симптомов заболевания. Снижение оценки по САТ (в баллах) происходило в первую очередь за счет уменьшения интенсивности кашля и одышки, на продукцию мокроты терапия значимого влияния не оказывала. После бактериальных обострений исследуемая терапия и терапия сравнения обеспечивали стабильные показатели по САТ с одинаковой эффективностью. При этом при лечении фиксированной тройной комбинацией у больных наблюдалось снижение продукции мокроты.

На фоне фиксированной тройной комбинации у пациентов всех исследуемых групп скорость сниже-

Таблица 1
Основные характеристики обследуемых пациентов

Table 1
Baseline characteristics of the examined patients

Параметр	Перенесли обострение ХОБЛ						p
	с вирусной инфекцией (n = 60)		с бактериальной инфекцией (n = 60)		с вирусно-бактериальной инфекцией (n = 60)		
	основная группа (n = 35)	группа сравнения (n = 25)	основная группа (n = 31)	группа сравнения (n = 29)	основная группа (n = 38)	группа сравнения (n = 22)	
Пол:							0,095
• мужской	34 (97)	23 (92)	29 (94)	26 (90)	36 (95)	20 (91)	
• женский	1 (3)	2 (8)	2 (6)	3 (10)	2 (5)	2 (9)	
Возраст, годы	52 (47; 54)	53 (48; 55)	55 (50; 57)	56 (53; 60)	50 (47; 55)	52 (49; 57)	0,139
Статус курения, n (%):							0,329
• курящие	15 (43)	12 (48)	13 (42)	12 (41)	16 (42)	9 (41)	
• бывшие курильщики	8 (23)	6 (24)	7 (23)	6 (21)	9 (24)	4 (18)	
• некурящие	12 (34)	7 (28)	11 (35)	11 (38)	13 (34)	9 (41)	
ОФВ ₁ , %:							0,493
• до индексного обострения	58 (56; 61)	59 (57; 62)	57 (55; 62)	58 (56; 62)	57 (55; 61)	58 (55; 63)	
• на момент начала наблюдения	58 (56; 62)	60 (57; 63)	57 (55; 62)	58 (57; 62)	57 (55; 62)	58 (55; 62)	
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %:							0,497
• до индексного обострения	0,58 (0,56; 0,62)	0,59 (0,55; 0,64)	0,58 (0,56; 0,63)	0,57 (0,55; 0,61)	0,58 (0,55; 0,62)	0,58 (0,55; 0,63)	
• на момент начала наблюдения	0,57 (0,56; 0,61)	0,59 (0,55; 0,64)	0,58 (0,56; 0,63)	0,56 (0,54; 0,60)	0,58 (0,55; 0,62)	0,57 (0,54; 0,60)	
Коэффициент бронходилатации на момент начала наблюдения, %	8,5 (7,4; 9,1)	8,2 (7,0; 8,9)	3,1 (2,5; 4,3)	3,2 (2,1; 3,9)	9,0 (7,5; 9,2)	8,5 (7,1; 9,1)	0,219
IL-5, пг / мл	10,6 (8,5; 15,2)	12,4 (9,0; 17,3)	0,5 (0,2; 0,8)	0,5 (0,3; 0,8)	9,9 (6,8; 15,7)	12,3 (7,9; 16,2)	0,001
PIIINP, нг / мл	245,4 (219,8; 262,7)	249,2 (221,8; 263,7)	30,9 (21,5; 38,2)	31,3 (22,8; 40,6)	252,7 (236,2; 260,9)	253,1 (232,2; 265,8)	0,001
Частота обострений в предыдущий год	0,88	0,91	1,04	1,02	0,96	0,94	0,248

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; PIIINP (Procollagen Type III N-terminal peptide) – N-терминальный пептид проколлагена-III.

ния показателей ОФВ₁ была меньше. При этом у лиц, перенесших обострение ХОБЛ вирусной или вирусно-бактериальной этиологии, различия с подгруппой терапии сравнения были больше. Следует отметить, что после обострений ХОБЛ на фоне вирусной или вирусно-бактериальной инфекции лечение фиксированной тройной комбинацией позволило снизить коэффициент бронходилатации (табл. 2).

У больных ХОБЛ, перенесших вирус-ассоциированные и вирусно-бактериальные обострения, в динамике наблюдения на фоне исследуемой терапии в большей степени, чем в подгруппах терапии сравнения, увеличились показатели ФЖЕЛ и DL_{CO} / V_A. У перенесших бактериальные обострения значимого влияния терапии на данные показатели не отмечено.

Отсутствие изменений SpO₂ во всех исследуемых подгруппах, вероятно, связано с исходно низкой вариабельностью распределения данного показателя.

Несмотря на клинически незначимые различия дистанции 6-МШТ [26], у больных, перенесших вирусные и вирусно-бактериальные обострения ХОБЛ, по завершении теста наблюдались наибольшие значения SpO₂, также отмечено снижение тяжести одышки по шкале Борга (табл. 3). Кроме того, у пациентов, получавших

фиксированную тройную терапию, выявлены статистически значимые более высокие показатели ТФН.

У пациентов, перенесших вирус-ассоциированное обострение, наблюдалось снижение эозинофилии крови, более выраженное — 152 (121; 168) кл. / мкл vs 82 (54; 101) кл. / мкл — у получавших исследуемую терапию по сравнению свободными комбинациями ($p = 0,005$). У перенесших вирусно-бактериальное обострение данный показатель составил 125 (118; 163) кл. / мкл vs 74 (45; 81) кл. / мкл ($p = 0,006$). В группе пациентов с бактериальными обострениями динамика эозинофилии крови была незначимой, составив —21 (–32; 10) кл. / мкл vs —15 (–20; 11) кл. / мкл ($p = 0,214$).

Также у лиц, перенесших вирус-ассоциированное обострение ХОБЛ, наблюдалось снижение уровня фибриногена в крови, а следовательно, и активности системного воспаления. В группе вирус-ассоциированных обострений снижение составило 5 (3; 6) г / л vs 2 (1; 3) г / л на фоне исследуемой терапии и терапии сравнения соответственно ($p = 0,001$), в группе вирусно-бактериальных обострений — 4 (3; 5) и 2 (2; 3) г / л ($p = 0,009$). В группе бактериальных обострений исследуемая терапия и терапия сравнения не оказали существенного влияния на уровень фибриногена в кро-

Таблица 2
Динамика симптомов хронической обструктивной болезни легких через 4 и 52 недели после индексного обострения*

Table 2
Dynamics of chronic obstructive pulmonary disease symptoms at 4 and 52 weeks after the index exacerbation*

Параметр	Перенесли обострение ХОБЛ									p***
	с вирусной инфекцией			с бактериальной инфекцией			с вирусно-бактериальной инфекцией			
	группа лечения		p**	группа лечения		p**	группа лечения		p**	
	основная (n = 35)	сравнения (n = 25)		основная (n = 31)	сравнения (n = 29)		основная (n = 38)	сравнения (n = 22)		
Оценка по CAT, баллы:										
• баллы	–3 (–5; –1)	–1 (–1,75; 2)	0,001	–1 (–2; 0)	0 (–2,75; 0)	0,739	^{–4} (–5,25; –1,75)	–2 (–3; 3)	0,001	0,005 [#]
• вопрос 1 (кашель)	–1 (–2; –1)	1 (–1; 2)	0,003	–1 (–1; 0)	–0,5 (–1; 0)	0,132	–2 (–3; –0,5)	–1 (–1; 3)	0,001	0,001 [#]
• вопрос 2 (мокрота)	0 (0; 0)	0,5 (0; 0,5)	0,810	^{–0,25} (–0,5; 0)	0 (–0,25; 0)	0,045	0 (–0,5; 0)	–0,5 (–0,5; 0)	0,792	0,003 ^{##}
• вопрос 4 (одышка)	–2 (–3; –1)	–1 (–1,75; 0)	0,001	^{–0,75} (–0,75; 0)	0 (0; 0)	0,048	^{–2} (–2,5; –1,25)	–0,5 (–3; 3)	0,001	0,001 ^{##}
ОФВ ₁ , мл	–69 (–75; –10)	–75 (–78; –72)	0,001	–55 (–57; –55)	–60 (–65; –58)	0,015	^{–67,5} (–69; –37,25)	^{–75,5} (–84; –70,25)	0,001	0,001 ^{##}
ФЖЕЛ, мл	50 (31; 102)	25 (9; 56,5)	0,005	5,5 (–1; 10,25)	4 (–2; 14,75)	0,953	41,5 (17; 70)	20 (13,5; 58,5)	0,031	0,001 [#]
Козфффициент бронходилатации, %	^{–5,1} (–6,7; –3,5)	2,2 (0,5; 4,1)	0,001	–0,5 (–1; 0)	0,25 (–2; 1,15)	0,122	–3,9 (–1,9; –6)	1,8 (1; 4,5)	0,001	0,001 [#]
DL _{co} / V _a , %	5,1 (4,5; 6,2)	^{2,1} (–0,75; 2,95)	0,001	1,0 (–2,3; 1,5)	0,5 (–0,7; 2,15)	0,744	6,1 (4,0; 6,8)	1,5 (0,85; 2,3)	0,001	0,001 ^{##}
SpO ₂ в покое, %	0 (0; 0,5)	0 (0; 0,5)	0,925	0 (0; 0)	0 (0; 0,5)	0,865	0,5 (0; 0,5)	0,5 (0; 0,25)	0,729	0,232

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; DL_{CO} / V_A – диффузионная способность легких с поправкой на альвеолярный объем; SpO₂ – сатурация кислородом; * – рассчитано по следующей формуле: изменение параметра = значение на визите «неделя 52» – значение на визите «неделя 4»; ** – достоверность различий между подгруппами основной исследуемой терапии и сравнения; *** – достоверность различий между подгруппами основной исследуемой терапии у лиц, перенесших вирус-ассоциированные, бактериальные или вирусно-бактериальные обострения хронической обструктивной болезни легких; [#] – различия достоверны между всеми подгруппами основной терапии; ^{##} – различия достоверны по отношению к подгруппе основной терапии у лиц, перенесших бактериальные обострения.

Note: *, calculated using the following formula: change in the parameter = value at week 52 visit – value at week 4 visit; **, significance of differences between the main treatment and comparison treatment subgroups; ***, significance of differences between the main treatment and comparison treatment subgroups of patients with virus-associated, bacterial, or viral-bacterial exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease; [#], differences are significant between all main treatment subgroups; ^{##}, the differences are significant between main treatment subgroups in patients with bacterial exacerbations.

Таблица 3
Динамика* переносимости физической нагрузки по данным 6-минутного шагового теста через 4 и 52 недели после индексного обострения

Table 3
Dynamics* of exercise tolerance according to the 6-minute walk test at 4 and 52 weeks after the index exacerbation

Параметр	Перенесли обострение ХОБЛ									p***
	с вирусной инфекцией			с бактериальной инфекцией			с вирусно-бактериальной инфекцией			
	группа лечения		p**	группа лечения		p**	группа лечения		p**	
	основная (n = 35)	сравнения (n = 25)		основная (n = 31)	сравнения (n = 29)		основная (n = 38)	сравнения (n = 22)		
Дистанция 6-МШТ, м	10 (–7; 15)	–11 (–13,5; 10)	0,001	18 (17; 22)	10 (3,5; 13)	0,001	8 (3; 17,25)	–5 (–8,5; 1,75)	0,010	0,001
SpO ₂ по завершении 6-МШТ, %	3 (2; 4)	1 (0; 1)	0,001	1 (0; 1)	0 (0; 1)	0,07	4 (2,75; 4)	1 (1; 1)	0,001	0,006
Шкала Борга по завершении 6-МШТ, баллы	3 (3; 4)	1 (1; 1)	0,001	1 (1; 2)	1 (1; 2,5)	0,645	3,5 (3; 4)	1 (1; 1,25)	0,001	0,001

Примечание: 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; SpO₂ – сатурация кислородом; * – рассчитано по следующей формуле: изменение параметра = значение на визите «неделя 52» – значение на визите «неделя 4»; ** – достоверность различий между подгруппами основной исследуемой терапии и сравнения; *** – достоверность различий между подгруппами основной исследуемой терапии у лиц, перенесших вирус-ассоциированные, бактериальные или вирусно-бактериальные обострения хронической обструктивной болезни легких.

Note: *, calculated using the following formula: change in parameter = value at week 52 visit – value at week 4 visit; **, significance of differences between the main treatment and comparison treatment subgroups; ***, significance of differences between main treatment subgroups in patients with virus-associated, bacterial, or viral-bacterial exacerbations of COPD.

ви, показатель снизился на 0,5 (0; 1) и 1 (0; 1,5) г / л соответственно ($p = 0,104$). Различий уровней СРБ крови и скорости оседания эритроцитов не выявлено.

Методом линейной регрессии определено, что с эффективностью тройной фиксированной комбинации ДДАХП / ДДБА / иГКС в последующую стабильную фазу взаимосвязаны молекулярные факторы воспаления и фиброза в период обострения ХОБЛ. Изменение на фоне лечения ОФВ₁ зависело от концентрации IL-5 в системной циркуляции (прямая связь, объясняющая 29,1 и 40,5 % дисперсии ОФВ₁ в группах пациентов,

перенесших обострение ХОБЛ с вирусной и вирусно-бактериальной инфекцией, соответственно). Изменение DL_{CO} / V_a было обратно связано с IL-5 и маркером активности фиброобразования PIIINP, взаимосвязью объяснялись 44,6 и 32,5 % дисперсии показателя у пациентов группы вирус-ассоциированных обострений и 28,2 и 38,3 % – вирусно-бактериальных обострений. При одновременной оценке обеих молекул в многофакторной линейной модели сохранялась значимая ассоциация с IL-5, при этом корреляции между IL-5 и PIIINP не отмечено (табл. 4).

Таблица 4
Взаимосвязь молекулярных факторов в период обострения хронической обструктивной болезни легких с изменением функции легких у пациентов, получавших фиксированную тройную комбинацию (результаты однофакторного линейного регрессионного анализа)

Table 4
Relationship between molecular factors associated with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and changes in lung function in patients receiving a fixed triple combination (results of univariate linear regression analysis)

Независимая переменная	Прогнозируемая переменная	В (95%-ный ДИ)	Стандартная ошибка	β	t	p
У перенесших вирус-ассоциированное обострение						
IL-5, пг / мл	ОФВ ₁	0,848 (0,109–1,587)	0,369	0,291	2,298	0,025
		R ² = 0,291				
IL-5, пг / мл	DL _{co} / V _a	0,117 (0,055–0,179)	0,031	0,446	3,767	0,001
		R ² = 0,446				
PIIINP, нг / мл	DL _{co} / V _a	–0,028 (–0,039 – (–0,017))	0,005	–0,570	–5,242	0,001
		R ² = 0,325				
У перенесших вирусно-бактериальное обострение						
IL-5, пг / мл	ОФВ ₁	0,689 (0,281–1,098)	0,204	0,405	3,378	0,001
		R ² = 0,405				
IL-5, пг / мл	DL _{co} / V _a	0,055 (0,006–0,103)	0,024	0,282	2,242	0,029
		R ² = 0,282				
PIIINP, нг / мл	DL _{co} / V _a	–0,021 (–0,025– (–0,016))	0,002	–0,757	–8,826	0,001
		R ² = 0,573				

Примечание: IL – интерлейкин; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; DL_{CO} / V_a – диффузионная способность легких с поправкой на альвеолярный объем; PIIINP (Procollagen Type III N-terminal peptide) – N-терминальный пептид проколлагена-III; В – коэффициент регрессии; ДИ – доверительный интервал; R² – коэффициент детерминации.

Note: PIIINP – N-terminal procollagen-III peptide; В – regression coefficient; R² – coefficient of determination.

Таким образом, при увеличении концентрации IL-5 – маркера активности воспаления в период обострения ХОБЛ – уменьшалась скорость снижения $ОФВ_1$ и увеличивался прирост DL_{CO} на фоне фиксированной тройной комбинации в течение последующего года, т. е. эффективность терапии была выше. И наоборот, при увеличении концентрации маркера фиброобразования PIIINP снижались возможности терапии в отношении DL_{CO} .

Обсуждение

Таким образом, у больных, перенесших обострение ХОБЛ, при терапии фиксированной тройной комбинацией ДДАХП / ДДБА / иГКС в течение следующего после обострения года по сравнению со свободной тройной комбинацией дополнительно уменьшались симптомы ХОБЛ, предупреждалось прогрессирование бронхообструкции и улучшалась DL_{CO} (что может говорить о замедлении ремоделирования легких), увеличивалась ТФН, снижалась активность системного воспаления.

При этом в зависимости от этиологии индексного обострения ХОБЛ наблюдались некоторые особенности ответа на терапию. В группе пациентов с обострениями вирусной или вирусно-бактериальной инфекции при исследуемой терапии уменьшались тяжесть одышки и интенсивность кашля, однако влияния на объем выделяемой мокроты не наблюдалось. У пациентов с обострениями ХОБЛ бактериальной этиологии терапия фиксированной тройной комбинацией оказалась эффективнее терапии сравнения – уменьшалась продукция мокроты, однако оба варианта лечения одинаково влияли на одышку и интенсивность кашля. Замедление прогрессирования бронхообструкции в большей степени было выражено в группах пациентов, перенесших вирус-ассоциированные и вирусно-бактериальные обострения. Дополнительно после обострений, связанных с вирусной инфекцией, наблюдались улучшение DL_{CO} (положительная динамика DL_{CO} / V_a), уменьшение рестриктивного компонента вентиляционных нарушений (положительная динамика ФЖЕЛ). Не исключено, что интерстициальные нарушения как особенность вирусного обострения ХОБЛ [27] являются возможной точкой приложения для ГКС.

После вирусных обострений ХОБЛ при терапии фиксированной тройной комбинацией у больных уменьшилась обратимость бронхообструкции. У пациентов, перенесших бактериальное обострение, данный показатель исходно был низким, возможно, поэтому размер эффекта оказался незначимым.

ТФН, оцененная при помощи 6-МШТ, была выше при терапии фиксированной тройной комбинацией, преимущественно у лиц после вирус-ассоциированных и вирусно-бактериальных обострений ХОБЛ.

Также после обострений, связанных с вирусной инфекцией, при помощи исследуемой терапии удалось снизить уровень эозинофилии и фибриногена крови, что можно интерпретировать как снижение активности локального и системного воспаления.

Согласно литературным данным, показано преимущество фиксированной тройной комбинации ДДАХП / ДДБА / иГКС относительно улучшения функции легких, качества жизни и уменьшения симптомов ХОБЛ, что доказано по результатам рандомизированных клинических исследований.

Показана эффективность по сравнению с двойными комбинациями. Так, по данным исследования TRILOGY, при терапии комбинацией беклометазон / гликопирроний / формотерол по сравнению с комбинацией беклометазон / формотерол дополнительно отмечено повышение пребронходилатационного $ОФВ_1$ на 81 мл, постбронходилатационного – на 117 мл [28]. В когорте пациентов, принявших участие в исследовании IMPACT, различия $ОФВ_1$ на фоне лечения комбинациями флутиказона фуроат / вилантерол / умеклидиний и флутиказона фуроат / вилантерол составили 97 мл, вилантерол / умеклидиний – 54 мл. Доля случаев значимого уменьшения одышки, определенного как снижение значения индекса TDI на ≥ 1 балл, была выше в группе пациентов, получавших фиксированную тройную комбинацию в сравнении с комбинацией флутиказон фуроат / вилантерол на – 36 %, вилантерол / умеклидиний – на 33 %. При оценке качества жизни больных респираторными заболеваниями с помощью вопросника госпиталя Святого Георгия (*St. Georges Respiratory questionnaire – SGRQ*) улучшение на ≥ 4 балла на фоне тройной терапии было на 41 % выше по отношению к пациентам обеих групп сравнения [29]. По данным исследования KRONOS отмечено, что при терапии комбинацией будесонид / формотерол / гликопирроний улучшалась функция легких по сравнению с комбинациями будесонид / формотерол и гликопирроний / формотерол [30].

Проведено сравнение эффективности тройной терапии в едином ингаляторе в сравнении со свободными тройными комбинациями. По данным исследования INTREPID показано, что при терапии комбинацией флутиказона фуроат / вилантерол / умеклидиний в большей степени, чем при использовании свободной тройной комбинации, увеличивался $ОФВ_1$ и снижалась оценка по САТ [31]. Также флутиказон фуроат / вилантерол / умеклидиний и свободные тройные комбинации оказывали одинаковое влияние на изменение $ОФВ_1$ от исходного значения [32]. По опубликованным данным, эффективность тройной терапии увеличивается с нарастанием числа эозинофилов крови [30]. Этими наблюдениями определена необходимость научного поиска «целевой» популяции для лечения фиксированной тройной комбинацией.

Полученные результаты позволяют предположить, что одной из групп больных ХОБЛ, получающих дополнительную пользу от фиксированной тройной терапии, являются пациенты после обострений ХОБЛ с вирусной и вирусно-бактериальной инфекцией. Помимо $ОФВ_1$, у этих больных наблюдаются улучшение DL_{CO} , ТФН, эозинофилии, концентрации фибриногена в крови. Известно, что иммуносупрессивная (противовоспалительная) активность ГКС зависит от паттерна воспаления. Чувствительными являются

воспаление с эозинофилией или T2-тип воспаления дыхательных путей [33], аутоиммунное [34], аллергическое [35] воспаление, синдром активации макрофагов [36]. Рефрактерные варианты — воспаление с нейтрофилезом, Th-17-ассоциированное воспаление [37]. Возможно, вирусная инфекция индуцирует воспаление с хорошей восприимчивостью к ГКС.

Благодаря выявленным связям динамики ОФВ₁ и DL_{CO} с уровнями IL-5 и RHPNP в период обострения также показана значимость паттерна вирус-индуцированного воспаления. IL-5 — молекула воспаления с эозинофилией [33], чем можно объяснить прямую связь с эффективностью противовоспалительного лечения с применением ГКС. Увеличение уровня RHPNP может указывать на формирование интерстициального фиброза [38] как исхода респираторной вирусной инфекции, при этом закономерно снижаются возможности терапии. Данные молекулы могут быть исследованы как маркеры прогноза эффективности тройной терапии.

Заключение

У больных ХОБЛ, перенесших обострение с вирусной, вирусно-бактериальной инфекцией, фиксированная тройная терапия ДДАХП / ДДБА / иГКС эффективнее свободных комбинаций предупреждает снижение ОФВ₁, при этом увеличиваются показатели ФЖЕЛ и DL_{CO}, пройденная дистанция при выполнении 6-МШТ, SpO₂ по завершении 6-МШТ, уменьшается одышка после выполнения 6-МШТ и снижается активность воспаления дыхательных путей.

Литература

- GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: an update from the global burden of disease study 2019. *EclinicalMedicine*. 2023; 59: 101936. DOI: 10.1016/j.eclim.2023.101936.
- Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Российский статистический ежегодник: статистический сборник. М.; 2022. Доступно на: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejgodnik_2022.pdf
- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
- Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015–2019). *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 551–561. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561.
- Brightling C., Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (2): 1900651. DOI: 10.1183/13993003.00651-2019.
- Шпагина Л.А., Котова О.С., Сараскина Л.Е., Ермакова М.А. Особенности клеточно-молекулярных механизмов профессиональной хронической обструктивной болезни легких. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018; 110 (2): 37–45. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-37-45.
- Wu J.J., Xu H.R., Zhang Y.X. et al. The characteristics of the frequent exacerbator with chronic bronchitis phenotype and non-exacerbator phenotype in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis and system review. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 103. DOI: 10.1186/s12890-020-1126-x.
- Зыков К.А., Овчаренко С.И., Авдеев С.Н. и др. Фенотипические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих стаж курения, в Российской Федерации: данные исследования POPE-study. *Пульмонология*. 2020; 30 (1): 42–52. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52.
- Müllerová H., Marshall J., de Nigris E. et al. Association of COPD exacerbations and acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Adv. Respir. Dis.* 2022; 16: 17534666221113647. DOI: 10.1177/17534666221113647.
- Ghebre M.A., Pang P.H., Diver S. et al. Biological exacerbation clusters demonstrate asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap with distinct mediator and microbiome profiles. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (6): 2027–2036.e12. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.04.013.
- Hurst J.R., Han M.K., Singh B. et al. Prognostic risk factors for moderate-to-severe exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 213. DOI: 10.1186/s12931-022-02123-5.
- Visseaux B., Burdet C., Voiriot G. et al. Prevalence of respiratory viruses among adults, by season, age, respiratory tract region and type of medical unit in Paris, France, from 2011 to 2016. *PLoS One*. 2017; 12 (7): e0180888. DOI: 10.1371/journal.pone.0180888.
- Jafarinejad H., Moghoofei M., Mostafaei S. et al. Worldwide prevalence of viral infection in AECOPD patients: a meta-analysis. *Microb. Pathog.* 2017; 113: 190–196. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.10.021.
- Liao K.M., Chen Y.J., Shen C.W. et al. The influence of influenza virus infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17: 2253–2261. DOI: 10.2147/COPD.S378034.
- Mahmud S.M.H., Al-Mustanjid M., Akter F. et al. Bioinformatics and system biology approach to identify the influences of SARS-CoV-2 infections to idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease patients. *Brief. Bioinform.* 2021; 22 (5): bbab115. DOI: 10.1093/bib/bbab115.
- Guo-Parke H., Linden D., Weldon S. et al. Mechanisms of virus-induced airway immunity dysfunction in the pathogenesis of COPD disease, progression, and exacerbation. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1205. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01205.
- D'Anna S.E., Maniscalco M., Cappello F. et al. Bacterial and viral infections and related inflammatory responses in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Med.* 2021; 53 (1): 135–150. DOI: 10.1080/07853890.2020.1831050.
- 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.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 GOLD Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> [Accessed: August 04, 2023].
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Назначение / отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у больных хронической обструктивной болезнью легких как терапевтический континуум в реальной клинической практике. *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 109–118. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-109-118.
- Alcázar-Navarrete B., Jamart L., Sánchez-Covisa J. et al. Clinical characteristics, treatment persistence, and outcomes among patients with COPD treated with single- or multiple-inhaler triple therapy: a retrospective analysis in Spain. *Chest*. 2022; 162 (5): 1017–1029. DOI: 10.1016/j.chest.2022.06.033.
- Jones P.W., Harding G., Berry P. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 648–654. DOI: 10.1183/09031936.00102509.
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
- 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.
- 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.

26. Puhan M.A., Chandra D., Mosenifar Z. et al. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (4): 784–790. DOI: 10.1183/09031936.00063810.
27. Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С. и др. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких после вирус-ассоциированных обострений. *Терапевтический архив.* 2023; 95 (3): 217–222. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202086.
28. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_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.
29. 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.
30. 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 Respir. Med.* 2018; 6 (10): 747–758. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8.
31. Halpin D.M.G., Kendall R., Shukla S. et al. Cost-effectiveness of single- versus multiple-inhaler triple therapy in a UK COPD population: the INTREPID trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17: 2745–2755. DOI: 10.2147/COPD.S370577.
32. Ferguson G.T., Brown N., Compton C. et al. Once-daily single-inhaler versus twice-daily multiple-inhaler triple therapy in patients with COPD: lung function and health status results from two replicate randomized controlled trials. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 131. DOI: 10.1186/s12931-020-01360-w.
33. David B., Bafadhel M., Koenderman L., De Soyza A. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax.* 2021; 76 (2): 188–195. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215167.
34. Насонов Е.Л., ред. Российские клинические рекомендации: Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
35. De Sadeleer L.J., Hermans F., De Dycker E. et al. Effects of corticosteroid treatment and antigen avoidance in a large hypersensitivity pneumonitis cohort: a single-centre cohort study. *J. Clin. Med.* 2018; 8 (1): 14. DOI: 10.3390/jcm8010014.
36. RECOVERY Collaborative Group; Horby P., Lim W.S. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (8): 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
37. Ponce-Gallegos M.A., Ramírez-Venegas A., Falfán-Valencia R. Th17 profile in COPD exacerbations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1857–1865. DOI: 10.2147/COPD.S136592.
38. Su Y., Gu H., Weng D. et al. Association of serum levels of laminin, type IV collagen, procollagen III N-terminal peptide, and hyaluronic acid with the progression of interstitial lung disease. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (18): e6617. DOI: 10.1097/MD.00000000000006617.
5. Brightling C., Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (2): 1900651. DOI: 10.1183/13993003.000651-2019.
6. Shpagina L.A., Kotova O.S., Saraskina L.E., Ermakova M.A. [Peculiarities of cellular molecular mechanisms of professional chronic obstructive pulmonary disease]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie.* 2018; 110 (2): 37–45. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-37-45 (in Russian).
7. Wu J.J., Xu H.R., Zhang Y.X. et al. The characteristics of the frequent exacerbator with chronic bronchitis phenotype and non-exacerbator phenotype in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis and system review. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 103. DOI: 10.1186/s12890-020-1126-x.
8. Zykov K.A., Ovcharenko S.I., Avdeev S.N. et al. [Phenotypic characteristics of COPD patients with a smoking history in POPE-study in the Russian Federation]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (1): 42–52. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52 (in Russian).
9. Müllerová H., Marshall J., de Nigris E. et al. Association of COPD exacerbations and acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Adv. Respir. Dis.* 2022; 16: 17534666221113647. DOI: 10.1177/17534666221113647.
10. Ghebre M.A., Pang P.H., Diver S. et al. Biological exacerbation clusters demonstrate asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap with distinct mediator and microbiome profiles. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (6): 2027–2036.e12. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.04.013.
11. Hurst J.R., Han M.K., Singh B. et al. Prognostic risk factors for moderate-to-severe exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 213. DOI: 10.1186/s12931-022-02123-5.
12. Visseaux B., Burdet C., Voiriot G. et al. Prevalence of respiratory viruses among adults, by season, age, respiratory tract region and type of medical unit in Paris, France, from 2011 to 2016. *PLoS One.* 2017; 12 (7): e0180888. DOI: 10.1371/journal.pone.0180888.
13. Jafarnejad H., Moghoofoei M., Mostafaei S. et al. Worldwide prevalence of viral infection in AECOPD patients: a meta-analysis. *Microb. Pathog.* 2017; 113: 190–196. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.10.021.
14. Liao K.M., Chen Y.J., Shen C.W. et al. The influence of influenza virus infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17: 2253–2261. DOI: 10.2147/COPD.S378034.
15. Mahmud S.M.H., Al-Mustanjid M., Akter F. et al. Bioinformatics and system biology approach to identify the influences of SARS-CoV-2 infections to idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease patients. *Brief. Bioinform.* 2021; 22 (5): bbab115. DOI: 10.1093/bib/bbab115.
16. Guo-Parke H., Linden D., Weldon S. et al. Mechanisms of virus-induced airway immunity dysfunction in the pathogenesis of COPD disease, progression, and exacerbation. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1205. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01205.
17. D'Anna S.E., Maniscalco M., Cappello F. et al. Bacterial and viral infections and related inflammatory responses in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Med.* 2021; 53 (1): 135–150. DOI: 10.1080/07853890.2020.1831050.
18. 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).
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 GOLD Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> [Accessed: August 04, 2023].
20. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V. et al. [Inhaled corticosteroids administration/withdrawal as a therapeutic continuum for patients with chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (1): 109–118. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-109-118 (in Russian).
21. Alcázar-Navarrete B., Jamart L., Sánchez-Covisa J. et al. Clinical characteristics, treatment persistence, and outcomes among patients with COPD treated with single- or multiple-inhaler triple therapy: a retrospective analysis in Spain. *Chest.* 2022; 162 (5): 1017–1029. DOI: 10.1016/j.chest.2022.06.033.
22. Jones P.W., Harding G., Berry P. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 648–654. DOI: 10.1183/09031936.00102509.

Поступила: 11.09.23
Принята к печати: 30.09.23

References

1. GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: an update from the global burden of disease study 2019. *EClinicalMedicine.* 2023; 59: 101936. DOI: 10.1016/j.eclim.2023.101936.
2. Federal State Statistics Service (Rosstat). [Russian statistical yearbook: statistical handbook]. Moscow; 2022. Available at: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegodnik_2022.pdf (in Russian).
3. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
4. Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. [The morbidity, disability, and mortality associated with respiratory diseases in the Russian Federation (2015 – 2019)]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (5): 551–561. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561 (in Russian).

23. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. [Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry]. *Pul'monologiya*. 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24 (in Russian).
24. 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.
25. 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.
26. Puhan M.A., Chandra D., Mosenifar Z. et al. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (4): 784–790. DOI: 10.1183/09031936.00063810.
27. Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S. et al. [Clinic and functional features of chronic obstructive pulmonary disease after virus-induced acute exacerbations]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2023; 95 (3): 217–222. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202086 (in Russian).
28. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_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.
29. 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.
30. 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 Respir. Med.* 2018; 6 (10): 747–758. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8.
31. Halpin D.M.G., Kendall R., Shukla S. et al. Cost-effectiveness of single- versus multiple-inhaler triple therapy in a UK COPD population: the INTREPID trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17: 2745–2755. DOI: 10.2147/COPD.S370577.
32. Ferguson G.T., Brown N., Compton C. et al. Once-daily single-inhaler versus twice-daily multiple-inhaler triple therapy in patients with COPD: lung function and health status results from two replicate randomized controlled trials. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 131. DOI: 10.1186/s12931-020-01360-w.
33. David B., Bafadhel M., Koenderman L., De Soyza A. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax*. 2021; 76 (2): 188–195. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215167.
34. Nasonov E.L., ed. [Clinical guidelines: Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (in Russian).
35. De Sadeleer L.J., Hermans F., De Dycer E. et al. Effects of corticosteroid treatment and antigen avoidance in a large hypersensitivity pneumonitis cohort: a single-centre cohort study. *J. Clin. Med.* 2018; 8 (1): 14. DOI: 10.3390/jcm8010014.
36. RECOVERY Collaborative Group; Horby P., Lim W.S. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (8): 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
37. Ponce-Gallegos M.A., Ramírez-Venegas A., Falfán-Valencia R. Th17 profile in COPD exacerbations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1857–1865. DOI: 10.2147/COPD.S136592.
38. Su Y., Gu H., Weng D. et al. Association of serum levels of laminin, type IV collagen, procollagen III N-terminal peptide, and hyaluronic acid with the progression of interstitial lung disease. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (18): e6617. DOI: 10.1097/MD.0000000000006617.

Received: September 11, 2023

Accepted for publication: September 30, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Шпагина Любовь Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: lshpagina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>)

Lyubov A. Shpagina, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Internal Medicine and Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: lshpagina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>)

Котова Ольга Сергеевна — д. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: ok526@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>)

Olga S. Kotova, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Internal Medicine and Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: ok526@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>)

Шпагин Илья Семенович — д. м. н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3109-9811>)

Ilya S. Shpagin, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Professor, Internal Medicine and Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3109-9811>)

Кузнецова Галина Владимировна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7428-9159>)

Galina V. Kuznetsova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Internal Medicine and Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7428-9159>)

Кармановская Светлана Александровна — д. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3446-8018>)

Svetlana A. Karmanovskaya, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Internal Medicine and Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: ok526@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3446-8018>)

Паначева Людмила Алексеевна — д. м. н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8230-8142>)

Lyudmila A. Panacheva, Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor, Internal Medicine and Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8230-8142>)

Аникина Екатерина Валентиновна — ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6047-1707>)

Ekaterina V. Anikina, Assistant, Internal Medicine and Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6047-1707>)

Участие авторов

Шпагина Л.А. — концепция и дизайн исследования

Котова О.С., И Шпагин С., Г Кузнецова В., Кармановская С.А., Паначева Л.А., Аникина Е.В. — сбор и обработка материала

Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С. — написание текста

Шпагина Л.А. — утверждение итогового варианта рукописи

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

Authors Contribution

Shpagina L.A. — concept and design of the study

Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V., Karmanovskaya S.A., Panacheva L.A., Anikina E.V. — data collection, analysis, and interpretation

Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S. — writing the text

Shpagina L.A. — approval of the final manuscript.

All authors made a significant contribution to conducting the study 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.

Десятилетний анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Г.Л.Игнатова¹, С.Н.Авдеев^{2,3}, В.Н.Антонов¹ ✉, Е.В.Блинова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Россия, Челябинск, Воровского, 64

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

Резюме

Одна из основных проблем течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — частые обострения и связанные с ними случаи смерти. Общепризнанным инструментом, оказывающим влияние на снижение числа случаев развития инфекционных обострений и пневмоний, является использование пневмококковых вакцин, прежде всего 13-валентной полисахаридной конъюгированной вакцины (ПКВ-13). **Целью** исследования явился анализ проспективной клинической эффективности вакцинопрофилактики конъюгированной пневмококковой вакциной Превенар-13 у больных ХОБЛ за 10-летний период. **Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты мужского пола ($n = 362$), получавшие лечение или наблюдавшиеся в пульмонологическом центре в 2012–2022 гг. При оценке эффективности вакцинопрофилактики основными конечными точками наблюдения в течение 10 лет явились динамика одышки по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (*Medical Research Council Dyspnea Scale* — mMRC), объема форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФВ₁), число обострений, госпитализаций, пневмоний и прогностический оценочный индекс BODE. После подтверждения диагноза ХОБЛ пациенты были распределены на 2 группы наблюдения: 1-ю ($n = 150$) составили лица, вакцинированные ПКВ-13, 2-ю ($n = 212$) — пациенты с ХОБЛ, не вакцинированные пневмококковыми вакцинами. **Результаты.** У пациентов обеих групп преобладали тяжелые формы заболевания и частые обострения. В группе вакцинированных ПКВ-13 зафиксированы 96 (27 %) летальных исходов, а среди невакцинированных пациентов — 171 (47 %). Разница между привитыми и непривитыми имеет статистическую достоверность ($p < 0,05$). У невакцинированных больных к 10-му году наблюдения отмечалось неуклонное прогрессирование одышки с превышением таковой на 12 % по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$). Отмечен позитивный тренд показателя ОФВ₁ у пациентов, вакцинированных ПКВ-13. У вакцинированных ПКВ-13 отмечено достоверное снижение показателя прогностического индекса BODE. **Заключение.** Применение ПКВ-13 в долгосрочной перспективе (минимум 10 лет наблюдения) позволяет стабилизировать основные клинико-функциональные показатели респираторной системы у пациентов с ХОБЛ. При вакцинации сохраняется низкий уровень риска неблагоприятных событий по индексу BODE, отмечено увеличение выживаемости пациентов в 10-летнем горизонте (отношение шансов — 2,35; 95%-ный доверительный интервал — 1,45; 3,77), в т. ч. на фоне развития острого вирусного повреждения при COVID-19 (*COronaVirus Disease* 2019).

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, вакцинопрофилактика, 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Государственного автономного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница № 3» Министерства здравоохранения Челябинской области (Челябинск) (протокол № 3 от 03.03.22).

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

© Игнатова Г.Л. и соавт., 2023

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Авдеев С.Н., Антонов В.Н., Блинова Е.В. Десятилетний анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 750–758. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-750-758

Ten-year analysis of the efficacy of vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Galina L. Ignatova¹, Sergey N. Avdeev^{2,3}, Vladimir N. Antonov¹ ✉, Elena V. Blinova¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

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

Abstract

Major problems in the course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) include frequent exacerbations and related deaths. The use of pneumococcal vaccines, primarily a 13-valent polysaccharide conjugate vaccine, is a generally recognized tool for reducing the number of exacerbations. **The aim** of the study was to analyze the prospective clinical efficacy of vaccine prophylaxis with conjugated pneumococcal vaccine Prevenar-13 (PCV13) in patients with COPD over 10 years. **Methods.** A total of 362 male patients who were treated or monitored at the Regional Pulmonological Center of Chelyabinsk in 2012 – 2022 were enrolled in the study. The main efficacy endpoints of observation over 10 years were: the dynamics of dyspnea (mMRC score), forced expiratory volume in 1st second, the number of exacerbations, hospitalizations, the number of pneumonias. After confirming the diagnosis of COPD, the patients were divided into two observation groups. The first group ($n = 150$) included patients vaccinated with PCV13. The second group ($n = 212$) included patients with COPD who had not received pneumococcal vaccination for various reasons. **Results.** Severe forms of the disease and frequent exacerbations predominated in both groups. 96 (27%) deaths were recorded in the PCV13-vaccinated group, and 171 (47%) deaths in the unvaccinated group. The difference between vaccinated and unvaccinated is statistically significant ($p < 0.05$). In the unvaccinated patients, there was a steady progression of shortness of breath with an increase by 12% compared to baseline ($p < 0.05$) by the 10th year. A positive trend in FEV₁ was noted in patients vaccinated with PCV13. They also showed a significant decrease in BODE prognostic index. **Conclusion.** The use of PCV13 allows for stabilization of the main clinical and functional indicators of the respiratory system in patients with COPD in the long term (at least 10 years of follow-up). Vaccination maintains a low risk of adverse events according to the BODE index; an increase in patient survival was noted over a 10-year horizon (odds ratio – 2.35; 95% confidence interval – 1.45; 3.77), including cases with acute viral damage with COVID-19 (*CoronaVirus Disease* 2019).

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, immunoprophylaxis, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine.

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

Funding. The authors declare that they did not receive any external funding for the study and preparation of the publication.

Ethical expertise. The study was approved by the local ethics Committee of the State Autonomous Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital No.3”, Ministry of Health of the Chelyabinsk Region (Chelyabinsk) (Protocol No.3 of 03.03.22).

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

© Ignatova G.L. et al., 2023

For citation: Ignatova G.L., Avdeev S.N., Antonov V.N., Blinova E.V. Ten-year analysis of the efficacy of vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 750–758 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-750-758

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), занимая 3-е место среди ведущих причин смерти в мире, в настоящее время является социально значимым заболеванием, которое ложится тяжелым бременем на общество и приобретает со временем все большую как медицинскую, так и экономическую значимость [1]. Распространенность ХОБЛ в мире составляет 2 638,2 на 100 тыс., смертность – 42,5 на 100 тыс. [2]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в России ХОБЛ страдают 2,4 млн человек (в общей структуре заболеваемости доля ХОБЛ составляет 14,1 %, а в структуре смертности – 26 %), а по данным эпидемиологических исследований Российского респираторного общества – около 11 млн, включая недиагностированные случаи [3].

Одной из основных проблем течения ХОБЛ являются частые обострения и связанные с этим случаи смерти (до 27 %) [4]. Тяжелые инфекционные обострения ХОБЛ ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, а летальность повышается по мере учащения обострений [5]. По сравнению с амбулаторными случаями, на показатели летальности существенное влияние оказывают обострения ХОБЛ, при которых требуется госпитализация [6]. При частых обострениях ХОБЛ ухудшаются показатели функции дыхания и газообмена, заболевание быстрее прогрессирует, значимо снижается качество жизни пациентов, что сопряжено с существенными затратами на лечение [7].

Общепризнанным инструментом, оказывающим влияние на снижение числа инфекционных обострений и пневмоний, является использование пневмококковых вакцин, прежде всего 13-валентной полисахаридной конъюгированной вакцины (ПКВ-13) Превенар-13 [8]. По данным ранее опубликованных работ показана возможность сокращения тяжелых обострений в 3,3 раза у вакцинированных пациентов

на 5-м году после вакцинации по сравнению с невакцинированными лицами [9].

Следующей глобальной проблемой является развитие внебольничных пневмоний (ВБП) у пациентов с ХОБЛ. Наличие ХОБЛ, пожилой возраст (старше 65 лет), отсутствие пневмококковой вакцинации и сопутствующая терапия глюкокортикостероидами определены как независимые факторы рецидивирующей ВБП у взрослых [10]. Показано, что у лиц в возрасте ≥ 65 лет, у которых отмечена более легкая степень тяжести ХОБЛ (без необходимости кислородотерапии), вероятность заболевания ВБП в 2 раза выше таковой по сравнению с лицами без заболевания легких, в то время как у больных тяжелой ХОБЛ (с необходимостью использования кислородотерапии) вероятность заболевания ВБП в 8 раз выше [11]. Аналогичным образом, умеренное и тяжелое заболевание легких (прогнозируемый объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – 50–80 и < 50 % соответственно) были определены в качестве значимых факторов риска ВБП у лиц в возрасте ≥ 65 лет по сравнению с таковым при отсутствии или легком течении ХОБЛ (ОР – 1,78 и 2,90 соответственно). Умеренное обострение ХОБЛ и госпитализация из-за тяжелого обострения ХОБЛ также были определены как независимые факторы риска ВБП у пациентов с ХОБЛ в возрасте ≥ 45 лет [12].

Основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания. По данным Федеральной службы государственной статистики Министерства экономического развития Российской Федерации, в настоящее время ежегодная смертность от ХОБЛ составляет 7–10,2 %. Выживаемость зависит от многих факторов, прежде всего степени тяжести, функциональных показателей, наличия коморбидных заболеваний. Так, снижение ОФВ₁ ас-

социруется с повышенной смертностью среди населения в целом [13]. Даже при ХОБЛ легкой степени риск смерти от всех причин повышен по сравнению с таковым при нормальной функции легких [14]. По данным исследования NHANES I показано, что коэффициент риска смерти (отношение шансов – ОШ) у пациентов с ХОБЛ легкой степени составил 1,2 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,01–1,4) в скорректированной модели пропорциональных рисков. У больных ХОБЛ средней степени тяжести ОШ смерти составило 1,6 (95%-ный ДИ – 1,4–2,0), а при тяжелой степени – 2,7 (95%-ный ДИ – 2,1–3,5) [15].

С 2006 г. специалисты кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации уделяют повышенное внимание вопросам профилактики пневмококковыми вакцинами. До появления конъюгированных вакцин применялась и изучалась 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина, с 2012 г. приоритет отдается изучению эффективности вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной, содержащей полисахариды 13 серотипов пневмококка (ПКВ-13). В настоящее время группу вакцинированных составляют > 1 000 пациентов с ХОБЛ, из них с 2012 г. наблюдаются больные ($n = 150$), вакцинированные ПКВ-13. Таким образом, период наблюдения составил > 10 лет, что позволяет делать выводы не только об эффективности ПКВ-13, но и влиянии вакцинопрофилактики на смертность в исследуемой когорте пациентов.

Целью исследования явился анализ проспективной клинической эффективности вакцинопрофилактики с помощью конъюгированной пневмококковой вакциной Превенар-13 у больных ХОБЛ за 10 лет.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты мужского пола ($n = 362$), получавшие лечение или наблюдавшиеся в Областном пульмонологическом центре Государственного автономного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница № 3» Министерства здравоохранения Челябинской области

(Челябинск) в 2012–2022 гг. Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании критериев Глобальной инициативы по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*, 2011) [16]. Средний возраст пациентов исследуемых групп составил 69,47 (61,14; 75,22) года (табл. 1). У всех больных проведены клинические и инструментальные исследования – пульсоксиметрия и спирография на аппарате MIR Spirolab I (MIR, Италия).

Для оценки эффективности основными конечными точками наблюдения в течение 10 лет явились динамика одышки по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета mMRC (*Medical Research Council Dyspnea Scale*), ОФВ₁, число обострений, госпитализаций и пневмоний. Проведен анализ медикаментозной терапии у всех пациентов. Степень одышки оценивалась по mMRC в баллах от 0 до 4 [17]. Проводился 6-минутный шаговый тест [17]. Рассчитывались индекс массы тела (ИМТ) по стандартной формуле ($\text{ИМТ} = \text{масса тела, кг} / (\text{рост, м})^2$), а также прогностический оценочный индекс BODE [2]. На основании показателя данного индекса можно прогнозировать выживаемость пациентов с ХОБЛ. Градации риска: низкий – 0–3 балла, средний – 4–6 баллов, высокий – 7–10 баллов.

Для вакцинопрофилактики использовалась 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина Превенар-13.

После подтверждения диагноза ХОБЛ пациенты были разделены на 2 группы наблюдения: 1-ю ($n = 150$) составили больные, вакцинированные ПКВ-13, 2-ю ($n = 212$) – пациенты с ХОБЛ, по разным причинам не вакцинированные пневмококковыми вакцинами.

Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом при Областном пульмонологическом центре Государственного автономного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница № 3» Министерства здравоохранения Челябинской области (Челябинск).

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа *Statistica* для Windows-13, T-test с неравными дисперсиями 3-хвостовой. При анализе связей внутри групп применялся линейный парный коэффициент корреляции К Пирсона.

Таблица 1
Возрастной состав пациентов
Table 1
Age of the patients

Степень тяжести по GOLD	Риск	1-я группа		2-я группа	
		n (%)	возраст, годы	n (%)	возраст, годы
I	A	9 (6)	67,12 (64,11; 70,12)	8 (3,7)	68,19 (64,12; 72,26)
II	B	22 (14,7)	69,05 (64,86; 73,24)	21 (10)	70,10 (65,11; 75,09)
III	C	69 (46)	69,56 (65,09; 74,03)	89 (42)	70,21 (66,18; 74,24)
IV	D	50 (33,3)	67,69 (63,16; 72,23)	94 (44,3)	70,43 (65,65; 75,21)
	Итого	150	69,25 (64,45; 74,05)	212	69,70 (64,14; 75,26)

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

Результаты

Установлено, что у пациентов обеих групп, сопоставимых по возрасту и степени тяжести заболевания, преобладали тяжелые формы заболевания и частые обострения (см. табл. 1). В табл. 2, 3 представлены основные клинико-функциональные показатели пациентов, включенных в исследование. Результаты анализа данных по умершим пациентам в группах наблюдения представлены в табл. 2.

В группе вакцинированных ПКВ-13 зафиксированы 96 (27 %) летальных исходов, а среди невакцинированных пациентов – 171 (47 %). Самый высокий показатель ОШ отмечен у пациентов с ХОБЛ I (3,3 (95%-ный ДИ – 0,43–28,44)) и IV (3,10 (95%-ный ДИ – 1,1; 8,75)) степени тяжести по GOLD. В общей группе ОШ составило 2,35 (95%-ный ДИ – 1,45; 3,77). Разница между привитыми и непривитыми имеет статистическую достоверность ($p < 0,05$).

Особый интерес представляет анализ влияния COVID-19 (COReonaVirus Disease 2019) на показатели смертности у пациентов с ХОБЛ на фоне вакцинации пневмококковыми вакцинами. По данным субанализа

показано превышение данного показателя в 3,8 раза у невакцинированных больных, что свидетельствует о протективном влиянии ПКВ-13 на исходы при COVID-19.

Основными клинико-функциональными показателями, которые анализировались в течение 10 лет, были уровень одышки, оцениваемый в баллах по шкале mMRC, и динамика ОФВ₁ при проведении исследования функции внешнего дыхания. Улучшение показателей бронхиальной обструкции видно из динамики ОФВ₁ на протяжении 5 лет наблюдения: к концу 1-го года после вакцинации ПКВ-13 наблюдается статистически значимое увеличение данного показателя с положительной динамикой к 5-му году, однако к 10-му году наблюдалось статистически незначимое снижение функциональных показателей (см. табл. 3).

У пациентов, вакцинированных ПКВ-13, наблюдалась положительная динамика индекса одышки к 1-му году наблюдения, через 5 лет отмечена тенденция к увеличению с сохранением подобных изменений к 10-му году наблюдения. У невакцинированных больных к 10-му году мониторинга отмечалось неуклонное прогрессирование одышки с превышени-

Таблица 2

Число умерших и выживших пациентов с хронической обструктивной болезнью легких за 10 лет наблюдения

Table 2

The number of deceased and survivors with chronic obstructive pulmonary disease over 10 years of follow-up

Степень тяжести по GOLD	Риск	1-я группа (вакцинированные)				2-я группа (невакцинированные)				ОШ (95%-ный ДИ)
		исходно	10 лет		ассоцииро- ванные с COVID-19	исходно	10 лет		ассоцииро- ванные с COVID-19	
			выжившие	умершие			выжившие	умершие		
I	A	9	7	2	–	8	4	4	2	3,30 (0,43; 28,44)
II	B	22	14	8	2	21	9	12	6	2,33 (0,68; 7,90)
III	C	69	23	46	7	89	21	68	38	1,62 (0,80; 3,26)
IV	D	50	10	40	12	94	7	87	68	3,10 (1,10; 8,75)
Итого		150	54	96	21	212	41	171	114	2,35 (1,45; 3,77)

Примечание: GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких; COVID-19 (COReonaVirus Disease 2019); ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3

Клинико-функциональные показатели пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в процессе наблюдения

Table 3

Clinical and functional indicators patients with chronic obstructive pulmonary disease in the course of observation

Группа	Число пациентов, <i>n</i>	Степень одышки, баллы				ОФВ ₁ , %				<i>p</i>
		исходно	годы наблюдения			исходно	годы наблюдения			
			1 год	5 лет	10 лет		1 год	5 лет	10 лет	
			1	2	3	4	5	6	7	
1-я	150	2,99 (2,22; 3,76)	1,47 (0,93; 2,01)	1,68 (1,15; 2,21)	1,99 (1,24; 2,75)	48,88 (44,38; 53,38)	57,00 (53,49; 60,51)	57,05 (54,55; 59,55)	55,82 (53,14; 58,51)	<i>p</i> ₁₋₄ < 0,05
2-я	212	3,10 (2,21; 3,99)	2,55 (1,81; 3,29)	3,31 (2,87; 3,75)	3,48 (2,95; 4,0)	51,41 (46,9; 55,92)	50,42 (45,81; 55,03)	48,25 (43,07; 53,43)	42,66 (39,19; 46,12)	<i>p</i> ₅₋₈ < 0,05
Достоверность различий между группами			<i>p</i> ₁₋₂ < 0,05	<i>p</i> ₁₋₂ < 0,05	<i>p</i> ₁₋₂ < 0,05			<i>p</i> ₁₋₂ < 0,05	<i>p</i> ₁₋₂ < 0,05	

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

ем таковой по сравнению с исходными показателями на 12 % ($p < 0,05$).

Показан позитивный тренд ОФВ₁ у пациентов, вакцинированных ПКВ-13 в 1-й год с сохранением к 5-му году наблюдения, а также статистически незначимое снижение к 10-му году. В то же время у невакцинированных больных зафиксировано неуклонное прогрессирующее уменьшение показателей респираторной функции на протяжении всех 10 лет наблюдения ($p < 0,05$).

Следующими контрольными точками наблюдения явились частота обострений и пневмоний и количество связанных с ними госпитализаций. Частые обострения ХОБЛ наблюдались в среднем у 70 % пациентов на момент обращения. Среди вакцинированных ПКВ-13 пациентов через 1 год наблюдения отмечалось снижение числа обострений в 6,5 раза — со 130 (показатель заболеваемости (ПЗ) — 866 на 1 000) до 25 (ПЗ — 166,7 на 1 000) случаев ($p < 0,05$). Через 5 лет количество обострений у пациентов, вакцинированных ПКВ-13, в сравнении с таковым в 1-й год после вакцинации, значительно не изменилось и составило 33 (ПЗ — 220,0 на 1 000) и 45 (ПЗ — 300,0 на 1 000) случаев через 10 лет, что в 4,0 и 2,8 раза ниже таковых показателей до начала иммунизации соответственно, что свидетельствует о том, что эффективность вакцинации ПКВ-13 сохраняется на должном уровне как минимум в течение 10 лет наблюдения (табл. 4).

В то же время увеличилось число случаев обострения во 2-й группе наблюдения (невакцинированные пациенты) — 188 случаев (ПЗ — 734,4 на 1 000) в 5-год наблюдения vs 178 случаев исходно, и 232 случая — через 10 лет мониторинга (ПЗ — 906,3 на 1 000) ($p < 0,05$). Таким образом, через 10 лет наблюдения у пациентов с ХОБЛ, привитых ПКВ-13, отмечено в 3,02 раза меньше обострений по сравнению с непривитыми (рис. 1).

К концу 1-го года наблюдения в группе вакцинированных ПКВ-13 пациентов по сравнению с невакцинированными отмечалось значительное снижение

числа госпитализаций, связанных с обострением ХОБЛ, — 25 случаев vs 143 случаев соответственно ($p < 0,05$) (0,16 на 1 пациента). К 5-му году у вакцинированных ПКВ-13 этот показатель составил 0,22 на 1 пациента, а к 10-му году — 0,3. В группе невакцинированных пациентов данный показатель к 10-му году наблюдения превысил 1 ($p < 0,05$). Таким образом, показатель госпитализации у пациентов, вакцинированных конъюгированной вакциной, в 3,6 раза меньше по сравнению с таковым у невакцинированных.

Одним из основных показателей эффективности вакцинации являлось количество пневмоний на фоне течения ХОБЛ. К 10-му году наблюдения зарегистрировано 4 случая ВБП, при которых потребовалась госпитализация в стационар, ПЗ составил 26,7 на 1 000 и был в 6,2 раза ниже такового до вакцинации ($p < 0,05$). У невакцинированных больных число пневмоний составило 45 случаев к 10-му году наблюдения (ПЗ — 212,3 на 1 000), т. е. увеличение числа бактериальных пневмоний в 1,25 раза ($p < 0,05$) (рис. 2).

Кроме того, до и после вакцинации рассчитывался и анализировался прогностический оценочный индекс BODE. У пациентов, вакцинированных ПКВ-13, отмечено достоверное снижение прогностического индекса до 2,41 в 1-й год, к 5-му году этот показатель составил 2,54, к 10-му году наблюдения — 3,33, т. е. сохранялся низкий риск неблагоприятных исходов по причине ХОБЛ. В отличие от невакцинированных пациентов, к 10-му году наблюдения показано увеличение индекса BODE до высоких уровней риска неблагоприятных исходов (табл. 5).

Обсуждение

Бактериальные и вирусные инфекции являются основными причинами обострений, госпитализации и прогрессирования заболевания у пациентов с ХОБЛ. *Streptococcus pneumoniae* является ведущим патогеном при развитии ВБП и основной причиной заболеваемости и смертности от инфекций нижних дыхатель-

Таблица 4
Динамика частоты обострений, госпитализаций и пневмоний у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Table 4
The frequency of exacerbations, hospitalizations, and pneumonias over time patients with chronic obstructive pulmonary disease

Группа	Число пациентов, <i>п</i>	Число обострений ХОБЛ в год				Количество госпитализаций в год				Количество бактериальных пневмоний в год (без учета COVID-19)				Достовер- ность разли- чий
		исходно	годы наблюдения			исходно	годы наблюдения			исходно	годы наблюдения			
			1 год	5 лет	10 лет		1 год	5 лет	10 лет		1 год	5 лет	10 лет	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1-я	150	130	25	33	45	143	25	32	48	25	4	7	4*	$p_{1-4} < 0,05$
2-я	212	178	150	188	232	191	192	202	240	36	28	47	45*	
Достоверность различий между группами			$p_{1-2} < 0,05$			$p_{1-2} < 0,05$			$p_{1-2} < 0,05$			$p_{1-2} < 0,05$		

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; * — расчет на число выживших.

Note: *, calculated only for the survivors.

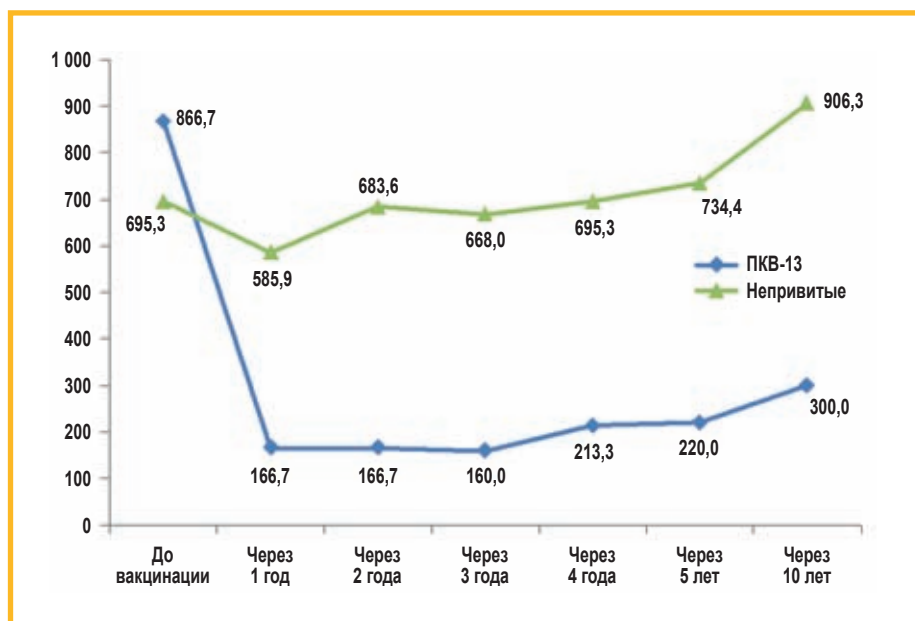


Рис. 1. Частота обострений у вакцинированных и невакцинированных пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (показатель заболеваемости на 1 000 пациентов)

Примечание: ПКВ-13 – конъюгированная пневмококковая вакцина, содержащая полисахариды 13 серотипов пневмококка.

Figure 1. Rate of exacerbations in vaccinated and unvaccinated patients with chronic obstructive pulmonary disease (per 1,000 patients)

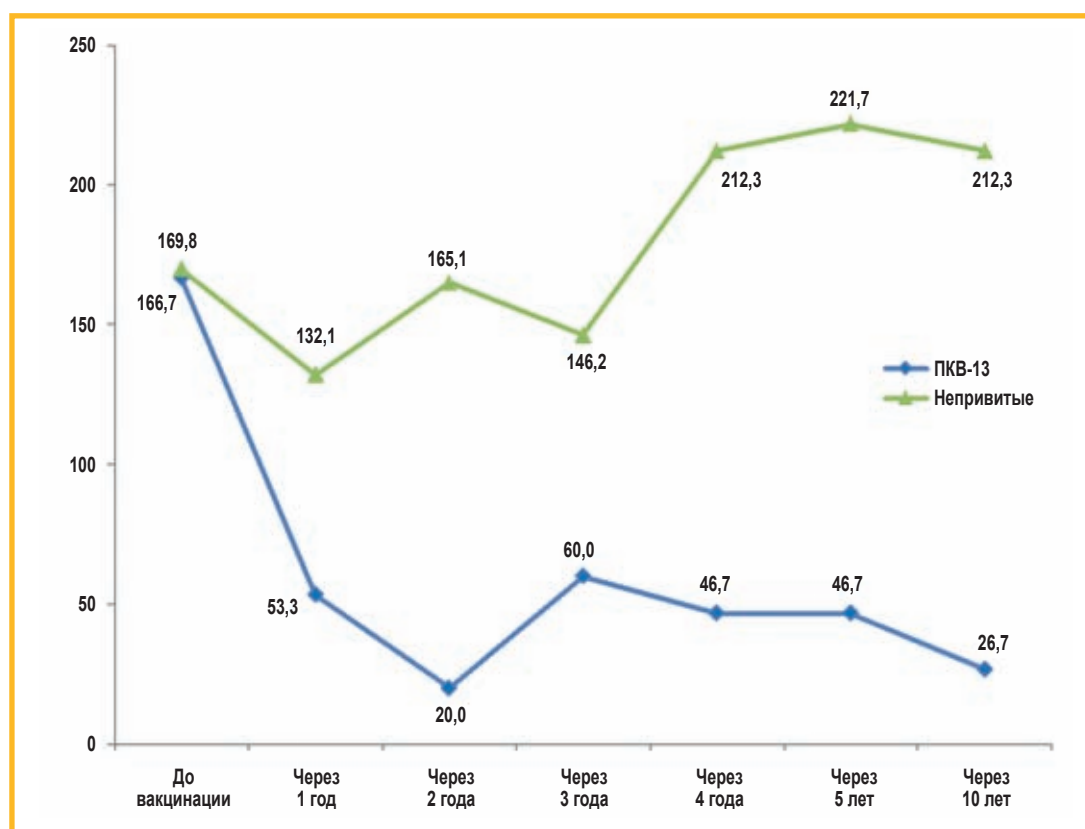


Рис. 2. Заболеваемость пневмонией среди вакцинированных и невакцинированных пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (показатель заболеваемости на 1 000 пациентов)

Примечание: ПКВ-13 – конъюгированная пневмококковая вакцина, содержащая полисахариды 13 серотипов пневмококка.

Figure 2. Incidence of pneumonias among vaccinated and unvaccinated patients with chronic obstructive pulmonary disease (per 1,000 patients)

ных путей во всем мире. Данный возбудитель оказывает серьезное влияние на заболеваемость, смертность и расходы на здравоохранение. По результатам анализа госпитализаций, связанных с ХОБЛ и ассоци-

ированных с развитием пневмококковой пневмонии, показано, что в Дании их число составляет 36,1 % всех госпитализаций, приводит к увеличению числа госпитализаций в отделения интенсивной терапии (12,5 % vs

Таблица 5
Динамика показателя прогностического индекса BODE у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Table 5
BODE predictive index over time patients with chronic obstructive pulmonary disease

Индекс BODE	Исходно		1-й год		5 лет		10 лет		p
	ПКВ-13	непривитые	ПКВ-13	непривитые	ПКВ-13	непривитые	ПКВ-13	непривитые	
	1	2	3	4	5	6	7	8	
	4,66 (3,5; 5,9)	4,66 (3,6; 5,7)	2,41 (1,4; 3,4)	4,29 (3,3; 5,3)	2,54 (1,5; 3,6)	5,86 (4,8; 6,9)	3,33 (2,1; 4,5)	7,5 (6,8; 8,2)	$p_{1-3} < 0,05$

Примечание: ПКВ-13 – конъюгированная пневмококковая вакцина, содержащая полисахариды 13 серотипов пневмококка.

7,7 %), случаям более длительного пребывания в больнице (9 дней vs 5 дней) и более высокой 30-дневной смертности (12 % vs 8 %) по сравнению с таковой при непневмоническом характере обострений ХОБЛ. Данный факт дополнительно подтвержден результатами британского исследования. Так, показаны значительная более высокие госпитальная летальность и 90-дневная смертность после выписки у пациентов с обострением ХОБЛ пневмококковой этиологии по сравнению с другими причинами развития пневмоний [18].

Поскольку вакцинация является одним из наиболее эффективных средств профилактики инфекционных заболеваний и их последствий, при профилактике легочных инфекций у пациентов с ХОБЛ путем вакцинации может не только снизиться нагрузка ХОБЛ и ее осложнений, но и приостановиться дальнейшее ухудшение состояния здоровья. Начиная с 2012 г., противопневмококковая вакцинация у взрослых в основном опирается на применение конъюгированных вакцин.

Оценка эффективности вакцин при ХОБЛ не проста, потому что существуют значительные сезонные и ежегодные изменения в распространенности респираторных патогенов, особенно вирусных, таких как грипп (и почти наверняка – COVID-19 в ближайшие годы). С учетом этих факторов наблюдательные исследования должны быть тщательно интерпретированы, если они не охватывают по крайней мере несколько лет, включая несколько зимних сезонов. В настоящее время описаний длительных наблюдений в доступной литературе немного, поэтому результаты каждого исследования вносят свой вклад в совершенствование подходов к разработке программ вакцинопрофилактики.

Приведенные в данном исследовании клинические критерии являются достаточно чувствительными для динамического анализа состояния респираторной системы пациента. У больных, вакцинированных ПКВ-13, одышка статистически достоверно снизилась к 1-му году наблюдения и практически осталась в пределах этих показателей через 5 и 10 лет наблюдения. Вероятно, это связано с регрессом воспалительного процесса в легочной ткани, уменьшением системного воспаления и относительным восстановлением проходимости бронхов. Данные о влиянии вакцинации на уровень маркеров системного воспаления были продемонстрированы в предыдущих публикациях [19]. Согласно приведенным данным, показаны как крат-

косрочная (в 1-й год наблюдения) эффективность ПКВ-13, так и сохранение достаточной клинической эффективности на протяжении как минимум 10-летнего периода наблюдения.

При COVID-19 отмечены определенные сложности ведения пациентов с ХОБЛ. Во-первых, по результатам метаанализов подтверждено, что риск тяжелого COVID-19 у пациента с уже существующей ХОБЛ в 4 раза выше по сравнению с таковым у лиц без ХОБЛ, при этом подчеркиваются важность строгого контроля над распространением COVID-19 и настоятельная необходимость следования стратегии профилактики заражения у пациентов с уже существующей ХОБЛ [20]. Во-вторых, по данным крупных когортных исследований и базы данных N3C показано, что ХОБЛ связана с худшими исходами COVID-19 (ОШ – 1,67; 95%-ный ДИ – 1,37–2,03) [21]. В-третьих, риск развития бактериальных, в частности пневмококковых пневмоний у пациентов с ХОБЛ на фоне развития острого вирусного поражения значительно повышается [22]. Согласно полученным данным показано, что применение конъюгированной пневмококковой вакцины ПКВ-13 оказывает непосредственное влияние на выживаемость пациентов, уменьшая показатель смертности в 3,8 раза, главным образом за счет снижения воспаления в респираторном тракте.

Оценочный прогностический индекс BODE, широко применяемый для оценки состояния пациентов с бронхолегочной патологией и представляющий собой мультипараметрическую систему оценки состояния пациента с ХОБЛ в баллах, имеет большую предсказательную точность, чем показатель ОФВ₁. Согласно представленным данным, индекс BODE показал достоверное снижение риска неблагоприятных исходов у вакцинированных пациентов с ХОБЛ в долгосрочной перспективе. На основании показателя индекса BODE можно прогнозировать выживаемость пациентов с ХОБЛ.

Заключение

На основании изложенного сделаны следующие выводы:

- при применении ПКВ-13 в долгосрочной перспективе (минимум 10-летний период наблюдения) у пациентов с ХОБЛ стабилизируются основные клинико-функциональные показатели респираторной системы;

- при использовании ПКВ-13 сохраняется низкий уровень риска неблагоприятных событий по индексу BODE;
- при вакцинопрофилактике ПКВ-13 увеличивается выживаемость пациентов в 10-летнем горизонте (ОШ — 2,35; 95%-ный ДИ — 1,45–3,77), в т. ч. на фоне развития острого вирусного повреждения при COVID-19.

Литература

- Richie R.C. Morbidity and mortality associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J. Insur. Med.* 2023; 49 (4): 230–243. DOI: 10.17849/insm-49-04-230-243.1.
- Global Initiative Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Lung Disease: 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> [Accessed: September 02, 2023]
- 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.
- Авдеев С.Н. Можно ли улучшить прогноз у больных хронической обструктивной болезнью легких? *Пульмонология*. 2015; 25 (4): 469–476. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-469-476.
- Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Román Sánchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60 (1): 925–931. DOI: 10.1136/thx.2005.040527.
- Almagro P., Calbo E., Ochoa de Echaguen A. et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002; 121 (5): 1441–1448. DOI: 10.1378/chest.121.5.1441.
- Vinoli C., Vogelmeier C.F. Exacerbations of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (147): 170103. DOI: 10.1183/16000617.0103-2017.
- Froes F., Roche N., Blasi F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3457–3468. DOI: 10.2147/copd.s140378.
- Ignatova G.L., Avdeev S.N., Antonov V.N. Comparative effectiveness of pneumococcal vaccination with PPV23 and PCV13 in COPD patients over a 5-year follow-up cohort study. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 15948. DOI: 10.1038/s41598-021-95129-w.
- Torres A., Blasi F., Dartois N., Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015; 70 (10): 984–989. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-206780.
- Jackson M.L., Nelson J.C., Jackson L.A. Risk factors for community-acquired pneumonia in immunocompetent seniors. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009; 57 (5): 882–888. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02223.x.
- Juthani-Mehta M., De Rekeneire N., Allore H. et al. Modifiable risk factors for pneumonia requiring hospitalization of community-dwelling older adults: the health, aging, and body composition study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2013; 61 (7): 1111–1118. DOI: 10.1111/jgs.12325.
- Choi K.Y., Lee H.J., Lee J.K. et al. Rapid FEV1/FVC decline is related with incidence of obstructive lung disease and mortality in general population. *J. Korean Med. Sci.* 2023; 38 (1): e4. DOI: 10.3346/jkms.2023.38.e4.
- Li Y., Zhang R., Shan H. et al. FVC/DL_{CO} identifies pulmonary hypertension and predicts 5-year all-cause mortality in patients with COPD. *Eur. J. Med. Res.* 2023; 28 (1): 174. DOI: 10.1186/s40001-023-01130-6.
- Bustamante-Fermosel A., De Miguel-Yanes J.M., Duffort-Falcó M., Muñoz J. Mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: the burden of clinical features. *Am. J. Emerg. Med.* 2007; 25 (5): 515–522. DOI: 10.1016/j.ajem.2006.09.014.
- Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Пер. с англ. под ред. А.С.Белевского. М.: Российское респираторное общество; 2012. Доступно на: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2013-3/17409-globalnaya_strategiya_dagnostiki_lecheniya_i_proflaktiki_hronicheskoy_obstruktivnoj_bolezni_lyogkih_2011_gold.pdf?ysclid=lm6xa50iz356890805 [Дата обращения: 02.09.23].
- Gough J. Discussion on the diagnosis of pulmonary emphysema. *J. Proc. R. Soc. Med.* 1952; 45 (9): 576–586. DOI: 10.1177/003591575204500902.
- Froes F., Roche N., Blasi F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3457–3468. DOI: 10.2147/COPD.S140378.
- Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Маркеры системного воспаления как предикторы кардиологических осложнений у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (11): 40–44. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.000042.
- Singh D., Mathioudakis A.G., Higham A. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: interrelationships. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2022; 28 (2): 76–83. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000834.
- Huang B.Z., Chen Z., Sidell M.A. et al. Asthma disease status, COPD, and COVID-19 severity in a large multiethnic population. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9 (10): 3621–3628.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.07.030.
- Halpin D.M.G., Vogelmeier C.F., Agusti A. COVID-19 and COPD: lessons beyond the pandemic. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2021; 321 (5): L978–982. DOI: 10.1152/ajplung.00386.2021.

Поступила: 08.09.23

Принята к печати: 01.10.23

References

- Richie R.C. Morbidity and mortality associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J. Insur. Med.* 2023; 49 (4): 230–243. DOI: 10.17849/insm-49-04-230-243.1.
- Global Initiative Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Lung Disease: 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> [Accessed: September 02, 2023]
- 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).
- Avdeev S.N. [Is it possible to improve prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease?] *Pul'monologiya*. 2015; 25 (4): 469–476. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-469-476 (in Russian).
- Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Román Sánchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60 (1): 925–931. DOI: 10.1136/thx.2005.040527.
- Almagro P., Calbo E., Ochoa de Echaguen A. et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002; 121 (5): 1441–1448. DOI: 10.1378/chest.121.5.1441.
- Vinoli C., Vogelmeier C.F. Exacerbations of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (147): 170103. DOI: 10.1183/16000617.0103-2017.
- Froes F., Roche N., Blasi F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3457–3468. DOI: 10.2147/copd.s140378.
- Ignatova G.L., Avdeev S.N., Antonov V.N. Comparative effectiveness of pneumococcal vaccination with PPV23 and PCV13 in COPD patients over a 5-year follow-up cohort study. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 15948. DOI: 10.1038/s41598-021-95129-w.
- Torres A., Blasi F., Dartois N., Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015; 70 (10): 984–989. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-206780.
- Jackson M.L., Nelson J.C., Jackson L.A. Risk factors for community-acquired pneumonia in immunocompetent seniors. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009; 57 (5): 882–888. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02223.x.
- Juthani-Mehta M., De Rekeneire N., Allore H. et al. Modifiable risk factors for pneumonia requiring hospitalization of community-dwelling older adults: the health, aging, and body composition study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2013; 61 (7): 1111–1118. DOI: 10.1111/jgs.12325.

13. Choi K.Y., Lee H.J., Lee J.K. et al. Rapid FEV1/FVC decline is related with incidence of obstructive lung disease and mortality in general population. *J. Korean Med. Sci.* 2023; 38 (1): e4. DOI: 10.3346/jkms.2023.38.e4.
14. Li Y., Zhang R., Shan H. et al. FVC/DL_{CO} identifies pulmonary hypertension and predicts 5-year all-cause mortality in patients with COPD. *Eur. J. Med. Res.* 2023; 28 (1): 174. DOI: 10.1186/s40001-023-01130-6.
15. Bustamante-Fermosel A., De Miguel-Yanes J.M., Duffort-Falcó M., Muñoz J. Mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: the burden of clinical features. *Am. J. Emerg. Med.* 2007; 25 (5): 515–522. DOI: 10.1016/j.ajem.2006.09.014.
16. [Global Initiative Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Lung Disease. Revised 2011]. Translation from English edited by A.S.Belevsky. Moscow: Russian Respiratory Society; 2012. Available at: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2013-3/17409-globalnaya_strategiya_diagnostiki_lecheniya_i_profilaktiki_hronicheskoy_obstruktivnoj_bolezni_lyogkih_2011_gold.pdf?ysclid=lm16xa50iz356890805 [Accessed: September 02, 2023] (in Russian).
17. Gough J. Discussion on the diagnosis of pulmonary emphysema. *J. Proc. R. Soc. Med.* 1952; 45 (9): 576–586. DOI: 10.1177/003591575204500902.
18. Froes F., Roche N., Blasi F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3457–3468. DOI: 10.2147/COPD.S140378.
19. Ignatova G.L., Antonov V.N. [Systemic inflammatory markers as predictors of cardiac complications in patients with comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease]. *Consilium Medicum.* 2018; 20 (11): 40–44. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.000042 (in Russian).
20. Singh D., Mathioudakis A.G., Higham A. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: interrelationships. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2022; 28 (2): 76–83. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000834.
21. Huang B.Z., Chen Z., Sidell M.A. et al. Asthma disease status, COPD, and COVID-19 severity in a large multiethnic population. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9 (10): 3621–3628.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.07.030.
22. Halpin D.M.G., Vogelmeier C.F., Agustí A. COVID-19 and COPD: lessons beyond the pandemic. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2021; 321 (5): L978–982. DOI: 10.1152/ajplung.00386.2021.

Received: September 08, 2023

Accepted for publication: October 01, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Игнатова Галина Львовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования, директор Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Галина Л. Игнатова, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, Director of the Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Leading Researcher, Federal

State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Director, National Medical Research Center for the profile “Pulmonology”, Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Антонов Владимир Николаевич — д. м. н., профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, главный научный сотрудник Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>)

Vladimir N. Antonov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, Chief Researcher, Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>)

Блинова Елена Владимировна — к. м. н., доцент кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, ведущий научный сотрудник Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: blinel@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2507-5941>)

Elena V. Blinova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, Leading Researcher, Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: blinel@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2507-5941>)

Участие авторов

Игнатова Г.Л. — разработка дизайна, руководство исследованием, подготовка статьи

Авдеев С.Н. — разработка дизайна, анализ литературы, редактирование статьи

Антонов В.Н. — разработка дизайна, проведение исследования, написание статьи

Блинова Е.В. — проведение исследования

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE; внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors Contribution

Ignatova G.L. — design development, research management, article preparation

Avdeev S.N. — design development, literature analysis, article editing

Antonov V.N. — design development, research, article writing

Blinova E.V. — research

All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria. All authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Превенар 13

Пневмококковая полисахаридная конъюгированная вакцина (13-валентная, адсорбированная)

Рекомендован
для вакцинации
взрослых
из групп риска
в 50 странах
мира³



Опыт применения в мире более 10 лет¹



Производится ООО «НПО Петровакс Фарм»
(Московская область)²



За 9 лет использовано более 37 млн. доз,
в том числе для детей 31 млн. доз



Входит в Национальные календари
профилактических прививок (НКПП)
для детей в 126 странах мира³

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминий фосфате.

ОПИСАНИЕ
Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

– профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемия, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F; с 2 месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;
– в рамках национального календаря профилактических прививок;
– у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции. Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной асплинией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующиеся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурящим.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
– повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
– острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети

бедр, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.
Перед применением шприца с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.
Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!
Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес.	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед. между введениями. Первую дозу можно вводить с 2 мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед. между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес.	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед. между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес.	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед. между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3 доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интерва-

лом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2-25 °С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8 °С не более пяти дней.

Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Предприятие-производитель ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

Упаковано: ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

Петензии потребителей направлять по адресу:

1) ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1. Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@retrovax.ru
2) Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230

 **Петровакс**

ООО «НПО Петровакс Фарм»
Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1. Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@retrovax.ru, www.retrovax.ru

На правах рекламы

Материал предназначен для работников системы здравоохранения

1. Wasserman M. et al. Twenty-Year Public Health Impact of 7- and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in US Children // Emerging Infectious Diseases. 2021; 27 (6): 1627-1636. doi:10.3201/eid2706.204238.
2. Превенар 13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения (с изменениями) ЛП-000796-260918
3. VIB-Nub данные на 21.10.2022 <https://vib-nub.org/mmr/?set=vaccine-product-current-planned&group=vaccine-introduction&category=ppv>

Постковидный синдром и патология капиллярного ложа по данным видеокапилляроскопии

Х.К.Нгуен ✉, А.Г.Чучалин

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

Резюме

Постковидный синдром (ПКС) является актуальной проблемой клинической практики. Одышка — наиболее распространенный среди неврологических и сердечно-сосудистых симптомов, которые указывают на низкую толерантность к физической нагрузке (ТФН) и снижение качества жизни пациентов с ПКС. **Целью** исследования явилось изучение патогенеза одышки и факторов микрососудистого повреждения, выявленного с помощью видеокапилляроскопии (ВКС), для лучшего понимания их связи с общей клинической картиной у пациентов с ПКС. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты с ПКС ($n = 60$), страдающие одышкой, степень которой оценивалась по результатам 6-минутного шагового теста (6-МШТ). Пациенты были распределены на 2 группы: 1-я — больные, у которых выявлена десатурация; 2-я — лица без нарушения сатурации. Патология капиллярного ложа диагностировалась с помощью ВКС. **Результаты.** При выполнении 6-МШТ пациенты с ПКС проходили в среднем 79,5 % прогнозируемого расстояния. У них также отмечалось снижение показателей пульсоксиметрии. Значительные различия наблюдались у пациентов с десатурацией и без таковой, особенно в отношении пройденной дистанции при выполнении 6-МШТ, показателей пульсоксиметрии и одышки до и после 6-МШТ. У пациентов с десатурацией отмечены более высокие значения соотношения показателей десатурации и дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ (*desaturation-distance ratio* — DDR), индекса O₂-GAP и уровня сердечных усилий (СУ), а также значительное снижение процента перфузируемых капилляров (ППК), средней плотности капилляров (ПК) и заметное повышение доли извилистых и разветвленных капилляров. Выявлена прямая корреляция между ППК и диффузионной способностью легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) и коэффициентом переноса монооксида углерода (DL_{CO} / V_a), дистанцией, пройденной при выполнении 6-МШТ, и процентом прогнозируемой дистанции, а также обратная корреляция между ППК и СУ. Показана прямая корреляция с долей (%) капиллярного восстановления, пройденной дистанции при выполнении 6-МШТ и прогнозируемой дистанции, а также обратная корреляция — с показателем DDR. Аналогичным образом показана прямая корреляция показателей средней ПК и DL_{CO} / V_a , тогда как доля (%) извилистых капилляров обратно коррелировала с DL_{CO} , а доля (%) разветвленных капилляров — с DL_{CO} / V_a . **Заключение.** Продemonстрирован многофакторный характер механизмов возникновения одышки у пациентов с ПКС, при этом отмечена важная роль васкулопатии. Непрерывный мониторинг пульсоксиметрии, частоты сердечных сокращений и ВКС являются эффективными методами изучения и оценки состояния у пациентов с ПКС и одышкой.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, васкулопатия, одышка, 6-минутный шаговый тест, видеокапилляроскопия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации. **Этическая экспертиза.** Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 215 от 21.02.22). От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании и использование в научных целях их клинических и физиологических данных в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, пересмотр 2013) Всеобщей декларации по биоэтике и правам человека (ЮНЕСКО, 2005).

Благодарности. Авторы выражают благодарность ординаторам кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации за помощь в вычислении плотности капиллярной сети и подготовке списка литературы.

© Нгуен Х.К., Чучалин А.Г., 2023

Для цитирования: Нгуен Х.К., Чучалин А.Г. Постковидный синдром и патология капиллярного ложа по данным видеокапилляроскопии. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 760–771. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-760-771

Post-COVID syndrome and capillary bed abnormalities detected by videocapillaroscopy

Hoang C. Nguyen ✉, Alexander G. Chuchalin

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

Post-COVID syndrome (PCS) is a pressing problem in clinical practice. Dyspnea, along with neurologic and cardiovascular symptoms, is the most common symptom indicating low exercise capacity (EC) that reduces quality of life. **The aim** of this study was to investigate shortness of breath and the capillary bed abnormalities detected video capillaroscopy (VCS) in patients with PCS. **Methods.** The study included patients with PCS ($n = 60$) suffering from shortness of breath. Dyspnea was assessed using the 6-minute walk test (6-MWT). The capillary bed abnormality was diagnosed using VCS. **Results.** Patients with ACL walked an average of 79.5% of the predicted distance in the 6-MWT. They also had a decrease in pulse oximetry readings. The patients were divided into 2 groups: 1st — patients with desaturation, 2nd — patients without desaturation. Significant differences were

observed between patients with and without desaturation, especially in the 6-MWT distance, pulse oximetry, and dyspnea before and after the 6-MWT. Patients with desaturation had a higher desaturation-to-distance ratio, a higher O₂-GAP index, and higher cardiac effort levels, as well as a significant decrease in the proportion of perfused capillaries (PPC), mean capillary density, and a marked increase in the proportion of tortuous and branched capillaries. There was a direct correlation between PPC and diffusing lung capacity for carbon monoxide (DL_{CO}), and carbon monoxide transfer coefficient (DL_{CO}/V_a), distance traveled during the 6-MWT and percentage (%) of predicted distance, inverse correlation between PPC and cardiac effort. There was a direct correlation between the percentage (%) of capillary recovery and 6-MWT distance and the percentage (%) of predicted distance, as well as an inverse correlation with the ratio of desaturation indicators and walking distance. Similarly, there was a direct correlation between mean capillary density and DL_{CO}/V_a, while the proportion (%) of tortuous capillaries was inversely correlated with DL_{CO}, and the proportion (%) of branched capillaries was inversely correlated with DL_{CO}/V_a. **Conclusion.** The multifactorial nature of the mechanisms of dyspnea in patients with PCS was demonstrated, with the important role of vasculopathy. Continuous monitoring of pulse oximetry, heart rate and VCS are effective methods to screen and assess the condition of patients with PCS and dyspnea.

Key words: COVID-19, post-COVID syndrome, vasculopathy, dyspnea, 6-minute walk test, videocapillaroscopy.

Conflict of interest. No conflict of interest is declared by the authors.

Funding. The authors declare that they did not receive any external funding for the study and preparation of the publication.

Ethical expertise. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the 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 (Protocol No.215 of 02.21.22). Written informed consent was obtained from all patients prior to inclusion in the study, to participate in the study and to use their clinical and physiological data for scientific purposes in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (1964, revision 2013) and the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO, 2005).

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the residents of the Department of Hospital Therapy of the Pediatric Faculty of the 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 for their assistance in calculating the density of the capillary network and preparing a list of references.

© Nguyen H.C., Chuchalin A.G., 2023

For citation: Nguyen H.C., Chuchalin A.G. Post-COVID syndrome and capillary bed abnormalities detected by videocapillaroscopy. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 760–771 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-760-771

Постковидный синдром (ПКС), или постковидное состояние, представляет собой актуальную проблему в современной клинической практике. По данным системного обзора и метаанализа, проведенного *C. Chen et al.*, ПКС испытывают примерно 3–4 из 10 пациентов, перенесших COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) [1]. Ключевую роль в клинической картине ПКС играет одышка, степень выраженности которой связана с толерантностью к физической нагрузке (ТФН). Вместе с неврологическими и сердечно-сосудистыми симптомами, свидетельствующими о низкой ТФН, одышка является одним из центральных механизмов снижения качества жизни. COVID-19 связан с мультисистемной дисфункцией, при этом убедительно доказано SARS-CoV-2-индуцированное повреждение эндотелия. Дисфункция сосудистой системы и ее последствия действительно могут играть ключевую роль в патогенезе инфекции SARS-CoV-2 и ее долгосрочных последствиях.

Целью исследования явилось изучение патогенеза одышки и факторов микрососудистого повреждения, выявленного с помощью видеокапилляроскопии (ВКС), для лучшего понимания связи микрососудистого повреждения с общей клинической картиной у пациентов с ПКС.

Материалы и методы

Проведено открытое рандомизированное проспективное контролируемое интервенционное исследование, в рамках которого были обследованы пациенты ($n = 60$: 30 (50 %) мужчин, 30 (50 %) женщин; средний возраст – $61 \pm 12,3$ года; средний индекс массы тела (ИМТ) – $30,8 \pm 6,7$ кг / м²), получавшие лечение в отделении пульмонологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени

Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» в 2022–2023 гг. Время с момента дебюта COVID-19 до включения в исследование в среднем составило 8,4 мес. Демографические данные и основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 215 от 21.02.22). От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании и использование в научных целях их клинических и физиологических данных в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, пересмотр 2013), Всеобщей декларации по биоэтике и правам человека (ЮНЕСКО, 2005).

В статье рассматриваются результаты исследований, проведенных до лечебных мероприятий.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- COVID-19 в анамнезе и ПКС;
- положительный тест (мазок из носоглотки), подтверждающий инфекцию SARS-CoV-2 в анамнезе, выявленную с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой в режиме реального времени, независимо от ее тяжести;
- соответствие определению ПКС, принятого Всемирной организацией здравоохранения [2];
- наличие респираторных симптомов (одышка и снижение ТФН);
- возможность предоставить письменное добровольное информированное согласие, включая согласие на проведение необходимых процедур в рамках ис-

Таблица 1
Демографические данные и основная характеристика пациентов
Table 1
Demographic data and main characteristic

Показатель	n = 60	SaO ₂ ≥ 95 % (n = 38)	SaO ₂ < 95 % (n = 22)	p
SaO ₂ , %	96 (92–96)	96 (96–97)	90,3 (87–92)	–
PaO ₂ , мм рт. ст.	77,5 (68–88)	82 (78–90)	59,6 (51,5–71)	< 0,001
Лактат, ммоль / л	1,45 (1,1–2,25)	1,4 (1,1–2)	1,8 (1,4–2,6)	0,269
Средний возраст, годы	61,0 ± 12,3	61,0 ± 12	60,0 ± 13	0,718
Пол, n:				
• мужской	30	17	13	0,207
• женский	30	21	9	
ИМТ, кг / м ²	31,8 ± 6,7	32,6 ± 6,4	30,4 ± 7,1	0,227
Период с момента дебюта COVID-19, мес.	8,4 (5,4–13,5)	8,6 (5,6–13,5)	8,2 (4,2–13,5)	0,842
Курящие, n (%)	9 (15 %)	4 (10,5 %)	5 (22,7 %)	0,202
Артериальная гипертензия, n (%)	14 (23,3 %)	8 (21,1 %)	6 (27,3 %)	0,583
ФЖЕЛ, % доп.	86,5 (66–101)	89 (71–103)	78,5 (62,5–96,5)	0,124
ОФВ ₁ , % доп.	89 (70,8–105,3)	91 (77–105)	85 (62–102)	0,491
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, % доп.	83 (78,9–87,6)	83,2 (80,1–87,5)	80,1 (77,4–86,3)	0,215
DL _{CO} , % доп.	63 (46–79)	69 (55–87)	45 (34–54)	< 0,001
DL _{CO} / V _A , % доп.	78 (61–88)	85 (72–92)	59 (46–78)	< 0,001
С-реактивный белок, мг / л	2,6 (1,23–6)	2,4 (1,2–5,4)	3,4 (1,3–9,4)	0,397
D-димер, нг / мл	246 (202–332)	231 (224–397)	267 (190–320)	0,384

Примечание: SaO₂ (arterial blood oxygen saturation) – сатурация артериальной крови кислородом; PaO₂ (partial pressure of oxygen in arterial blood) – парциальное давление кислорода в артериальной крови; ИМТ – индекс массы тела; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; DL_{CO} (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide) – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; DL_{CO} / V_A (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide corrected for alveolar volume (carbon monoxide transfer coefficient)) – диффузионная способность легких по монооксиду углерода с поправкой на альвеолярный объем (коэффициент переноса монооксида углерода).

следования (6-минутный шаговый тест (6-МШТ), пункция лучевой артерии, ВКС и т. д.).

Критерии исключения из исследования:

- клинически значимая почечная, сердечная или печеночная недостаточность;
- патология респираторной системы (туберкулез, рак легкого, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальные заболевания легких и др.) в анамнезе;
- отсутствие способности выполнять процедуры, проводимые в рамках исследования (заболевания опорно-двигательного аппарата, стенокардия, которые могли нарушить выполнение 6-МШТ; факторы, способные вызывать повреждение капилляров и таким образом потенциально влиять на результаты ВКС (травматизация кожных покровов в области ногтевого ложа, маникюр, системный склероз, сахарный диабет, глаукома)).

Дизайн исследования. Общеклиническое обследование заключалось в опросе больного (жалобы, сбор анамнеза), получении физикальных данных (осмотр, аускультация). Одышка оценивалась по шкале Борга. Функция внешнего дыхания оценивалась с помощью анализа кривой «поток–объем» на компьютерном анализаторе *Flowscreen* (Erich Jaeger, Германия). Бодиплетизмография и определение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) проводились на аппарате *Master Screen Body* (Erich Jaeger, Германия). Газовый состав артериальной крови

исследовался экспресс-методом на автоматическом анализаторе *RapidLab.348* (Bayer, Германия).

6-МШТ проводился в соответствии со стандартным протоколом. Оценивались следующие показатели:

- артериальное давление;
- суррогатный показатель сатурации артериальной крови кислородом (SpO₂), измеренный методом пульсоксиметрии;
- частота сердечных сокращений (ЧСС);
- одышка по шкале Борга.

При проведении 6-МШТ пройденное расстояние подсчитывалось в абсолютном значении (в метрах), а также рассчитывалось в процентах, в зависимости от прогнозируемого должного значения, с помощью уравнения Энрайта–Шерилла, в соответствии с критериями, установленными Американским торакальным обществом [3].

ЧСС и SpO₂ непрерывно измерялись в состоянии покоя (исходный уровень) и при проведении 6-МШТ с помощью прибора *Spirodoc*[®] (MIR-Medical International Research-Srl, Рим, Италия). При непрерывном измерении этих параметров рассчитывались соотношения показателей десатурации и дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ (*Desaturation-Distance Ratio* – DDR), индексы O₂-GAP и сердечного усилия (CY) (*Cardiac effort*). DDR определялось как соотношение показателей площади десатурации (DA) и дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ, где DA – сумма разницы между 100%-ми

показателями и зарегистрированными значениями SpO_2 , отбираемыми каждые 2 с [4]. СУ — это термин, используемый для описания общего количества сердечных сокращений (соотношение показателей ЧСС и дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ, измеряемое в ударах на 1 м) [5].

Индекс O_2 -GAP рассчитывался с помощью уравнения, включающего показатели DA , SpO_2 в состоянии покоя, дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ (процент от прогнозируемого (возраст, пол, рост, масса тела)), время восстановления SpO_2 [6].

Методы исследования микроциркуляции

ВКС — это неинвазивный метод, используемый для исследования структурного и функционального состояния капиллярного русла кожи в области ногтевого валика. Этот метод основан на видеозаписи капилляров в сосочковом слое дермы с помощью автофокусного микроскопа (VIEWTY, 3R-MSBTVTY, AF Scope; Энити, Япония) с 250-кратным увеличением. Микроскоп оснащен 3,5-мегапиксельной цифровой камерой и подключен к портативному компьютеру (*Dell Latitude D600*; Dell; Остин, США).

Микрососудистые измерения проводились после ночного сна и 20-минутного отдыха в сидячем положении. Измерения осуществлялись в течение 1 ч, между 7 и 11 ч утра, в спокойной обстановке при комнатной температуре, поддерживаемой в диапа-

зоне 21,5–22,5 °С. Пациенты оставались в сидячем положении, рука располагалась на уровне сердца. Для улучшения визуализации капилляров на дорсальную поверхность ногтевой фаланги исследуемого пальца наносилось специальное иммерсионное масло.

При оценке функционального состояния капилляров ВКС выполнялась в области ногтевого ложа и тыльной поверхности ногтевой фаланги IV (безымянного) пальца левой кисти. На плечо накладывалась манжета тонометра для проведения пробы реактивной гиперемии и пробы с венозной окклюзией методом ВКС, разработанным *C. Cheng et al.* [7]. При таком подходе оцениваются микрососудистая и эндотелиальная функции, обычно применяемые при исследовании сердечно-сосудистых заболеваний [7–9].

Плотность капилляров (ПК) определялась как количество капилляров на 1 мм² кожи ногтевой складки. Камера ВКС перемещалась по центру ногтевой фаланги (на рис. 1 зона выделена прямоугольником), где визуализируются только переходные отделы капилляров. ПК рассчитывалась как среднее значение 3 измерений, полученных из 3 наиболее четко сфокусированных изображений, наименее искаженных движением. Изображения анализировались посторонними исследователями.

Для количественной оценки ПК цифровые снимки производились каждые 3–5 с на каждом из 3 этапов (см. рис. 1):

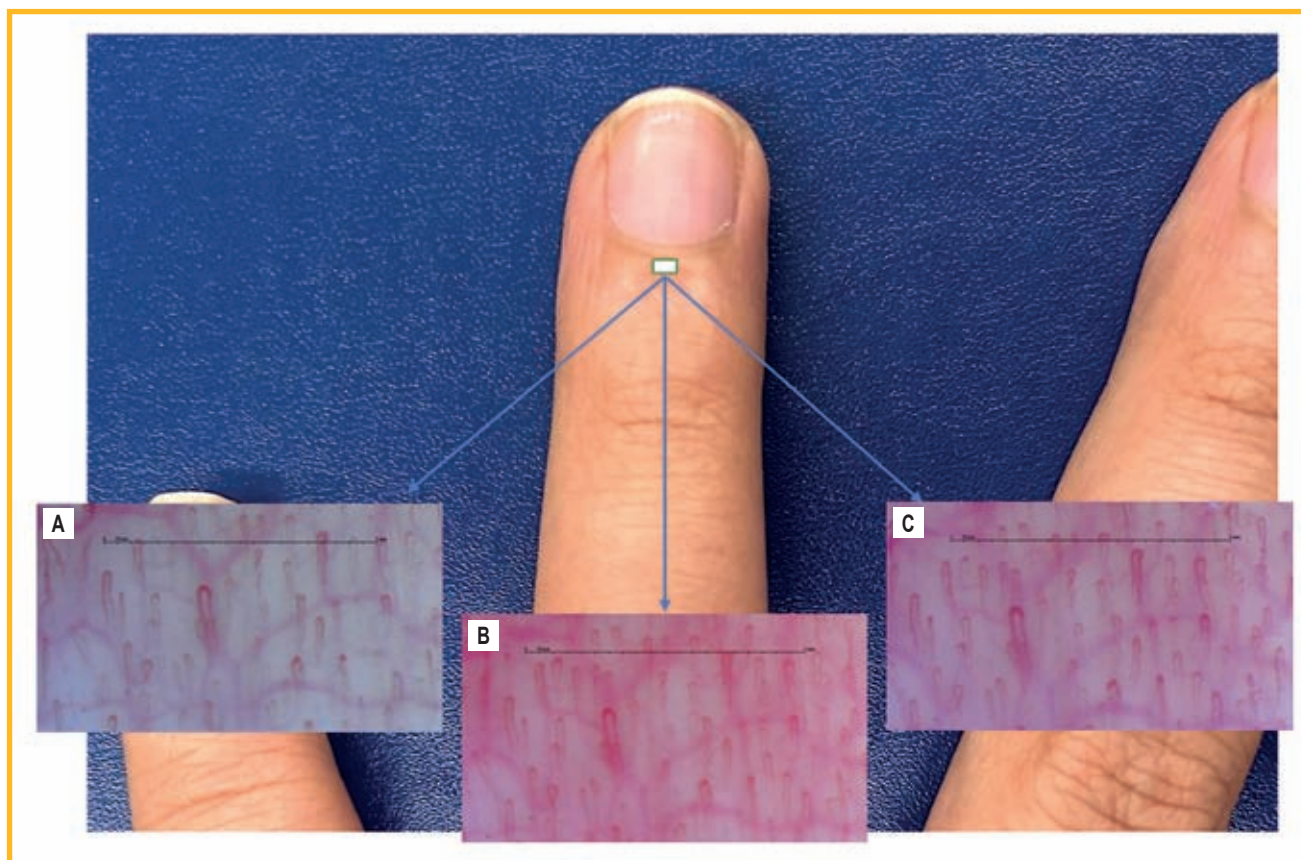


Рис. 1. Видеокapилляроскопические изображения: А — в состоянии покоя; В — во время постокклюзивной реактивной гиперемии; С — во время венозной окклюзии

Figure 1. Videocapillaroscopic images: A, at rest; B, during post-occlusive reactive hyperemia; C, during venous occlusion

- исходно в состоянии покоя ($ПК_{п}$);
- во время постокклюзионной реактивной гиперемии ($ПК_{рг}$);
- во время венозной окклюзии ($ПК_{во}$).

Исходно снимки производились в состоянии покоя в течение 3 мин с целью обнаружения капилляров, перфузированных в состоянии покоя ($ПК_{п}$) (см. рис. 1А).

Во время постокклюзионной реактивной гиперемии снимки производились для количественной оценки функционально перфузированных капилляров (исходный уровень плюс резервные капилляры) следующим образом: сначала окклюзионная манжета на левом предплечье была надута до 40 мм рт. ст. выше систолического давления в течение 5 мин. Затем в течение 1-й минуты после высвобождения артериальной окклюзии производились снимки, на которых визуализировались все функционально перфузированные капилляры ($ПК_{рг}$) (см. рис. 1В).

Во время венозной окклюзии снимки производились для количественной оценки максимальной ПК ($ПК_{во}$), которая включает как перфузированные (с активным движением эритроцитов), так и неперфузированные (заполненные застойными, неподвижными эритроцитами) капилляры, следующим образом: через 10 мин после процедуры постокклюзионной реактивной гиперемии манжета на руке надувалась до 50 мм рт. ст. в течение 2 мин, кровь пассивно нагнеталась во все имеющиеся открытые капилляры; в течение этого времени также производились снимки (см. рис. 1С).

Кроме того, рассчитывались такие показатели, как процент капиллярного восстановления (ПКВ) и процент перфузируемых капилляров (ППК). ПКВ показывает, какая доля капилляров от их максимального количества дополнительно включается в работу после проведения функциональной пробы с реактивной гиперемией (рассчитывается как соотношение увеличения показателя $ПК_{рг}$ ($ПК_{рг} - ПК_{п}$) и $ПК_{во}$ (наблюдается при пассивной венозной окклюзии)). ППК определяется как процент капилляров от максимально возможного количества, включающихся в работу после пробы реактивной гиперемии (рассчитывается путем деления показателей $ПК_{рг}$ и $ПК_{во}$) [8]. Количество функционирующих капилляров отражают как ПКВ, так и ППК. Более низкие значения для этих показателей указывают на функциональное разрежение капилляров.

Показатели ПКВ и ППК рассчитывались при помощи следующих формул:

$$ПКВ = (ПК_{рг} - ПК_{п}) / ПК_{во} \times 100 \%,$$

$$ППК = (ПК_{рг} / ПК_{во}) \times 100 \%,$$

где ПКВ — процент капиллярного восстановления; $ПК_{рг}$ — плотность капилляров во время постокклюзионной реактивной гиперемии; $ПК_{п}$ — плотность

капилляров исходно в состоянии покоя; $ПК_{во}$ — плотность капилляров во время венозной окклюзии; ППК — процент перфузируемых капилляров.

Для оценки морфологического состояния капилляров у каждого пациента исследовалась ногтевая складка II, III, IV и V пальцев. В области ногтевого ложа, где капилляры горизонтально ориентированы по отношению к поверхности кожи (рис. 2), оценивалось структурное строение капиллярного русла. Каждый ноготь был разделен на 4 сектора, для каждого сектора выбиралась фотография наивысшего качества (всего 32 изображения на каждого пациента) для использования в программе *Capillary.io* (система автоматического анализа изображений, при помощи которой можно распознавать капилляры на снимках, полученных с помощью любого микроскопа, автоматически измерять каждый капилляр и использовать эту информацию для создания отчета о морфологии капилляров) [10].

В ходе исследования учитывались следующие параметры ВКС:

- средняя ПК — это среднее количество наиболее дистальных капиллярных петель на 1 мм. Средняя ПК определялась путем анализа 4 последовательных полей, каждое из которых охватывало 1 линейный миллиметр, для каждого пальца. Показатели по всем 8 пальцам усреднялись, полученная сумма делилась на 8 (количество пальцев);
- редукция капилляров в области ногтевого ложа — это отклонение от нормы, которое выражается в уменьшении количества капилляров ниже уровня, установленного по данным литературы (нормальный диапазон — > 7 капилляров на 1 линейный миллиметр [11]);
- извилистые капилляры* — это капилляр закрученной формы [12];
- разветвленные капилляры* — это капилляры, образующие петли с ответвлениями, исходящими из мелких и множественных почек [12];
- расширенные капилляры* — это увеличение диаметра капилляра (однородного или неоднородного) более чем на 20 мкр [12];
- гигантские капилляры* — это петли равномерно увеличенного диаметра, превышающего 50 мкр [12].
- микрогеморрагии: это темные образования, вызванные отложением гемосидерина [12], в данном контексте оцениваются количественно путем подсчета общего числа этих темных образований.

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS версии 25.0. (SPSS Inc., США). Для проверки типа распределения данных использованы критерии Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. В случае установления ненормального распределения показателей результаты были представлены в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей. В случае обнаружения нормального распределения показателей результаты представлялись в количественной форме

* В данном случае извилистые, разветвленные, расширенные и гигантские капилляры оцениваются в процентах (соотношение количества таких капилляров и общего количества исследованных капилляров).

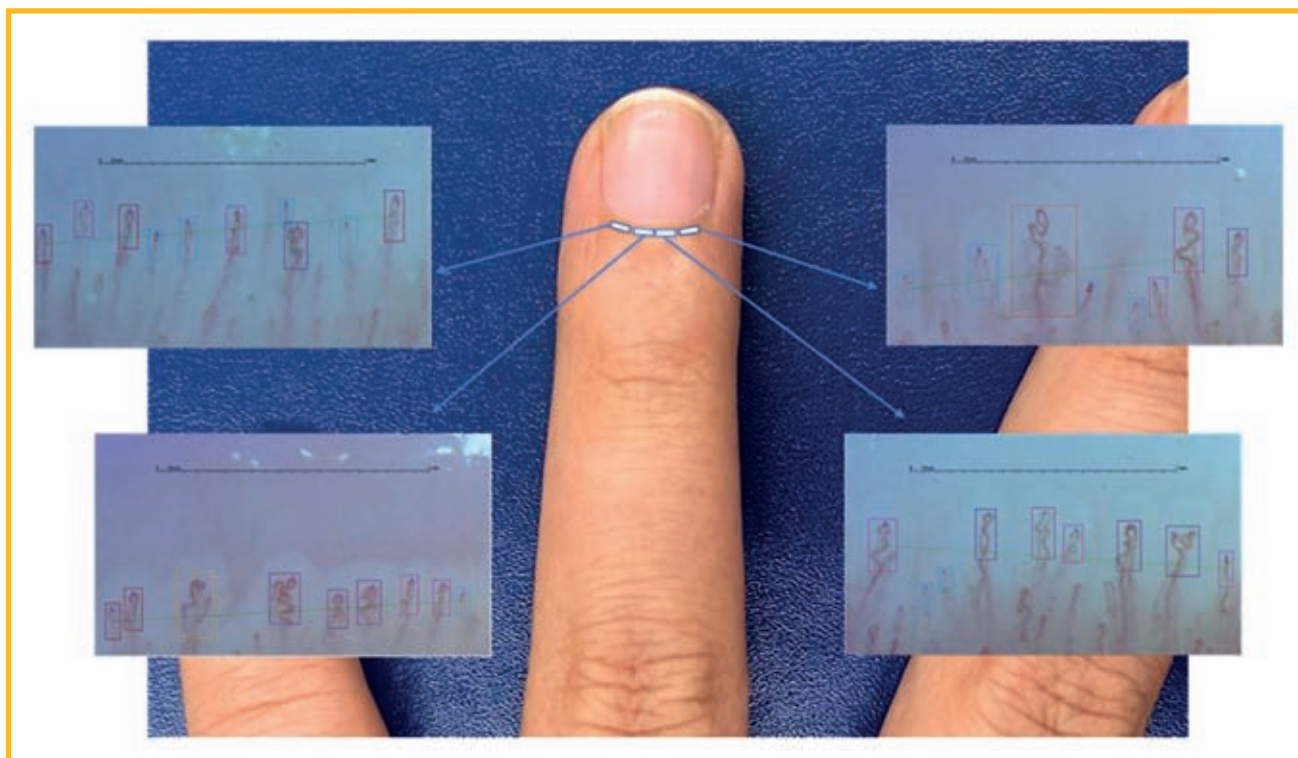


Рис. 2. Видеокапилляроскопическое изображение ногтевого ложа
Figure 2. Nailfold videocapillaroscopy images

как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, а SD – стандартное отклонение. Для оценки статистической значимости различий в количественных показателях между 2 группами с ненормальным распределением использовался критерий Манна–Уитни (U -тест), а в случае нормального распределения – критерий Стьюдента (t -тест). Корреляционная зависимость между показателями определена с использованием метода Спирмена. Статистическая значимость различий считалась достоверной при значении $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты были стратифицированы на 2 группы по уровню SpO_2 , который определялся с помощью анализа газового состава артериальной крови, проводимого пульмонологом в покое при дыхании атмосферным воздухом:

- 1-я – 22 (36,7 %) пациента с десатурацией (уровень $SaO_2 < 95 \%$);
- 2-я – 38 (63,3 %) пациентов без десатурации (уровень $SaO_2 \geq 95 \%$) (рис. 3).

Существенных различий по возрасту, полу, времени с начала заболевания COVID-19, артериальной гипертензии, статусу курения или функции внешнего дыхания ($p > 0,05$) между пациентами обеих групп не выявлено. Однако уровень DL_{CO} и коэффициент переноса монооксида углерода (DL_{CO} / V_a) были значительно ниже в группе пациентов с десатурацией (45 % (34–54)) по сравнению с таковыми у пациентов без десатурации (69 % (55–87)) ($p < 0,001$).

По результатам 6-МШТ показано, что пациенты с ПКС проходили $< 79,5 \%$ от прогнозируемой дистан-

ции, у них наблюдались снижение SpO_2 и тахикардия (табл. 2). У 23 (60 %) пациентов без десатурации, у которых не наблюдалось снижения $SaO_2 \geq 95 \%$ при анализе газов крови, продемонстрирована десатурация, индуцированная физической нагрузкой (ФН), которая определялась как $SpO_2 < 95 \%$ в покое при дыхании атмосферным воздухом и снижении показателя $> 4 \%$ при выполнении 6-МШТ [13]. По результатам 6-МШТ также выявлены статистически значимые различия между пациентами с десатурацией и лицами без таковой, особенно в отношении средней дистанции при выполнении 6-МШТ (420 (370–480) и 372 (310–420) м соответственно) и медианных различий базального, среднего, максимального и минимального показателей SpO_2 при выполнении 6-МШТ. Показано, что одышка, оцененная по шкале Борга до и после 6-МШТ, значительно выше у пациентов с десатурацией по сравнению с лицами без таковой (см. табл. 2).

Более высокие значения DDR и индекса O_2 -GAP отмечены у пациентов с десатурацией по сравнению с лицами без таковой, что связано с большей десатурацией и более короткой дистанцией, пройденной при выполнении 6-МШТ, наблюдаемой у этих лиц ($p < 0,05$). Кроме того, показатели SU были значительно выше у пациентов с десатурацией по сравнению с лицами без таковой ($p < 0,001$).

Параметры морфологического и структурно-функционального состояния капилляров продемонстрированы в табл. 3.

По результатам исследования капиллярного русла кожи пальцев кисти (см. табл. 3) показано статистически значимое снижение показателя ППК у пациентов с десатурацией (89,7 (86,5–92,1) %) по сравнению

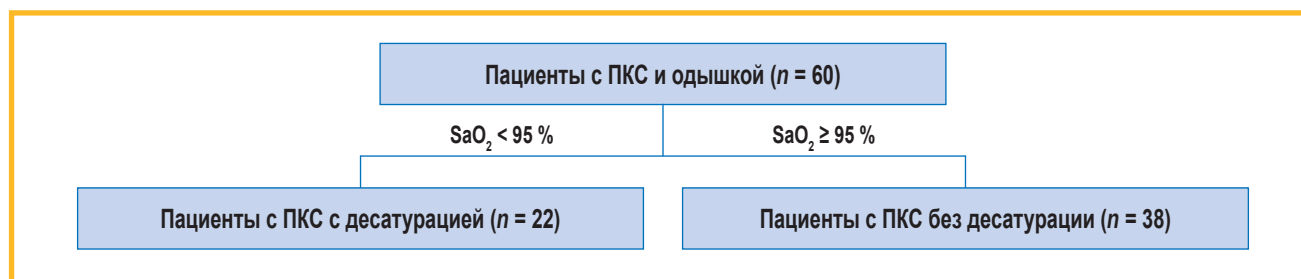


Рис. 3. Группы пациентов в зависимости от сатурации артериальной крови кислородом

Примечание: ПКС – постковидный синдром; SaO₂ (arterial blood oxygen saturation) – сатурация артериальной крови кислородом.

Figure 3. Patient groups according to arterial blood oxygen saturation

Таблица 2
Результаты 6-минутного шагового теста

Table 2
Results of the 6-minute walk test

Показатель	n = 60	SaO ₂ ≥ 95 % (n = 38)	SaO ₂ < 95 % (n = 22)	p
Пациенты с десатурацией, индуцированной ФН, n (%)	23 (38,3 %)	23 (60 %)	–	–
Дистанция 6-МШТ, м	403,5 (357–460)	420 (370–480)	372 (310–420)	0,009
Дистанция 6-МШТ, % _{доп.}	79,5 (70,5–93)	88 (76–96)	73 (64–79)	0,001
Уровень SpO ₂ при выполнении 6-МШТ, %:				
• до выполнения	94 (92,5–96)	95 (94–96)	93 (89–94)	< 0,001
• средний	91,2 (87,3–93,9)	91,7 (89,8–94,1)	87,9 (77,5–91,7)	0,001
• минимальный	85 (81–89)	87,5 (83–90)	82,7 (72–85)	0,001
• максимальный	96 (84,5–97)	96 (95–97)	94 (92–96)	0,001
ЧСС при выполнении 6-МШТ, в минуту				
• до выполнения	81,8 (73,7–90,6)	81 (71,3–88)	84,2 (79–101)	0,165
• в среднем	102,8 (92,1–111)	101 (92,2–108,1)	106,4 (92–114)	0,211
• минимальная	78 (67,5–87,5)	76 (65–84)	82 (73–93)	0,025
• максимальная	113,5 (101–127,5)	112 (104–125)	116 (101–131)	0,581
Одышка по шкале Борга, баллы:				
• до 6-МШТ	0 (0–1)	0 (0–1)	1 (0–2)	0,004
• после 6-МШТ	4 (3–5)	3 (2–5)	5 (3–8)	0,013
СУ, ударов на 1 м	1,5 (1,3–1,7)	1,4 (1,2–1,5)	1,67 (1,45–1,95)	< 0,001
DDR	3 (1,5–5,4)	2,2 (1,3–4,9)	5 (2–8,1)	0,014
Индекс O2-GAP, л / мин	0,1 (0–2,8)	0 (0–0,6)	2,9 (0,2–4,6)	0,001

Примечание: ФН – физическая нагрузка; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; SaO₂ (arterial blood oxygen saturation) – сатурация артериальной крови кислородом; СУ – сердечное усилие; DDR (desaturation-distance ratio) – соотношение показателей десатурации и дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ; O2-GAP (generate the algorithm determining an index predicting oxygen) – показатель, используемый для определения необходимости дополнительной подачи кислорода во время физической активности.

Таблица 3
Параметры структурно-функционального состояния капилляров

Table 3
Structural and functional parameters of capillaries

Показатель	n = 60	SaO ₂ ≥ 95 % (n = 38)	SaO ₂ < 95 % (n = 22)	p
ПК _{ис} , кап. / мм ²	90,2 (78,7–110)	92 (80,5–110)	89,8 (82,3–99,7)	0,382
ПК _{пр} , кап. / мм ²	102 (90,3–116,3)	102 (90,5–123)	95,3 (89,7–106,7)	0,211
ПК _{во} , кап. / мм ²	112 (99–130)	110 (97,8–129,6)	103,7 (100–120,3)	0,513
ППК, %	92,6 (89,9–95,2)	93 (90,1–95,3)	89,7 (86,5–92,1)	0,001
ПКВ, %	7,8 (4,3–14,1)	7,2 (5–11,2)	6,6 (4,8–8,2)	0,342

Примечание: SaO₂ (arterial blood oxygen saturation) – сатурация артериальной крови кислородом; ПК_{ис} – плотность капилляров исходно в состоянии покоя; ПК_{пр} – плотность капилляров во время постокклюзионной реактивной гиперемии; ПК_{во} – плотность капилляров во время венозной окклюзии; ППК – процент перфузируемых капилляров; ПКВ – процент капиллярного восстановления

с таковым у лиц без десатурации (93 (90,1–95,3) %) ($p = 0,001$). Однако статистически значимых различий других показателей структурно-функционального состояния капилляров между группами не выявлено.

Статистически значимое снижение ПК наблюдалось у пациентов с десатурацией по сравнению с таковым у лиц без десатурации ($p = 0,046$). При анализе морфологии капилляров в группе пациентов с десатурацией чаще определялись извилистые ($p = 0,004$) и разветвленные ($p = 0,017$) капилляры. Однако статистически значимых различий по расширенным капиллярам и микрогеморрагиям между двумя группами

не выявлено. Ни в группе пациентов с десатурацией, ни в группе без десатурации при ВКС-исследовании ногтевого ложа редукции капилляров и гигантских капилляров не выявлено (табл. 4).

Аномальная морфология капилляров и микрососудистая дисфункция: связь с легочной функцией и показателями 6-минутного шагового теста

Для изучения корреляции между легочной функцией, показателями 6-МШТ и состоянием капиллярного ложа проведен статистический анализ (табл. 5).

Таблица 4
Параметры морфологического состояния капилляров
Table 4
Morphological parameters of capillaries

Показатель	$n = 60$	$\text{SaO}_2 \geq 95\% (n = 38)$	$\text{SaO}_2 < 95\% (n = 22)$	p
Средняя ПК, кап. / мм ²	$8,6 \pm 0,9$	$8,8 \pm 0,9$	$8,3 \pm 1$	0,046
Редукция капилляров	0	0	0	–
Морфологическое состояние капилляров, %:				
• извилистые	22,2 (17,8–26,4)	20 (17–24)	26 (21,5–29,1)	0,004
• разветвленные	0,8 (0–2,2)	0,6 (0–1,4)	1,65 (0,7–3)	0,017
• расширенные	33,8 (27,2–42,2)	35,5 (30–43,7)	30 (25,6–34)	0,112
• гигантские	0	0	0	–
Микрогеморрагии, n	1 (0–3)	1 (0–3)	2 (0–2)	0,924

Примечание: SaO_2 (arterial blood oxygen saturation) – сатурация артериальной крови кислородом; ПК – плотность капилляров.

Таблица 5
Корреляционная взаимосвязь между морфологическими и функциональными показателями капилляров, параметрами легочной функции и результатами 6-минутного шагового теста

Table 5
Correlation between morphological and functional parameters of capillaries, pulmonary function parameters, and the 6-minute walk test results

Показатель	Досто- верность	SaO_2	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	DL _{CO}	DL _{CO} / V _A	Дистанция 6-МШТ	Дистанция 6-МШТ, % доп.	СУ	DDR	Индекс O2-GAP
ППК	r	0,361	0,052	–0,059	0,257	0,286	0,379	0,294	0,311	–0,388	–0,212	–0,236
	p	0,005	0,716	0,668	0,078	0,042	0,006	0,025	0,018	0,003	0,301	0,077
ПКВ	r	0,076	–0,020	–0,007	–0,079	0,155	–0,01	0,278	0,271	–0,247	–0,260	–0,175
	p	0,569	0,890	0,956	0,592	0,278	0,944	0,034	0,039	0,061	0,049	0,193
Средняя ПК	r	0,245	0,095	–0,007	0,219	0,226	0,340	0,068	0,21	–0,072	–0,06	0,053
	p	0,059	0,497	0,959	0,061	0,103	0,013	0,607	0,108	0,585	0,647	0,693
Извилистые капилляры	r	–0,312	0,074	0,115	–0,108	–0,294	–0,239	–0,185	–0,109	0,151	0,081	0,075
	p	0,015	0,593	0,388	0,455	0,032	0,084	0,156	0,408	0,251	0,540	0,575
Разветвление капилляров	r	–0,268	0,073	0,045	–0,150	–0,206	–0,283	–0,036	–0,203	0,211	0,089	–0,058
	p	0,039	0,598	0,736	0,299	0,139	0,040	0,786	0,121	0,105	0,500	0,661
Расширенные капилляры	r	0,164	0,252	0,237	0,202	0,077	0,067	0,112	–0,008	–0,148	–0,015	–0,090
	p	0,211	0,066	0,073	0,063	0,582	0,636	0,395	0,952	0,259	0,908	0,498
Микрогеморрагии	r	–0,023	–0,060	–0,009	0,079	–0,068	–0,019	–0,104	–0,046	0,134	–0,034	0,007
	p	0,863	0,667	0,948	0,584	0,627	0,891	0,429	0,729	0,309	0,797	0,959

Примечание: r – коэффициент корреляции; p – статистическая значимость; SaO_2 (arterial blood oxygen saturation) – сатурация артериальной крови кислородом; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; DL_{CO} (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide) – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; DL_{CO} / V_A (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide corrected for alveolar volume (carbon monoxide transfer coefficient)) – диффузионная способность легких по монооксиду углерода с поправкой на альвеолярный объем (коэффициент переноса монооксида углерода); 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; СУ – сердечное усилие; DDR (desaturation-distance ratio) – соотношение показателей десатурации и дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ; ППК – процент перфузируемых капилляров; ПКВ – процент капиллярного восстановления; ПК – плотность капилляров; O2-GAP (generate the algorithm determining an index predicting oxygen) – показатель, используемый для определения необходимости дополнительной подачи кислорода во время физической активности.

Показана прямая корреляция между ППК и DL_{CO} ($r = 0,286$; $p = 0,042$) и DL_{CO} / V_a ($r = 0,379$; $p = 0,006$), а также дистанцией, пройденной при выполнении 6-МШТ ($r = 0,294$; $p = 0,025$). Умеренная прямая корреляция наблюдалась между ППК и процентом прогнозируемой дистанции ($r = 0,311$; $p = 0,018$). Кроме того, обнаружена обратная зависимость между показателями ППК и СВ ($r = -0,327$; $p = 0,003$). При статистическом исследовании корреляции показана слабая прямая зависимость между ПКВ и дистанцией, пройденной при выполнении 6-МШТ ($r = 0,278$; $p = 0,034$), а также процентом прогнозируемого расстояния ($r = 0,271$; $p = 0,039$); выявлена также слабая обратная зависимость между ПКВ и DDR ($r = -0,260$; $p = 0,049$).

Более того, наблюдалась умеренная положительная корреляция между средней ПК и DL_{CO} / V_a ($r = 0,311$; $p = 0,013$). Напротив, наблюдалась обратная корреляция между извилистостью капилляров и DL_{CO} ($r = -0,294$; $p = 0,032$), а также аналогичная обратная корреляция между разветвленностью капилляров и DL_{CO} / V_a ($r = -0,283$; $p = 0,040$).

Обсуждение

Одышка наблюдалась у 33,3 % госпитализированных и 19,1 % негоспитализированных пациентов, перенесших COVID-19 [14]. В когорте пациентов с ПКС, испытывающих одышку, у значительного числа выявлена стойкая гипоксемия. Однако аномальные значения SaO_2 в покое не являются надежным предиктором сохранения одышки после выздоровления от COVID-19. В рамках исследования у 38,3 % пациентов с нормальными показателями газов артериальной крови в покое наблюдалась значительная десатурация, вызванная ФН, что может являться основным фактором, способствующим сохранению одышки (см. табл. 2). Тем не менее в популяции выявлены пациенты с нормальным уровнем SaO_2 и отсутствием десатурации, вызванной ФН во время 6-МШТ, но продолжающие испытывать одышку. Аналогичные находки описаны A. Daher et al. [15] и G. Y. Lam et al. [16]. Так, выделен фенотип пациентов с ПКС и персистирующим диспноэ, при этом отмечено также уменьшение дистанции при проведении 6-МШТ и понижение качества жизни, отсутствие соответствующих нарушений легочной функции или усиление неврологических, мускуло-скелетных симптомов, позволяющих объяснить диспноэ и снижение сердечно-легочной адаптации, что подчеркивает сложную этиологию стойкой одышки и непереносимости ФН у пациентов с ПКС и указывает на многогранность взаимодействия различных органов.

У пациентов с ПКС с более выраженной гипоксемией наблюдаются большее снижение показателей DL_{CO} и DL_{CO} / V_a и более высокая оценка одышки по шкале Борга. Стойкое снижение DL_{CO} является наиболее часто регистрируемым долгосрочным последствием влияния COVID-19 на легочную функцию, распространенность которого оценивается в 30–41 %. [17]. По результатам многочисленных

исследований показано, что сохраняющаяся низкая DL_{CO} после выздоровления обусловлена диффузными изменениями в сосудистых и паренхиматозных структурах в дополнение к низкому альвеолярному объему [18, 19]. По данным компьютерной томографии высокого разрешения и магнитно-резонансной томографии проведена комплексная оценка как морфологических характеристик, так и функциональных аспектов легочной сосудистой системы и выявлены микрососудистые аномалии и нарушения перфузии легких [18–22]. Сосудистая дисфункция не ограничивается только легочной системой, а наблюдается во всем организме. Эта характерная особенность указывает на то, что COVID-19 является не только легочным, но и системным сосудистым заболеванием [23]. Показано, что существует значительная корреляция между аномалиями периферической микрососудистой системы и функцией легких.

При проведении исследования использовались параметры функции капилляров, широко применяемые в исследованиях сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9]. Эти параметры, а именно ППК и ПКВ, являются признанными индикаторами эндотелиальной дисфункции [7, 8]. Выявлена взаимосвязь между ППК и DL_{CO} , а также DL_{CO} / V_a . Это означает, что дисфункция периферических капилляров служит индикатором дисфункции капилляров в легочной системе и может иметь прогностическое значение в отношении легочной дисфункции.

Изменения морфологии капилляров у перенесших COVID-19 пациентов описаны по результатам многих исследований с использованием ВКС ногтевого ложа. [24]. В соответствии с результатами предыдущих исследований, в данной работе представлены распространенные аномалии, включая наличие расширенных, извилистых, разветвленных капилляров [25]. Кроме того, характерные для системного склероза признаки, включая наличие гигантских капилляров и потерю капилляров, также отсутствовали. Проведена количественная оценка этих изменений и установлена их корреляция с легочной функцией. По результатам исследования выявлена обратная корреляция между извилистостью капилляров и DL_{CO} , разветвленностью капилляров и DL_{CO} / V_a , это свидетельствует о том, что у лиц с более выраженными морфологическими изменениями капилляров имеется тенденция к ухудшению легочной функции. Эти изменения морфологии капилляров свидетельствуют о процессе ангиогенеза [26]. Для COVID-19 характерной особенностью является интенсивное образование новых кровеносных сосудов за счет инвагинационного ангиогенеза, что приводит к значительным изменениям архитектурной конфигурации альвеолярного капиллярного сплетения [27]. Важно отметить, что ангиогенез обычно приводит к образованию «шунтов» для крови при микроциркуляции [28].

Помимо влияния на оксигенацию в легочном сосудистом русле, функциональность капилляров также оказывает влияние на оксигенацию тканей [23]. По данным C. Baratto et al. показано, что через 3 мес. после выписки из стационара причиной ограничения

физической активности у выживших после перенесенного COVID-19 пациентов является снижение экстракции кислорода тканями [29]. В ходе данного исследования рассматривалась взаимосвязь между функциональными, морфологическими характеристиками капилляров и уровнем физической активности пациентов, определяемой по результатам 6-МШТ. Кроме классических параметров, для оценки 6-МШТ использовались еще 3 различных показателя:

- DDR;
- индекс O2-GAP;
- СУ.

DDR служит более надежным физиологическим инструментом для оценки легочных заболеваний, характеризующихся поражением альвеоларно-капиллярной мембраны [4], при этом установлена сильная корреляция показателя DDR с увеличением субъективного ощущения одышки [30].

Индекс O2-GAP используется для определения необходимости дополнительной подачи кислорода во время физической активности [5]. У пациентов с десатурацией и более высокими значениями коэффициента «десатурация / дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ» и индекса O2-GAP подтвержден значительно более высокий уровень клинической тяжести.

При использовании значения СУ повышается надежность результатов 6-МШТ как показателя сердечно-сосудистой функции. Продемонстрирована корреляция между СУ и функцией правого желудочка в контексте легочной артериальной гипертензии [6]. Таким образом, значение СУ предсказывает большее число сердечных нарушений у пациентов с десатурацией.

Также выявлена корреляция между ППК, ПКВ, способностью к физической активности и СУ (см. табл. 5). По данным многочисленных исследований у пациентов с ПКС продемонстрировано наличие эндотелиальной дисфункции [31–33], которая может служить потенциальным механизмом, составляющим основу многообразия клинических проявлений, наблюдаемых при ПКС. Так, *N.Prasannan et al.* установлена корреляция между одышкой, усталостью и снижением физической активности с эндотелиальной дисфункцией в патогенезе ПКС [34]. По результатам настоящего исследования также предполагается наличие эндотелиальной дисфункции микроциркуляции в капиллярном русле основных органов и мышц, приводящей к снижению доставки кислорода во время ФН и впоследствии вызывающей утомление и одышку.

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что у пациентов, перенесших COVID-19, могут наблюдаться распространенные изменения в структурно-функциональных свойствах сосудов, что может играть определенную роль в развитии ПКС.

Заключение

Клиническая картина одышки у пациентов с ПКС весьма разнообразна, а составляющие ее основу ме-

ханизмы остаются в значительной степени неизвестными. Важную роль в общей клинической картине играет микрососудистое повреждение, однако при этом требуются дальнейшие исследования и разработка соответствующих стратегий лечения. Эффективными методами изучения и оценки ТФН и микрососудистого повреждения у пациентов с ПКС, испытывающих одышку, являются непрерывные пульсоксиметрия и измерение ЧСС при выполнении 6-МШТ, а также оценка структуры и функции капилляров с помощью ВКС.

Литература

1. Chen C., Hauptert S.R., Zimmermann L. et al. Global prevalence of post-Coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review. *J. Infect. Dis.* 2022; 226 (9): 1593–1607. DOI: 10.1093/infdis/jiac136.
2. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 [Accessed: July 01, 2023].
3. 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.
4. Pimenta S.P., Rocha R.B., Baldi B.G. et al. Desaturation – distance ratio: a new concept for a functional assessment of interstitial lung diseases. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010; 65 (9): 841–846. DOI: 10.1590/s1807-59322010000900005.
5. Ora J., Calzetta L., Pezzuto G. et al. A 6MWT index to predict O₂ flow correcting exercise induced SpO₂ desaturation in ILD. *Respir. Med.* 2013; 107 (12): 2014–2021. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.10.002.
6. Lachant D., Kennedy E., Derenze B. et al. Cardiac effort to compare clinic and remote 6-minute walk testing in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2022; 162 (6): 1340–1348. DOI: 10.1016/j.chest.2022.06.025.
7. Cheng C., Daskalakis C., Falkner B. Non-invasive assessment of microvascular and endothelial function. *J. Vis. Exp.* 2013; (71): e50008. DOI: 10.3791/50008.
8. Пахтусов Н.Н., Юсупова А.О., Привалова Е.В. и др. Эндотелиальная дисфункция и воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий. *Кардиология*. 2021; 61 (1): 52–58. DOI: 10.18087/cardio.2021.1.n1423.
9. Богатырева Ф.М., Каплунова В.Ю., Кожевникова М.В. и др. Оценка структурного и функционального состояния сосудов у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Кардиология*. 2021; 61 (12): 16–21. DOI: 10.18087/cardio.2021.12.n1718.
10. Tello B.G., Ramos E., Simeón-Aznar C.P. et al. Pos0256 automated capillary detection and image analysis software in capillaroscopy: capillary.io. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (Suppl. 1): 350–351. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.4022.
11. Smith V., Herrick A.L., Ingegnoli F. et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (3): 102458. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102458.
12. Bernardino V., Rodrigues A., Lladó A. et al. The impact of nailfold capillaroscopy in the approach of microcirculation. *Vascular Biology*. 2019. DOI: 10.5772/intechopen.90525.
13. Carlucci A., Paneroni M., Carotenuto M. et al. Prevalence of exercise-induced oxygen desaturation after recovery from SARS-CoV-2 pneumonia and use of lung ultrasound to predict need for pulmonary rehabilitation. *Pulmonology*. 2021; S2531-0437(21)00117-3. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2021.05.008.
14. Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V. et al. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Intern. Med.* 2021; 92: 55–70. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.06.009.

15. Daher A., Balfanz P., Cornelissen C. et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir. Med.* 2020; 174: 106197. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106197.
16. Lam G.Y., Befus A.D., Damant R.W. et al. Exertional intolerance and dyspnea with preserved lung function: an emerging long COVID phenotype? *Respir. Res.* 2021; 22 (1): 222. DOI: 10.1186/s12931-021-01814-9.
17. Lee J.H., Yim J.J., Park J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6–12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 233. DOI: 10.1186/s12931-022-02163-x.
18. Wen H., Huapaya J.A., Kanth S.M. et al. Quantitative CT metrics associated with variability in the diffusion capacity of the lung of post-COVID-19 patients with minimal residual lung lesions. *J. Imaging.* 2023; 9 (8): 150. DOI: 10.3390/jimaging9080150.
19. Price L.C., Garfield B., Bloom C. et al. Persistent isolated impairment of gas transfer following COVID-19 pneumonia relates to perfusion defects on dual-energy computed tomography. *ERJ Open Res.* 2022; 8 (4): 00224. DOI: 10.1183/23120541.00224-2022.
20. Grist J.T., Chen M., Collier G.J. et al. Hyperpolarized ^{129}Xe MRI abnormalities in Dyspneic patients 3 months after COVID-19 pneumonia: preliminary results. *Radiology.* 2021; 301 (1): E353–360. DOI: 10.1148/radiol.2021210033.
21. Yu J.Z., Granberg T., Shams R. et al. Lung perfusion disturbances in nonhospitalized post-COVID with dyspnea – a magnetic resonance imaging feasibility study. *J. Intern. Med.* 2022; 292 (6): 941–956. DOI: 10.1111/joim.13558.
22. Zhou I.Y., Mascia M., Alba G.A. et al. Dynamic contrast-enhanced MRI demonstrates pulmonary microvascular abnormalities months after SARS-CoV-2 infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 207 (12): 1636–1639. DOI: 10.1164/rccm.202210-1884LE.
23. Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol. Rep.* 2021; 9 (3): e14726. DOI: 10.14814/phy2.14726.
24. Mondini L., Confalonieri P., Pozzan R. et al. Microvascular alteration in COVID-19 documented by nailfold capillaroscopy. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13 (11): 1905. DOI: 10.3390/diagnostics13111905.
25. Natalello G., De Luca G., Gigante L. et al. Nailfold capillaroscopy findings in patients with coronavirus disease 2019: Broadening the spectrum of COVID-19 microvascular involvement. *Microvasc. Res.* 2021; 133: 104071. DOI: 10.1016/j.mvr.2020.104071.
26. Hansen-Smith F.M. Capillary network patterning during angiogenesis. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2000; 27 (10): 830–835. DOI: 10.1046/j.1440-1681.2000.03341.x.
27. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnle 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.
28. Pries A.R., Höpfner M., le Noble F. et al. The shunt problem: control of functional shunting in normal and tumour vasculature. *Nat. Rev. Cancer.* 2010; 10 (8): 587–593. DOI: 10.1038/nrc2895.
29. Baratto C., Caravita S., Faini A. et al. Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: a combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study. *J. Appl. Physiol. (1985).* 2021; 130 (5): 1470–1478. DOI: 10.1152/japplphysiol.00710.2020.
30. Ijiri N., Kanazawa H., Yoshikawa T., Hirata K. Application of a new parameter in the 6-minute walk test for manifold analysis of exercise capacity in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 1235–1240. DOI: 10.2147/copd.s71383.
31. Ambrosino P., Calcaterra I., Molino A. et al. Persistent endothelial dysfunction in post-acute COVID-19 syndrome: a case-control study. *Biomedicines.* 2021; 9 (8): 957. DOI: 10.3390/biomedicines9080957.
32. Willems L., Nagy M., ten Cate H. et al. Sustained inflammation, coagulation activation and elevated endothelin-1 levels without macrovascular dysfunction at 3 months after COVID-19. *Thromb. Res.* 2022; 209: 106–114. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.11.027.
33. von Meijenföldt F.A., Havervall S., Adelmeijer J. et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome: comment from von Meijenföldt et al. *J. Thromb. Haemost.* 2022; 20 (1): 267–269. DOI: 10.1111/jth.15580.
34. Prasannan N., Heightman M., Hillman T. et al. Impaired exercise capacity in post-COVID-19 syndrome: the role of VWF-ADAMTS13 axis. *Blood Adv.* 2022; 6 (13): 4041–4048. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006944.

Поступила: 04.07.23
Принята к печати: 30.10.23

References

1. Chen C., Haupt S.R., Zimmermann L. et al. Global prevalence of post-Coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review. *J. Infect. Dis.* 2022; 226 (9): 1593–1607. DOI: 10.1093/infdis/jiac136.
2. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 [Accessed: July 01, 2023].
3. 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/ajrcrm.166.1.at1102.
4. Pimenta S.P., Rocha R.B., Baldi B.G. et al. Desaturation – distance ratio: a new concept for a functional assessment of interstitial lung diseases. *Clinics (Sao Paulo).* 2010; 65 (9): 841–846. DOI: 10.1590/s1807-59322010000900005.
5. Ora J., Calzetta L., Pezzuto G. et al. A 6MWT index to predict O_2 flow correcting exercise induced SpO_2 desaturation in ILD. *Respir. Med.* 2013; 107 (12): 2014–2021. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.10.002.
6. Lachant D., Kennedy E., Derenze B. et al. Cardiac effort to compare clinic and remote 6-minute walk testing in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2022; 162 (6): 1340–1348. DOI: 10.1016/j.chest.2022.06.025.
7. Cheng C., Daskalakis C., Falkner B. Non-invasive assessment of microvascular and endothelial function. *J. Vis. Exp.* 2013; (71): e50008. DOI: 10.3791/50008.
8. Pahtusov N.N., Jusupova A.O., Privalova E.V. et al. [Endothelial dysfunction and inflammation in patients with non-obstructive coronary arteries]. *Kardiologiya.* 2021; 61 (1): 52–58. DOI: 10.18087/kardio.2021.1.n1423 (in Russian).
9. Bogatyreva F.M., Kaplunova V.Yu., Kozhevnikova M.V. et al. [Assessment of the structural and functional state of blood vessels in patients with hypertrophic cardiomyopathy]. *Kardiologiya.* 2021; 61 (12): 16–21. DOI: 10.18087/kardio.2021.12.n1718 (in Russian).
10. Tello B.G., Ramos E., Simeón-Aznar C.P. et al. Pos0256 automated capillary detection and image analysis software in capillaroscopy: capillary.io. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (Suppl. 1): 350–351. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.4022.
11. Smith V., Herrick A.L., Ingegnoli F. et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (3): 102458. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102458.
12. Bernardino V., Rodrigues A., Lladó A. et al. The impact of nailfold capillaroscopy in the approach of microcirculation. *Vascular Biology.* 2019. DOI: 10.5772/intechopen.90525.
13. Carlucci A., Paneroni M., Carotenuto M. et al. Prevalence of exercise-induced oxygen desaturation after recovery from SARS-CoV-2 pneumonia and use of lung ultrasound to predict need for pulmonary rehabilitation. *Pulmonology.* 2021; S2531-0437(21)00117-3. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2021.05.008.
14. Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V. et al. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Intern. Med.* 2021; 92: 55–70. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.06.009.
15. Daher A., Balfanz P., Cornelissen C. et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir. Med.* 2020; 174: 106197. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106197.
16. Lam G.Y., Befus A.D., Damant R.W. et al. Exertional intolerance and dyspnea with preserved lung function: an emerging long COVID phenotype? *Respir. Res.* 2021; 22 (1): 222. DOI: 10.1186/s12931-021-01814-9.
17. Lee J.H., Yim J.J., Park J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6–12 months after recovery from

- COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 233. DOI: 10.1186/s12931-022-02163-x.
18. Wen H., Huapaya J.A., Kanth S.M. et al. Quantitative CT metrics associated with variability in the diffusion capacity of the lung of post-COVID-19 patients with minimal residual lung lesions. *J. Imaging.* 2023; 9 (8): 150. DOI: 10.3390/jimaging9080150.
 19. Price L.C., Garfield B., Bloom C. et al. Persistent isolated impairment of gas transfer following COVID-19 pneumonitis relates to perfusion defects on dual-energy computed tomography. *ERJ Open Res.* 2022; 8 (4): 00224. DOI: 10.1183/23120541.00224-2022.
 20. Grist J.T., Chen M., Collier G.J. et al. Hyperpolarized ^{129}Xe MRI abnormalities in Dyspneic patients 3 months after COVID-19 pneumonia: preliminary results. *Radiology.* 2021; 301 (1): E353–360. DOI: 10.1148/radiol.2021210033.
 21. Yu J.Z., Granberg T., Shams R. et al. Lung perfusion disturbances in nonhospitalized post-COVID with dyspnea – a magnetic resonance imaging feasibility study. *J. Intern. Med.* 2022; 292 (6): 941–956. DOI: 10.1111/joim.13558.
 22. Zhou I.Y., Mascia M., Alba G.A. et al. Dynamic contrast-enhanced MRI demonstrates pulmonary microvascular abnormalities months after SARS-CoV-2 infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 207 (12): 1636–1639. DOI: 10.1164/rccm.202210-1884LE.
 23. Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol. Rep.* 2021; 9 (3): e14726. DOI: 10.14814/phy2.14726.
 24. Mondini L., Confalonieri P., Pozzan R. et al. Microvascular alteration in COVID-19 documented by nailfold capillaroscopy. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13 (11): 1905. DOI: 10.3390/diagnostics13111905.
 25. Natalello G., De Luca G., Gigante L. et al. Nailfold capillaroscopy findings in patients with coronavirus disease 2019: Broadening the spectrum of COVID-19 microvascular involvement. *Microvasc. Res.* 2021; 133: 104071. DOI: 10.1016/j.mvr.2020.104071.
 26. Hansen-Smith F.M. Capillary network patterning during angiogenesis. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2000; 27 (10): 830–835. DOI: 10.1046/j.1440-1681.2000.03341.x.
 27. 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.
 28. Pries A.R., Höpfner M., le Noble F. et al. The shunt problem: control of functional shunting in normal and tumour vasculature. *Nat. Rev. Cancer.* 2010; 10 (8): 587–593. DOI: 10.1038/nrc2895.
 29. Baratto C., Caravita S., Faini A. et al. Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: a combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study. *J. Appl. Physiol. (1985).* 2021; 130 (5): 1470–1478. DOI: 10.1152/jappphysiol.00710.2020.
 30. Ijiri N., Kanazawa H., Yoshikawa T., Hirata K. Application of a new parameter in the 6-minute walk test for manifold analysis of exercise capacity in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 1235–1240. DOI: 10.2147/copd.s71383.
 31. Ambrosino P., Calcaterra I., Molino A. et al. Persistent endothelial dysfunction in post-acute COVID-19 syndrome: a case-control study. *Biomedicine.* 2021; 9 (8): 957. DOI: 10.3390/biomedicine9080957.
 32. Willems L., Nagy M., ten Cate H. et al. Sustained inflammation, coagulation activation and elevated endothelin-1 levels without macrovascular dysfunction at 3 months after COVID-19. *Thromb. Res.* 2022; 209: 106–114. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.11.027.
 33. von Meijenföldt F.A., Havervall S., Adelmeijer J. et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome: comment from von Meijenföldt et al. *J. Thromb. Haemost.* 2022; 20 (1): 267–269. DOI: 10.1111/jth.15580.
 34. Prasanna N., Heightman M., Hillman T. et al. Impaired exercise capacity in post-COVID-19 syndrome: the role of VWF-ADAMTS13 axis. *Blood Adv.* 2022; 6 (13): 4041–4048. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006944.

Received: July 04, 2023

Accepted for publication: October 30, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Нгуен Хоанг Кыонг — аспирант кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (967) 203-42-77; e-mail: drcuong@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3353-0537>)

Hoang Cuong Nguyen, Postgraduate student, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (967) 203-42-77; e-mail: drcuong@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3353-0537>)

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии

педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

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

Участие авторов

Нгуен Х.К. — идея написания статьи, сбор и обработка материала, написание текста

Чучалин А.Г. — написание и редактирование текста

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

Authors Contribution

Nguyen H.C. — idea of the article, collecting and processing the material, writing the text

Chuchalin A.G. — writing and editing the text

Both 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.

Макроструктура легких в отдаленный период после COVID-19-ассоциированной пневмонии по данным мультиспиральной компьютерной томографии

П.М.Котляров¹ ✉, Д.Г.Солдатов², И.Д.Лагкуева¹, З.С.Цаллагова¹, В.А.Солодкий¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, 86

² 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

Целью исследования явилось изучение семиотики остаточных изменений в легких по данным мониторинга с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в период до 2 лет после перенесенной пневмонии, ассоциированной с COVID-19 (*COroNaVIrus Disease 2019*). **Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ данных МСКТ органов грудной клетки (ОГК) пациентов ($n = 146$) с подтвержденным в 2020–2021 гг. диагнозом COVID-19-ассоциированной пневмонии и последующих данных МСКТ-мониторинга этих же пациентов вплоть до 2023 г. МСКТ выполнялась на 64-срезовом компьютерном томографе с возможностью постпроцессинговой обработки данных на рабочей станции. **Результаты.** На основании анализа основных МСКТ-симптомов пневмонии выделены 4 группы пациентов с вирусной пневмонией (ВП) различных степени тяжести течения и распространенности изменений в легких. Наиболее благоприятные результаты в плане восстановления макроструктуры легочной ткани в постковидном периоде отмечены у пациентов 1-й группы, у которых практически в 90 % случаев к 2-му году наблюдения отмечено полное разрешение последствий ВП. Полное восстановление макроструктуры к концу 1-го года наблюдения установлено у 27 (52,94 %) пациентов 2-й группы (преимущественно пожилых), ко 2-му году их число незначительно увеличилось — до 33 (64,7 %). Отмечены изменения в виде фиброзных тяжей, ретикулярных изменений, реакции плевры, остаточных явлений («матовое стекло»). Аналогичная, но более тяжелая тенденция наблюдалась у 40 (86,95 %) пациентов 3-й группы, у которых выявлены не только остаточные изменения, аналогичные таковым у лиц 2-й группы (среднего, пожилого и старческого возраста), но и утолщение стенок бронхов и бронхоэктазы. При атипичных проявлениях COVID-19-ассоциированной пневмонии в виде «crazy paving» («булыжной мостовой») только у 2 (22,22 %) из 9 пациентов среднего и пожилого возраста наблюдались ретикулярные изменения, фиброзные тяжи, локальные уплотнения плевры, а также лимфаденопатия, которая сохранялась до 2 лет наблюдения. **Заключение.** По данным МСКТ-мониторинга легких у больных COVID-19-ассоциированной пневмонией через 2 года после выздоровления показано, что распространенность и степень тяжести постковидных изменений легких зависят от тяжести заболевания (степени и характера поражения легочной паренхимы), а также возраста пациента.

Ключевые слова: мультиспиральная компьютерная томография, COVID-19-ассоциированная пневмония, постковидные изменения.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Участниками исследования подписано добровольное информированное согласие.

© Котляров П.М. и соавт., 2023

Для цитирования: Котляров П.М., Солдатов Д.Г., Лагкуева И.Д., Цаллагова З.С., Солодкий В.А. Макроструктура легких в отдаленный период после COVID-19-ассоциированной пневмонии по данным мультиспиральной компьютерной томографии. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 772–780. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-772-780

The macrostructure of lungs on multislice computed tomography scans in the long-term period after COVID-19 pneumonia

Petr M. Kotlyarov¹ ✉, Dmitry G. Soldatov², Irina D. Lagkueva¹, Zemfira S. Tsallagova¹, Vladimir A. Solodkiy¹

¹ Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Russian Scientific Center of Roentgenoradiology): ul. Profsoyuznaya 86, Moscow, 117997, Russia

² 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

The purpose of the study using MSCT monitoring data was to investigate the semiotics of residual changes in the lungs in the long-term period (up to 2 years) after pneumonia associated with COVID-19 (*COroNaVIrus Disease 2019*). **Methods.** A comparative analysis of MSCT data of the chest organs was carried out in 146 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19-associated pneumonia in 2020 – 2021 and subsequent MSCT monitoring data until 2023. MSCT was performed using a 64-slice computed tomography scanner with data post-processed on the workstation. **Results.** Based on the analysis, 4 groups of patients were identified that differed in the severity of viral pneumonia and the prevalence of lung lesions. The first group of patients had the most beneficial course. In 90% of cases, there was a complete resolution of the consequences of viral pneumonia in terms macroscopic changes in lung tissue by the second year of observation. In the second group, which consisted primarily of older people,

27 (52.94%) patients in year 1 and in 33 (64.7%) patients in year 2 showed a recovery of macrostructure. This group demonstrated fibrous cords, reticular changes, reactions of pleura, and residual lesions ("ground glass"). A similar trend, but in a more severe form, was observed in group 3 patients. 40 patients (86.95%) had residual changes similar to those in group 2 (middle, elderly age and older people) with the addition of bronchial wall thickening and bronchiectasis. Only in 2 (22.22%) of 9 patients with atypical manifestations of COVID-19 pneumonia in the form of "crazy paving" changes in the form of reticular seals, fibrous cords, localized thickening of the pleura and lymphadenopathy persisted up to 2 years of observation. **Conclusion.** MSCT monitoring of the lungs of patients suffering from COVID-19-associated pneumonia up to 2 years after recovery showed that the prevalence and severity of post-COVID changes in the lungs depends on the severity of the disease (degree and nature of damage to the pulmonary parenchyma) and the patient's age.

Key words: multislice computed tomography, COVID-19-associated pneumonia, post-COVID changes.

Conflict of interest. No conflict of interest is declared by the authors.

Funding. The study was conducted without sponsors.

Ethical expertise. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Study participants signed voluntary informed consent.

© Kotlyarov P.M. et al., 2023

For citation: Kotlyarov P.M., Soldatov D.G., Lagkueva I.D., Tsallagova Z.S., Solodkiy V.A. The macrostructure of lungs on multislice computed tomography scans in the long-term period after COVID-19 pneumonia. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 772–780 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-772-780

При диагностике пневмонии, вызываемой SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*), продемонстрирована высокая эффективность мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК). При анализе данных МСКТ при COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*) выявляются 1- и 2-сторонние зоны «матового стекла» диффузно-очагового характера, инфильтративные изменения вплоть до развития организуемой пневмонии, усиление легочного рисунка разной степени [1–5]. При выписке из лечебных учреждений остаточные изменения в легочной ткани по данным МСКТ, как правило, регистрировались более чем у 90 % пациентов. По данным литературы в основном освещаются результаты компьютерно-томографического (КТ) мониторинга легких у пациентов, переболевших ≤ 1 года назад [6–9]. При анализе клиничко-лабораторных исследований у перенесших вирусную пневмонию (ВП) пациентов нередко после ее разрешения отмечаются проявления постковидного синдрома в виде различных остаточных изменений макроструктуры легких и клиничко-функциональных нарушений [10, 11].

Целью исследования явилось изучение семиотики остаточных изменений в легких по данным МСКТ-мониторинга в отдаленный (≥ 2 лет) период после перенесенной COVID-19-ассоциированной пневмонии.

Материалы и методы

В одноцентровое нерандомизированное проспективное исследование включены пациенты ($n = 146$) с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19-ассоциированная пневмония, перенесенная в 2020–

2021 гг. Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в табл. 1.

В исследовании принимали участие переболевшие ВП лица молодого и среднего ($n = 101$ (69,17 %)) и пожилого и старческого возраста ($n = 45$ (30,82 %)); женщин было несколько больше, чем мужчин. Некоторые пациенты предъявляли жалобы на одышку и снижение толерантности к физической нагрузке. МСКТ-данные сравнивались с результатами исследования легких на момент острой фазы заболевания и контрольных исследований после выздоровления. МСКТ выполнялась на 64-срезовом компьютерном томографе по ранее описанной методике [12, 13] с возможностью постпроцессинговой обработки данных на рабочей станции в режимах минимальной (MinIP) и максимальной (MIP) интенсивности изображения и определения доли (%) пораженной легочной ткани. Оценка макроструктуры легких в острый и постковидный период развития болезни осуществлялась независимо 3 врачами-рентгенологами.

Полученные данные обрабатывались статистическими методами при помощи программ *Statistica*, *Biostat*. Для определения достоверности различий независимых выборок использовался двухвыборочный t -тест Стьюдента. При всех видах статистического анализа различия считались достоверными на уровне значимости $p < 0,05$.

Анализ полученных данных

На основании сравнительного анализа данных МСКТ, выполненной в острой фазе течения COVID-19-ассоциированной пневмонии, и последующего КТ-мони-

Таблица 1
Распределение пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, по полу и возрасту; n (%)

Table 1
Distribution of patients who had COVID-19-associated pneumonia by gender and age; n (%)

Пол	Возраст, годы						Всего
	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	≥ 70	
Женский	4 (5,12)	18 (23,07)	16 (20,51)	14 (17,94)	16 (20,51)	10 (12,82)	78 (53,42)
Мужской	7 (10,29)	15 (22,05)	18 (26,47)	9 (13,23)	10 (14,7)	9 (13,23)	68 (46,57)
Итого	11 (7,53)	33 (22,6)	34 (23,28)	23 (15,75)	26 (17,8)	19 (13,01)	146 (100,0)

торинга в постковидный период выделены 4 группы пациентов:

- 1-я ($n = 40$ (27,39 %)) – лица с преимущественным поражением I–III сегментов легкого и основным проявлением пневмонии по типу «матового стекла»;
- 2-я ($n = 51$ (34,93 %)) – пациенты с наличием признаков «матового стекла», ретикулярных изменений, поражением легких ≤ 50 %;
- 3-я ($n = 46$ (31,5 %)) – наиболее тяжелые в клиническом плане пациенты с поражением > 50 % легочной ткани, проявлением COVID-19-ассоциированной пневмонии в виде организующейся пневмонии, ретикулярных изменений, «матового стекла», бронхоэктазов;
- 4-я ($n = 9$ (6,16 %)) – пациенты с атипичными проявлениями COVID-19-ассоциированной пневмонии с преимущественной КТ-семиотикой в виде «crazy paving» («булыжная мостовая»).

Динамика разрешения, наличие и виды постковидных изменений легких по данным МСКТ в различные сроки после клинического выздоровления пациентов представлены в табл. 2.

Наиболее благоприятное восстановление макро-структуры легочной ткани в постковидном периоде отмечено у пациентов 1-й группы, для которых также было характерно относительно нетяжелое течения заболевания. К 3–6-му месяцу наблюдения у > 50 % пациентов изменения в легких отсутствовали, у остальных наблюдались остаточные явления альвеолита в виде отдельных, преимущественно субплеврально расположенных очагов «матового стекла», низкой, по сравнению с периодом острого течения болезни, интенсивности. Положительная динамика по данным МСКТ наблюдалась у пациентов в период наблюдения 1–2 года. К концу 2-го года наблюдения практически у 90 % пациентов 1-й группы наступало полное разрешение последствий ВП: макроструктура легких

Таблица 2
Динамика разрешения, наличие и виды постковидных изменений легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии в различные сроки после клинического выздоровления пациентов; n (%)

Table 2
Resolution, presence and types of post-COVID changes in the lungs on multislice computed tomography scans at various times after clinical recovery; n (%)

Группа	КТ-проявления COVID-19-ассоциированной пневмонии	КТ-семиотика заболевания	Постковидная семиотика остаточных изменений в легких	Период наблюдения					Всего пациентов
				6 мес.	1 год	p	2 года	p	
1-я	Поражение I–III сегментов	Преимущественно «матовое стекло»	Отсутствует	22 (55,00)	33 (82,5)	< 0,05	37 (92,5)	≥ 0,05	40 (27,39)
			Очаги «матового стекла»	18 (45,00)	7 (17,5)		3 (7,5)		
2-я	Поражение легких ≤ 50 %	«Матовое стекло», ретикулярные изменения, единичные консолидаты	Отсутствуют	12 (23,52)	27 (52,94)	< 0,05	33 (64,7)	≥ 0,05	51 (34,93)
			Очаги «матового стекла», ретикулярные изменения	18 (35,29)	7 (13,72)	≥ 0,05	3 (5,88)	≥ 0,05	
			Фиброзные тяжи, ретикулярные изменения	13 (25,49)	10 (19,6)	≥ 0,05	8 (15,68)	≥ 0,05	
			Фиброзные тяжи, ретикулярные изменения, уплотнение плевры, лимфаденопатия	8 (15,68)	7 (13,72)	≥ 0,05	7 (13,72)	≥ 0,05	
3-я	Поражение легких > 50 %	«Матовое стекло», ретикулярные изменения, организующаяся пневмония	Отсутствуют	6 (13,04)	19 (41,3)	< 0,05	26 (56,52)	≥ 0,05	46 (31,5)
			Очаги «матового стекла», ретикулярные изменения	21 (45,65)	12 (26,08)	< 0,05	6 (13,04)	≥ 0,05	
			Фиброзные тяжи, ретикулярные изменения	13 (28,26)	9 (19,56)	≥ 0,05	8 (17,39)	≥ 0,05	
			Фиброзные тяжи, ретикулярные изменения, уплотнение плевры, лимфаденопатия, бронхоэктазы	6 (13,04)	6 (13,04)		6 (13,04)	≥ 0,05	
4-я	Атипичные проявления	“Crazy paving” («булыжная мостовая»)	Отсутствуют	0	2 (22,22)	≥ 0,05	2 (22,22)	≥ 0,05	9 (6,16)
			Фиброзные тяжи, ретикулярные изменения	7 (77,77)	5 (55,55)		5 (55,55)		
			Фиброзные тяжи, ретикулярные изменения, уплотнение плевры, лимфаденопатия	2 (22,22)	2 (22,22)				
Итого			Отсутствуют	40 (27,39)	81 (55,47)	< 0,05	98 (67,12)	< 0,05	146 (100)
			Остаточные изменения	106 (72,6)	65 (44,52)	< 0,05	48 (32,87)	< 0,05	

Примечание: КТ – компьютерная томография.

восстанавливалась и только у 3 (10 %) пациентов остались участки «матового стекла» (рис. 1).

Первую группу составляли пациенты молодого и среднего возраста, при этом восстановление макроструктуры легочной ткани в постковидном периоде у них отличалось от такового у пациентов 2-й группы. К 6-му месяцу наблюдения восстановление макроструктуры легкого определялось только у 12 (23,52 %) из 51 пациента, у 39 (76,47 %) пациентов выявлены остаточные изменения в виде очагов «матового стекла», ретикулярных изменений легочного рисунка, единичных фиброзных тяжей, локального уплотнения плевры, у некоторых — уплотненные лимфатические узлы до 5–7 мм в воротах легких, средостении. При дальнейшем КТ-мониторинге, как видно из табл. 2, к концу 1-го года наблюдения полное восстановление макроструктуры отмечено у 27 (52,94 %) пациентов, а к концу 2-го года их число увеличилось до 33 (64,7 %), т. е. восстановление легочной структуры наиболее интенсивно происходило к концу 1-го года постковидного периода и затем замедлялось. По результатам мониторинга у 18 (35,29 %) пациентов с изначально выраженными повреждениями легких в виде фиброзных тяжей, ретикулярных изменений, реакции плевры, остаточных явлений альвеолита ко 2-му году наблюдения разрешения не наблюдалось, и сформировавшиеся признаки носили необратимый характер (рис. 2).

Данные КТ коррелировали с клиническими признаками как собственно острого проявления заболевания при более тяжелом течении по сравнению с таковыми у пациентов 1-й группы, так и с постковидными клиничко-функциональными нарушениями, особенно при выраженных остаточных явлениях в легких в виде фиброзных тяжей и пневмосклероза.

Вторую группу пациентов с неразрешившимися изменениями в легких после COVID-19-ассоциированной пневмонии составляли лица преимущественно среднего и пожилого возраста, среди которых преобладали женщины. Аналогичная тенденция, но в более тяжелом варианте, наблюдалась у пациентов 3-й группы. Восстановление макроструктуры легочной ткани в постковидном периоде к 6-му месяцу наблюдения определялось лишь у 6 (13,04 %) из 46 пациентов. Аналогичная, но более тяжелая тенденция наблюдалась у 40 (86,95 %) пациентов 3-й группы, у которых выявлены не только остаточные изменения, аналогичные таковым у лиц 2-й группы (среднего, пожилого и старческого возраста), но и утолщение стенок бронхов и бронхоэктазы. Как и у пациентов 2-й группы, преимущественное восстановление макроструктуры легочной ткани у пациентов 3-й группы происходило к концу 1-го года наблюдения, замедляясь ко 2-му году (19 (41,3 %) и 26 (56,52 %) соответственно). У 6 (13,04 %) пациентов с наиболее тяжелыми повреждениями легочной ткани в ответ на ВП, представленными в виде фиброзных тяжей, ретикулярных изменений, уплотнений плевры, лимфаденопатии и бронхоэктазов, восстановления макроструктуры легочной ткани в течение 2-летнего КТ-мониторинга не выявлено (рис. 3).

К концу 2-го года наблюдения у значительного числа пациентов — 14 (30,43 %) — наблюдались остаточные изменения в легких в виде «матового стекла», пневмосклероза (ретикулярные изменения), фиброзных тяжей. Таким образом, по данным КТ-мониторинга выявлена следующая закономерность: чем больше в острый период заболевания распространенность изменений в легких с присоединением организующей пневмонии в качестве проявления COVID-19,

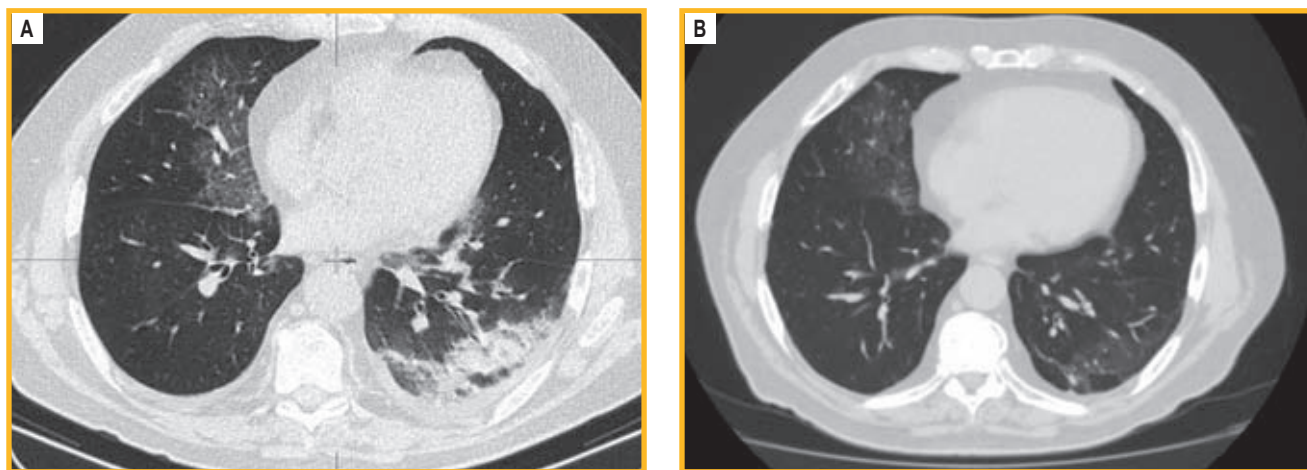


Рис. 1. Компьютерная томограмма грудной клетки: А — 14-й день от начала заболевания COVID-19-ассоциированной пневмонией: в средней доле правого и верхней доле левого легкого (язычковые сегменты) определяются признаки «матового стекла», ретикулярные изменения; в нижней доле слева, субплеврально — организующая пневмония, плевральный выпот — поражение 3 сегментов легкого; В — контрольные компьютерно-томографические исследования через 6 мес. и 2 года после выздоровления (без динамики): остаточные явления в средней доле правого и нижней доле левого легких в виде зоны «матового стекла», фиброзных тяжей и плевральных наслоений в нижней доле левого легкого

Figure 1. Computed tomography of the chest: A, 14th day from the onset of COVID-19-associated pneumonia — “ground glass” signs and reticular changes are seen in the middle lobe of the right and upper lobe of the left lung (lingular segments); subpleural organizing pneumonia, pleural effusion — damage to 3 lung segments in the lower lobe on the left; B, control computed tomography scans after 6 months and 2 years after recovery (no significant changes) — residual effects in the middle lobe of the right lung and lower lobe of the left lungs in the form of a “ground glass” zone, fibrous cords and pleural thickening in the lower lobe of the left lung

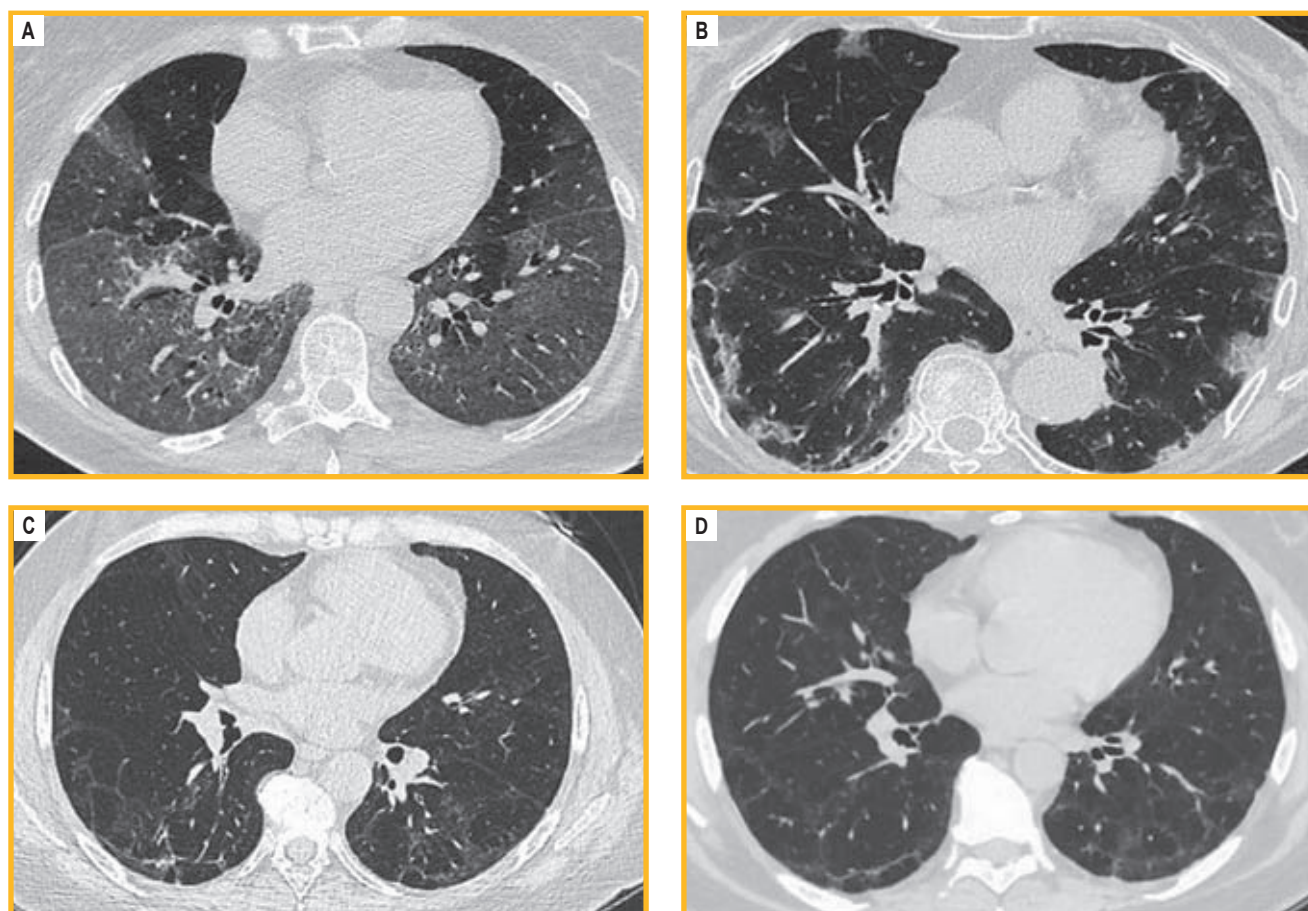


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки: А — 10-й день от начала заболевания COVID-19-ассоциированной пневмонией: поражено 47 % легкого — зоны «матового стекла», ретикулярные изменения в правом и левом легком; В — контрольная компьютерная томограмма через 6 мес.: остаточные изменения в легких — очаги «матового стекла», фиброзные тяжи, ретикулярные изменения, уплотнение плевры; С — через 1 год от начала заболевания: очажки «матового стекла», фиброзные тяжи в нижних отделах легких; D — через 2 года: без существенной динамики

Figure 2. Computed tomography scan of the chest: A, on the 10th day from the onset of COVID-19-associated pneumonia — 47% of the lung is affected, “ground glass” areas and reticular changes are seen in the right and left lungs; B, control computed tomogram after 6 months — residual changes in the lungs — “ground glass” lesions, fibrous cords, reticular changes, pleural thickening; C, the same patient 1 year after the onset of the disease — “ground-glass” lesions, fibrous cords in the lower parts of the lungs; D, 2 years later — no significant changes

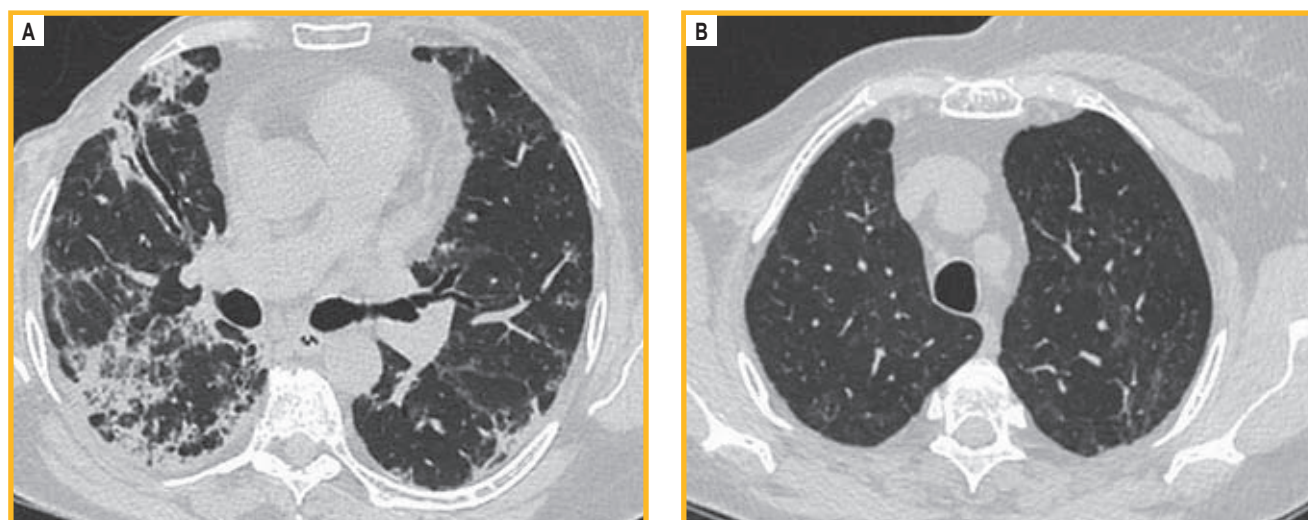


Рис. 3. Компьютерная томограмма органов грудной клетки (в анамнезе — правосторонняя мастэктомия): А — 12-й день от начала заболевания COVID-19-ассоциированной пневмонией: поражено > 50 % легкого — «матовое стекло», ретикулярные изменения, организуемая пневмония, плевральные наслоения, дилатация бронхов средней доли справа; В — контрольная компьютерная томограмма через 2 года: остаточные ретикулярные изменения в верхних долях легких

Figure 3. Computed tomography scan of the chest (history of right-sided mastectomy): A, 12th day from the onset of COVID-19-associated pneumonia; > 50% of the lung is affected — “ground glass”, reticular changes, organizing pneumonia, pleural thickening, dilatation of the bronchi of the middle lobe on the right; B, control computed tomogram after 2 years — residual reticular changes in the upper lobes of the lungs

тем выше вероятность развития необратимых изменений легочной ткани в отдаленный период наблюдения (рис. 4, 5).

К данной группе обследованных относились пациенты среднего, пожилого и старческого возраста, соотношение мужчин и женщин было одинаковым. При атипичных проявлениях COVID-19-ассоциированной пневмонии в виде *“crazy paving”* («булыжная мостовая») у 9 (6,16 %) пациентов через 6 мес. после перенесенного заболевания по данным КТ восстановления макроструктуры легких не выявлено, при этом, хотя значительного усиления легочного рисунка не отмечено, фиброзные тяжи частично исчезли, но общая картина ретикулярных нарушений сохранялась. В дальнейшем только у 2 (22,22 %) из 7 пациентов изменения в виде ретикулярных изменений, фиброзных тяжей, локальных уплотнений плевры, лимфаденопатии сохранялись до 2 лет наблюдения. Эту небольшую группу составили пациенты среднего и пожилого возраста (рис. 6).

Обсуждение

По результатам анализа данных, полученных в ходе КТ-мониторинга легких пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, продемонстрировано, что МСКТ является высокочувствитель-

ным методом диагностики патологических изменений легочной ткани в отдаленный период после выздоровления. Основными легочными проявлениями перенесенной COVID-19-ассоциированной пневмонии явились «матовое стекло», консолидаты, ретикулярные изменения, фиброзные тяжи, плевральные наслоения, реже — утолщение стенок бронхов, бронхоэктазы, лимфаденопатия. Восстановление макроструктуры легкого коррелировало со степенью тяжести ее дезорганизации под воздействием ВП. В первые 6 мес. наблюдения восстановление макроструктуры легочной ткани определялось только у 34 (23,28 %) пациентов, причем у большинства из них ($n = 16$) отмечалось относительно нетяжелое течение COVID-19-ассоциированной пневмонии, проявлявшееся в виде поражения 1–3 сегментов легких.

К концу 1-го года КТ-мониторинга восстановление макроструктуры легких определялось уже в 71 (48,63 %) случае: основной прирост происходил за счет пациентов с ВП тяжелого течения 2-й и 3-й группы. К концу 2-го года наблюдения число обследованных без признаков изменений легких возросло уже до 88 (60,27 %) за счет пациентов всех групп, перенесших заболевание, кроме лиц с атипичным проявлением COVID-19-ассоциированной пневмонии в виде *“crazy paving”* («булыжная мостовая»).

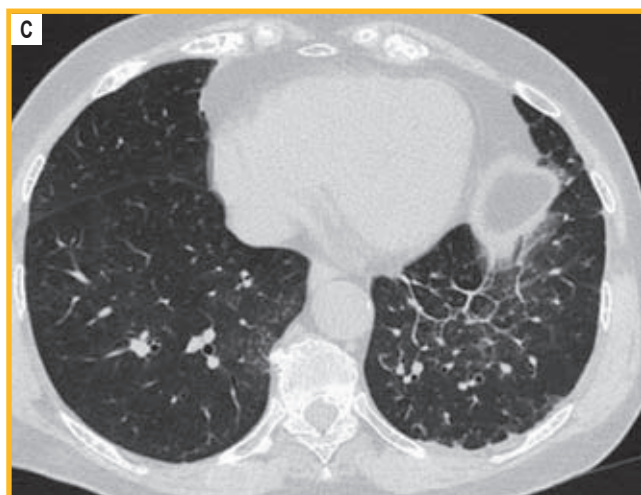
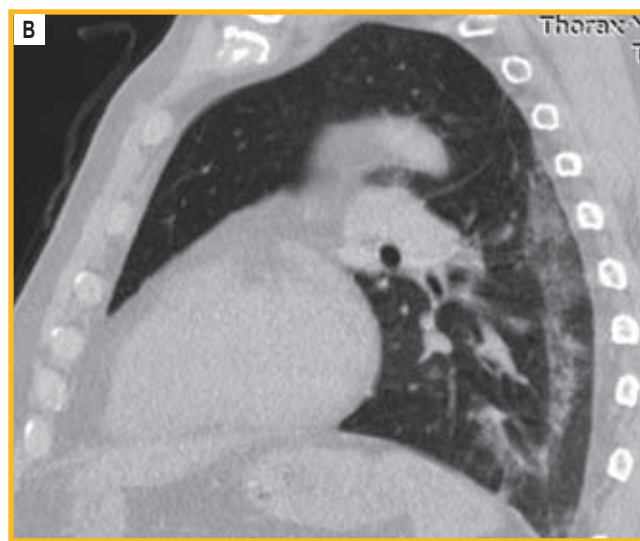
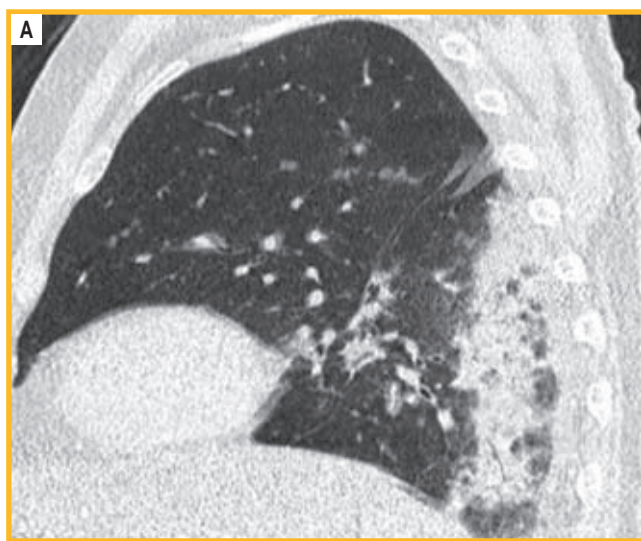


Рис. 4. Компьютерная томограмма органов грудной клетки: А — 6-й день заболевания COVID-19-ассоциированной пневмонией: поражение $\leq 50\%$ — «матовое стекло», организуемая пневмония, ретикулярные изменения в нижней доле левого легкого; В — через 6 мес. после выздоровления: остаточные изменения в нижней доле левого легкого; С — через 2 года наблюдения: постковидные ретикулярные изменения, цилиндрические бронхоэктазы субсегментарных бронхов в нижних долях легких

Figure 4. Computed tomogram of the chest: A, day 6 of COVID-19-associated pneumonia, lesion $\leq 50\%$ — “ground glass”, organizing pneumonia, reticular changes in the lower lobe of the left lung; B, 6 months after recovery — residual changes in the lower lobe of the left lung; C, after 2 years of observation — post-COVID reticular changes, cylindrical bronchiectasis of the subsegmental bronchi in the lower lobes of the lungs

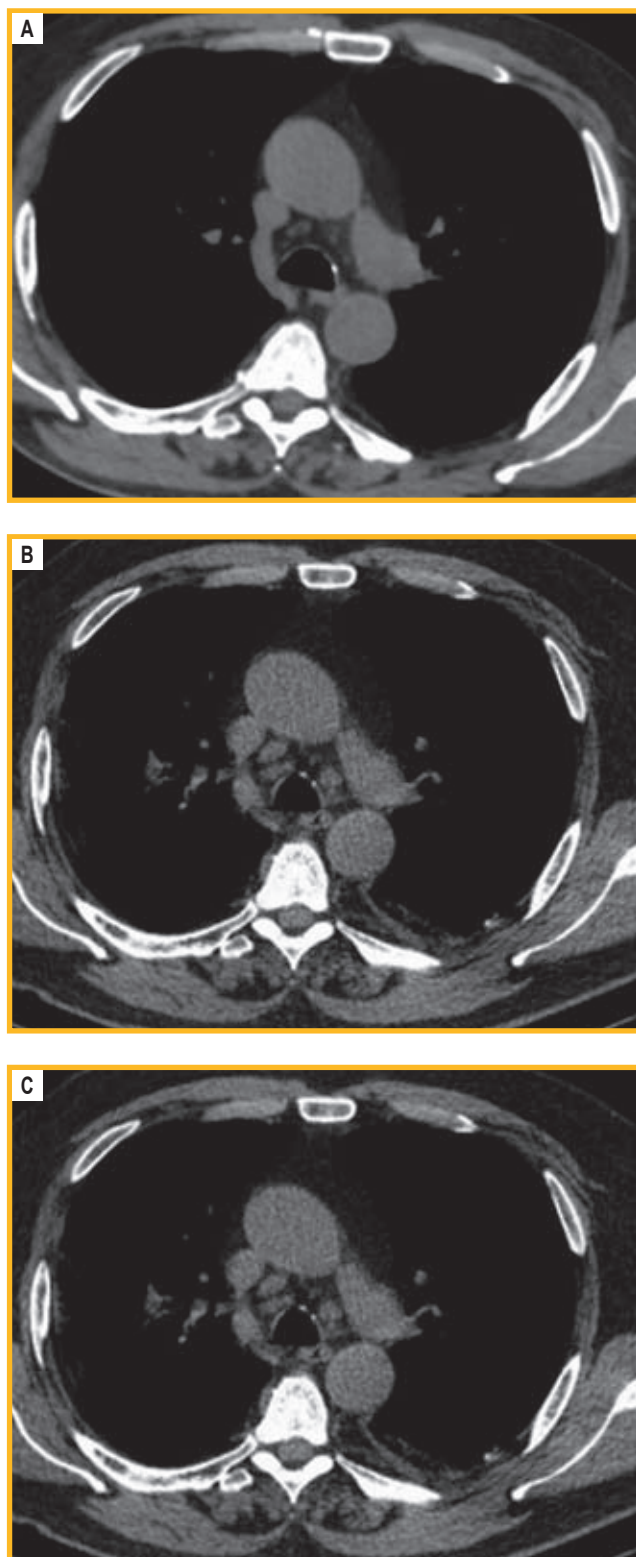


Рис. 5. Компьютерная томограмма органов грудной клетки того же пациента (см. рис. 4): А – лимфатические узлы средостения за 8 мес. до заболевания COVID-19-ассоциированной пневмонией (данные получены при диспансеризации); В – 9-й день от начала заболевания COVID-19-ассоциированной пневмонией: увеличение лимфатических узлов средостения; С – через 2 года после выздоровления: лимфаденопатия средостения сохраняется

Figure 5. Computed tomography scan of the chest organs of the same patient (see Figure 4): A, mediastinal lymph nodes 8 months before contracting COVID-19-associated pneumonia (data collected during clinical examination); B, the 9th day from the onset of COVID-19-associated pneumonia – enlargement of the mediastinal lymph nodes; C, 2 years from recovery – persisting mediastinal lymphadenopathy

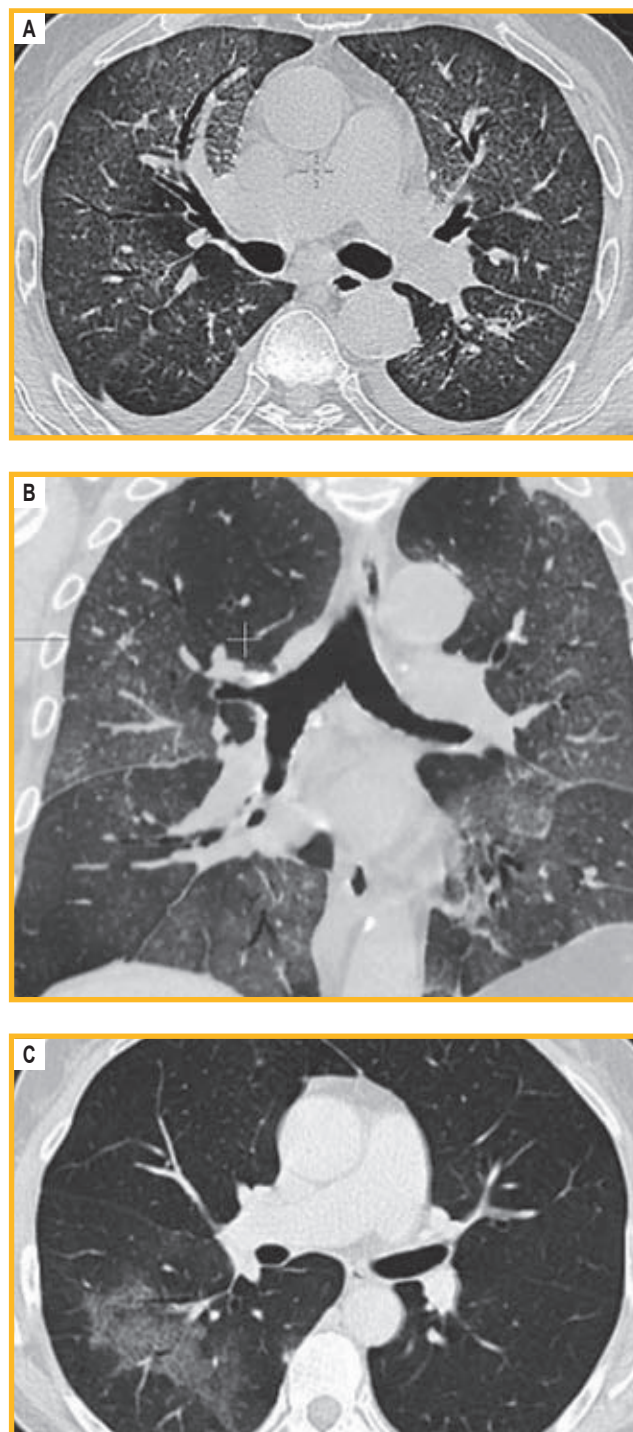


Рис. 6. Компьютерная томограмма органов грудной клетки: А – 8-й день от начала заболевания COVID-19-ассоциированной пневмонией: поражение > 50 % легкого, картина «crazy paving» («булыжная мостовая») в обоих легких, небольшой выпот в плевральных полостях, расширение субсегментарных бронхов; В – контрольное компьютерно-томографическое исследование через 3 мес. после выздоровления: сохранение симптома «матового стекла» и ретикулярных изменений по типу «crazy paving» («булыжная мостовая»); С – через 2 года: остаточные изменения в нижней доле правого легкого по типу «crazy paving» («булыжная мостовая»)

Figure 6. Computed tomography of the chest: A, 8th day from the onset of COVID-19-associated pneumonia – damage to > 50% of the lung, “crazy paving” pattern in both lungs, a small effusion in the pleural cavities, dilatation of subsegmental bronchi; B, control computed tomography study 3 months after recovery – persistence of the “ground glass” symptom and reticular changes of the “crazy paving” type; C, computed tomogram after 2 years – residual changes in the lower lobe of the right lung of the “crazy paving” type

У 68 (46,57 %) обследованных в той или иной степени наблюдались незначительные остаточные изменения по сравнению с таковыми при остром заболевании, которые постепенно уменьшались, однако к исходу 2-го года наблюдения в легких сохранялись изменения в виде «матового стекла», усиления легочного рисунка, лимфаденопатии, утолщения стенок бронхов, бронхоэктазов. Полученные данные в основном совпадают с результатами других исследований, однако срок наблюдения за пациентами, перенесшими COVID-19-ассоциированную пневмонию, в большинстве работ ограничен 1 годом [6–8].

Постепенное восстановление структуры легочной ткани к 6-му месяцу — 2 годам наблюдения можно объяснить тем, что изменения не носили необратимый характер и, как и при других видах пневмонии, в легких выявлялись воспалительный отек структурных элементов, альвеолит, обратимая инфильтрация, которая постепенно разрешалась. В случаях необратимого повреждения структур легочной ткани и полной альтерации наблюдалось развитие пневмосклероза, фиброзных тяжей, патологии бронхов [9–11]. При различных распространенности и семиотике COVID-19-ассоциированной пневмонии у разных пациентов указывается не только на отличающуюся реакцию организма на инфекцию, но и на темпы восстановления макроструктуры легких после выздоровления. При этом термины «фиброзные тяжи», «пневмосклероз», под которыми подразумевается необратимое повреждение интерстиция легкого, желательнее изменить на «ретикулярные изменения», вплоть до получения отдаленных по времени КТ-данных о необратимых изменениях легочной макроструктуры.

Вопрос о лимфаденопатии при COVID-19-ассоциированной пневмонии остается дискуссионным, в отличие от мнения авторов, отрицающих развитие лимфаденопатии средостения [14]. Лимфаденопатия, которая не всегда связана с тяжестью течения заболевания, может развиваться у ряда пациентов уже на ранней стадии болезни [5] и проявляться, как показано, в отдаленном периоде после начала болезни. При анализе динамического наблюдения за больными, перенесшими COVID-19-ассоциированную пневмонию, выявлено, что большинство людей с остаточными изменениями в легких — это преимущественно мужчины пожилого возраста, которым требуется наблюдение специалистов.

По результатам проведенного исследования продемонстрировано, что КТ-мониторинг макроструктуры легких у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, актуален, его необходимо проводить в отдаленном периоде после выздоровления не только при наличии клинико-функциональных нарушений легочной функции [10, 11], но и при дифференциальной диагностике возможной патологии легких в дальнейшей жизни пациента.

Заключение

По данным МСКТ, типичными остаточными изменениями легочной паренхимы и средостения после

перенесенной COVID-19-ассоциированной пневмонии являлись очаги «матового стекла», ретикулярные изменения, фиброзные тяжи, уплотнения плевры, реже — лимфаденопатия и бронхоэктазы. Показано, что у 67,12 % пациентов после перенесенного COVID-19 в течение 6 мес. — 2 лет происходит восстановление макроструктуры легких; у 32,87 % через 2 года определялись остаточные изменения. Динамика восстановления макроструктуры легкого, как правило, зависела от распространенности вирусного поражения легких у пациента, что делает необходимым КТ-мониторинг в отдаленный период после перенесенной ВП для фиксации необратимых изменений макроструктуры.

Литература

1. Chung M., Bernheim A., Mei X. et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020; 295 (1): 202–207. DOI: 10.1148/radiol.202000230.
2. Liu P., Tan X.Z. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*. 2020; 295 (1): 19. DOI: 10.1148/radiol.202000257.
3. Fang Y., Zhang H., Xu Y. et al. CT manifestations of two cases of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*. 2020; 295 (1): 208–209. DOI: 10.1148/radiol.202000280.
4. Kanne J.P. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. *Radiology*. 2020; 295 (1): 16–17. DOI: 10.1148/radiol.202000241.
5. Котляров П.М., Сергеев Н.И., Солодкий В.А., Солдатов Д.Г. Мультиспиральная компьютерная томография в ранней диагностике пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 561–568. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-561-568.
6. Chohan A., Choudhury S., Dadhwal R. et al. Follow-up computed tomography scan in post-COVID-19 pneumonia. *World J. Radiol.* 2022; 14 (4): 104–106. DOI: 10.4329/wjr.v14.i4.104.
7. Luger A.K., Sonnweber T., Gruber L. et al. Chest CT of lung injury 1 year after COVID-19 pneumonia: the CovILD study. *Radiology*. 2022; 304 (2): 462–470. DOI: 10.1148/radiol.211670.
8. Pan F., Yang L., Liang B. et al. Chest CT patterns from diagnosis to 1 year of follow-up in patients with COVID-19. *Radiology*. 2022; 302 (3): 709–719. DOI: 10.1148/radiol.202111199.
9. Han X., Chen L., Fan Y. et al. Longitudinal assessment of chest CT findings and pulmonary function after COVID-19 infection. *Radiology*. 2023; 307 (2): e222888. DOI: 10.1148/radiol.222888.
10. Золотницкая В.П., Сперанская А.А., Кузубова Н.А. и др. Долгосрочные последствия COVID-19 у пациентов по данным функционально-лучевых исследований легких. *Русский медицинский журнал*. 2022; 6 (7): 360–366. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-360-366.
11. Биличенко Т.Н. Постковидный синдром: факторы риска, патогенез, диагностика и лечение пациентов с поражением органов дыхания после COVID-19 (обзор исследований). *Русский медицинский журнал*. 2022; 6 (7): 367–375. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-367-375.
12. Котляров П.М. Постпроцессинговая обработка данных мультиспиральной компьютерной томографии в уточненной диагностике патологических изменений при диффузных заболеваниях легких. *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 472–477. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-472-477.
13. Троян В.Н. Лучевая диагностика органов грудной клетки. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
14. Chung M., Bernheim A., Mei X. et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020; 295 (1): 202–207. DOI: 10.1148/radiol.202000230.

Поступила: 15.09.23
Принята к печати: 07.11.23

References

1. Chung M., Bernheim A., Mei X. et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020; 295 (1): 202–207. DOI: 10.1148/radiol.202000230.

- Liu P., Tan X.Z. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*. 2020; 295 (1): 19. DOI: 10.1148/radiol.202000257.
- Fang Y., Zhang H., Xu Y. et al. CT manifestations of two cases of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*. 2020; 295 (1): 208–209. DOI: 10.1148/radiol.202000280.
- Kanne J.P. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. *Radiology*. 2020; 295 (1): 16–17. DOI: 10.1148/radiol.202000241.
- Kotlyarov P.M., Sergeev N.I., Solodkiy V.A., Soldatov D.G. [The multispiral computed tomography in the early diagnosis of pneumonia caused by SARS-CoV-2]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 561–568. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-561-568 (in Russian).
- Chohan A., Choudhury S., Dadhwal R. et al. Follow-up computed tomography scan in post-COVID-19 pneumonia. *World J. Radiol*. 2022; 14 (4): 104–106. DOI: 10.4329/wjr.v14.i4.104.
- Luger A.K., Sonneweber T., Gruber L. et al. Chest CT of lung injury 1 year after COVID-19 pneumonia: the CovILD study. *Radiology*. 2022; 304 (2): 462–470. DOI: 10.1148/radiol.211670.
- Pan F., Yang L., Liang B. et al. Chest CT patterns from diagnosis to 1 year of follow-up in patients with COVID-19. *Radiology*. 2022; 302 (3): 709–719. DOI: 10.1148/radiol.20211199.
- Han X., Chen L., Fan Y. et al. Longitudinal assessment of chest CT findings and pulmonary function after COVID-19 infection. *Radiology*. 2023; 307 (2): e222888. DOI: 10.1148/radiol.222888.
- Zolotnitskaya V.P., Speranskaya A.A., Kuzubova N.A. et al. [Long-term effects of COVID-19 in patients according to the functional lung imaging in radiation therapy]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2022; 6 (7): 360–366. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-360-366 (in Russian).
- Bilichenko T.N. [Post-COVID syndrome: risk factors, pathogenesis, diagnosis, and treatment of patients with respiratory Injury after COVID-19 (review)]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2022; 6 (7): 367–375. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-367-375 (in Russian).
- Kotlyarov P.M. [Multispiral computed tomography post-processing for refining diagnosis of diffuse lung diseases]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (4): 472–477. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-472-477 (in Russian).
- Troyan V.N. [Radiation diagnostics of the chest organs]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014 (in Russian).
- Chung M., Bernheim A., Mei X. et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020; 295 (1): 202–207. DOI: 10.1148/radiol.202000230.

Received: September 15, 2023

Accepted for publication: November 07, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Котляров Петр Михайлович — д. м. н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: marnad@list.ru (SPIN-код: 1781-2199; Author ID: 194339; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1940-9175>)

Petr M. Kotlyarov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Research Department of New Technologies and Semiotics of Radiation Diagnostics of Diseases of Organs and Systems, Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Russian Scientific Center of Roentgenoradiology); tel.: (495) 334-81-86; e-mail: marnad@list.ru (SPIN: 1781-2199; Author ID: 194339; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1940-9175>)

Солдатов Дмитрий Германович — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (SPIN-код: 6676-9683; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Dmitry G. Soldatov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (SPIN: 6676-9683; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Лагкуева Ирина Джабраиловна — к. м. н., заведующая отделением рентгеновской диагностики с кабинетами рентгеновской и магнитно-резонансной компьютерной томографии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: ilagkueva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9732-7170>)

Irina D. Lagkueva, Candidate of Medicine, Head of the X-ray diagnostics department with X-ray and magnetic resonance computed tomography rooms, Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Russian Scientific Center of Roentgenoradiology); tel.: (495) 334-81-86; e-mail: ilagkueva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9732-7170>)

Цаллагова Земфира Сергеевна — д. м. н., профессор, ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-91-93; e-mail: zscallagova@rncrr.ru (SPIN-код: 2242-2327; Author ID: 468919; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3199-0804>)

Zemfira S. Tsallagova, Doctor of Medicine, Professor, Scientific Secretary, Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Russian Scientific Center of Roentgenoradiology); tel.: (495) 334-91-93; e-mail: zscallagova@rncrr.ru (SPIN: 2242-2327; Author ID: 468919; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3199-0804>)

Солодкий Владимир Алексеевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: direktor@rncrr.ru (SPIN-код: 9556-6556; Author ID: 440543; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>)

Vladimir A. Solodkiy, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Russian Scientific Center of Roentgenoradiology); tel.: (495) 334-81-86; e-mail: direktor@rncrr.ru (SPIN: 9556-6556; Author ID: 440543; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>)

Участие авторов

Котляров П.М. — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование статьи

Солдатов Д.Г. — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование статьи

Лагкуева И.Д. — сбор и обработка материала

Цаллагова З.С. — обработка материала, написание текста, редактирование статьи

Солодкий В.А. — 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

Kotlyarov P.M. — collection and processing of the material, writing the text, editing the article

Soldatov D.G. — collecting and processing of the material, writing the text, editing the article

Lagkueva I.D. — collection and processing of the material

Tsallagova Z.S. — processing of the material, writing the text, editing the article

Solodkiy V.A. — writing the text, editing the article

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.

Опыт применения генерического препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у пациентов с муковисцидозом в условиях рутинной клинической практики

С.А.Красовский^{1,2} ✉, Р.У.Кагазежев¹

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

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

Резюме

Муковисцидоз (МВ) — системная экзокринопатия с прогрессирующим течением. Кроме симптоматической терапии в последние годы на первый план выступает таргетное (патогенетическое) лечение, направленное на коррекцию функции хлорного канала. Наибольшая эффективность продемонстрирована при применении тройной комбинации элексакафтор (ELX) / тезакафтор (TEZ) / ивакафтор (IVA) + IVA (препарат Трикафта® (Вертекс Фармасьютикалс, США), международное непатентованное наименование (МНН) — ELX / TEZ / IVA + IVA), который стал «золотым стандартом» таргетной терапии. В настоящее время практически отсутствует информация об эффективности и безопасности генерических форм данного препарата. **Целью** исследования явилась оценка эффективности и безопасности генерического препарата Трилекса® (Тьютор С.А.С.И.Ф.И.А., Буэнос-Айрес, Аргентина) (МНН — ELX / TEZ / IVA + IVA), применяемого у взрослых пациентов с МВ в реальной клинической практике. **Материалы и методы.** В 6-месячное исследование включены пациенты ($n = 11$) в возрасте от 18 до 46 лет с диагнозом МВ, которым назначено лечение генерическим препаратом патогенетической терапии ELX / TEZ / IVA + IVA. Анализировались показатели функции внешнего дыхания (форсированная жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду), проводимость электролитов потовой жидкости (потовый тест), антропометрические и другие клинико-функциональные данные. **Результаты.** По результатам исследования установлены выраженные положительные эффекты в отношении показателей дыхательной функции, потового теста, нутритивного статуса. Генерический лекарственный препарат ELX / TEZ / IVA + IVA хорошо переносится, отмечается клиническое улучшение в виде уменьшения интенсивности кашля, объема мокроты, улучшения переносимости ежедневной физической нагрузки, увеличения массы тела. Серьезных нежелательных явлений (НЯ) не зарегистрировано, так же, как и случаев прерывания лечения из-за развития НЯ. **Заключение.** В течение 6 мес. терапии комбинацией ELX / TEZ / IVA + IVA продемонстрированы положительная динамика и клинико-функциональная безопасность генерического препарата.

Ключевые слова: муковисцидоз, ген *CFTR*, таргетная терапия, потовый тест, функция внешнего дыхания.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована при поддержке компании ООО Медицинская исследовательская компания «МИК».

Этическая экспертиза. Клиническое исследование PRCS/1022-1 «Ведение пациентов, получающих патогенетическую терапию препаратом Трилекса® в условиях рутинной клинической практики» на базе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России одобрено Комитетом по этике ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России (протокол заседания № 01-23 от 20.02.23).

© Красовский С.А., Кагазежев Р.У., 2023

Для цитирования: Красовский С.А., Кагазежев Р.У. Опыт применения генерического препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у пациентов с муковисцидозом в условиях рутинной клинической практики. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 781–791. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-791

Using generic drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ivacaftor in patients with cystic fibrosis in routine clinical practice

Stanislav A. Krasovskiy^{1,2} ✉, Rezuan U. Kagazhev¹

¹ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

² Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a multisystem disease of exocrine glands with a progressive course. In recent years, targeted (pathogenetic) treatment aimed at correcting the function of the chloride channel has come to the fore in addition to the symptomatic therapy. The greatest effectiveness was demonstrated with the use of the triple combination of the drug elexacaftor (ELX) / tezacaftor (TEZ) / ivacaftor (IVA) + IVA — Trikafta® (Vertex Pharmaceuticals, USA) that has become the “gold standard” of targeted therapy. Currently, there is virtually no information about the effectiveness and safety of the generic products. **The aim** of the study was to evaluate the efficacy and safety of the generic drug ELX/TEZ/IVA+IVA (Trilexa®) (Tutor S.A.S.I.F.I.A., Buenos Aires, Argentina) in adult patients with CF in real clinical practice. **Methods.** The 6-month study included patients ($n = 11$) aged 18 to 46 years with a diagnosis of CF who were prescribed pathogenetic treatment with ELX/TEZ/IVA+IVA. Their external

respiration function (forced vital capacity, forced expiratory volume in 1 second), conductivity of sweat fluid electrolytes (sweat test), anthropometric and other clinical and functional data were analyzed. **Results.** This study demonstrated pronounced positive effects in relation to indicators of respiratory function, sweat test, and nutritional status. The ELX/TEZ/IVA+IVA treatment was well tolerated, with clinical improvement in the form of a decrease in cough intensity, sputum volume, improvement in daily exercise tolerance, height, and body weight. No serious adverse events were recorded and none of the patients discontinued treatment due to adverse reactions. **Conclusion.** Obvious clinical and functional positive dynamics and safety over 6 months were demonstrated with ELX/TEZ/IVA+IVA combination.

Key words: cystic fibrosis, *CFTR* gene, targeted therapy, sweat test, respiratory function.

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

Funding. The authors declare that they did not receive any external funding for the study and preparation of the publication. The article was published with the support of the Medical Research Company "MIK" LLC.

Ethical expertise. The clinical trial PRCS/1022-1 "Management of patients receiving pathogenetic therapy with Trilexa® in routine clinical practice" on the basis of the Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation 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 (minutes of meeting No.01-23 from 02.20.23).

© Krasovskiy S.A., Kagazezhev R.U., 2023

For citation: Krasovskiy S.A., Kagazezhev R.U. Using generic drug elhexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ivacaftor in patients with cystic fibrosis in routine clinical practice. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 781–791 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-791

Муковисцидоз (МВ) (кистозный фиброз, *cystic fibrosis*) — системная патология, возникающая в результате мутации гена *CFTR* — трансмембранного регулятора (*transmembrane conductance regulator*) МВ. МВ наследуется по аутосомно-рецессивному типу и является прогрессирующим заболеванием. МВ страдают > 100 000 детей и взрослых во всем мире [1].

Название белка *CFTR* напрямую отражает его основную функцию: белок кодирует ионный канал, ответственный за транспортировку ионов бикарбоната и хлорида через клеточную мембрану. Первичный генетический дефект гена *CFTR* приводит к снижению количества белка, отсутствию или снижению его активности [2].

Отсутствие нормально функционирующего белка *CFTR* препятствует выделению хлорида и бикарбоната в секрецию дыхательных путей, что приводит к сгущению выделений, вследствие чего добавляются персистирующие или рецидивирующие респираторные бактериальные инфекции [3].

Основной причиной смерти пациентов с МВ остается дыхательная недостаточность, вызванная хроническим воспалением слизистых оболочек и условно-патогенной микробной инфекцией [3]. Благодаря сходному механизму течения заболевания у пациентов зачастую развивается экзокринная недостаточность поджелудочной железы и заболевания репродуктивной системы, приводящие к таким осложнениям, как мальабсорбция жира и бесплодие соответственно [4].

В потовых железах работа хлорного канала у пациентов с МВ организована иначе: *CFTR* опосредует реабсорбцию хлорид-ионов при движении пота вдоль протоков. Таким образом, характерным патогномическим признаком МВ является повышенная концентрация хлоридов в потовой жидкости в отсутствие явных патологических изменений в самих железах [5].

В настоящее время описаны 719 вариантов гена *CFTR*, которые могут вызвать заболевание МВ [6]. Каждый из них влияет на белок *CFTR* с точки зрения его функции и выработки. Условно выделяются как минимум 6 различных классов патогенных вариантов, которые отличаются патогенетическим механизмом нарушения активности *CFTR*, ассоциированного с данным вариантом [7].

Наиболее распространенным патогенным вариантом гена *CFTR* является потеря 3 нуклеотидов, определяющих делецию аминокислоты фенилаланина (*Phe*) в 508-й позиции белка *CFTR*. Частота встречаемости делеции *F508del* в мире колеблется в пределах 30–80 % [8–10].

Традиционные методы терапии МВ направлены в основном на симптоматическое лечение. Панкреатическая недостаточность хорошо компенсируется заместительной терапией ферментами и соблюдением специализированной высококалорийной диеты [11]. Для терапии бронхолегочного процесса используются антибактериальные, в т. ч. ингаляционные методы кинезитерапии для улучшения дренажа секрета в дистальных воздухоносных путях, муколитические препараты, ингаляционные бронходилататоры, в некоторых случаях — гормональная терапия глюкокортикоидными [12].

Открытие молекул, модулирующих деятельность *CFTR*, ознаменовало новую эру в лечении МВ, поскольку это первый вариант терапевтического воздействия на дефектный белок *CFTR*, а не лечение осложнений, вызванных отсутствием или снижением функции *CFTR* [13]. Разрабатываемые и уже внедренные в практику современные подходы к таргетной терапии МВ включают в себя применение нескольких классов малых молекул, действующих на различных уровнях молекулярных патогенетических процессов, связанных с циклом *CFTR*, среди которых различаются стабилизаторы и амплификаторы, наибольшее распространение получили препараты-потенциаторы и корректоры [14], которые позволяют значительно повысить эффективность терапии. Так, восстановить работу белка *CFTR* при дефекте, обусловленном генотипом *F508del/F508del*, можно при сочетанном применении модуляторов 2 типов — потенциаторов и корректоров.

Корректоры обеспечивают доставку мутантного белка *CFTR* к апикальной мембране и гарантируют его правильную локализацию в клетке. Потенциаторы восстанавливают нарушенную функцию ионного канала, расположенного на апикальной мембране клетки, повышая вероятность открытой конформации канала [7].

Первый одобренный в качестве патогенетической терапии потенциатор содержит в качестве действующей

щего вещества ивакафтор (IVA). Первым комбинированным препаратом патогенетического лечения для пациентов с МВ стал препарат, содержащий как потенциатор IVA, так и корректор люмакафтор (LUM).

После препарата IVA, комбинаций IVA / LUM и IVA / тезакафтор (TEZ), тройная комбинация препаратов элексакафтор (ELX) + TEZ / IVA является новым шагом в обеспечении эффективного лечения пациентов с МВ. Тройная комбинация потенциатора IVA и 2 корректоров — ELX и TEZ — стала доступной для лечения более чем 90 % пациентов с МВ, у которых присутствует по крайней мере 1 аллель *CFTR*, чувствительный к этому препарату [13, 15]. Благодаря значительному улучшению антропометрических данных, функции легких и качества жизни, уменьшению легочных обострений, которые стали достижимы при тройной терапии, фиксированная комбинация ELX / TEZ / IVA в настоящее время признана стандартом лечения МВ [16]. На основе индивидуального моделирования человека как биологической системы с применением метода микросимуляции была рассчитана медиана (*Me*) продолжительности жизни гомозиготных пациентов с МВ по *F508del* в условиях получения таргетной терапии ELX / TEZ / IVA и наилучшей поддерживающей терапии, которая составила 71,6 года [17].

По данным проводимых в последние годы клинических исследований продемонстрированы эффективность и высокий уровень безопасности терапии с применением тройной комбинации модуляторов. При этом отмечены беспрецедентные положительные эффекты по влиянию тройной комбинированной терапии на респираторную функцию, частоту обострений, необходимость в проведении вынужденной антибактериальной терапии, массу тела (МТ), изменение микробного профиля респираторного тракта и снижение показателей хлоридов пота при проведении потового теста. Кульминацией достижения такой формы терапии явилось существенное снижение необходимости в трансплантации легких [2].

Наибольшая эффективность продемонстрирована при применении тройной комбинации препарата Трикафта® (Вертекс Фармасьютикалс, США) (международное непатентованное наименование (МНН) — элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор), который стал «золотым стандартом» таргетной терапии. В настоящее время практически отсутствует информация об эффективности и безопасности генерических форм препарата ELX / TEZ / IVA + IVA неамериканского производства. Одним из таких препаратов является генерический препарат Трилекс® (Тьютор С.А.С.И.Ф.И.А., Буэнос-Айрес, Аргентина)* (МНН — элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор), содержащий тройную фиксированную комбинацию доз, полностью аналогичную оригинальному препарату Трикафта® (Вертекс Фармасьютикалс, США).

В статье отражены результаты проспективного открытого несравнительного наблюдательного пи-

лотного исследования эффективности указанного генерического препарата у больных МВ.

Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности генерического препарата ELX / TEZ / IVA + IVA у взрослых пациентов с МВ в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В научно-исследовательскую работу (НИР) были включены пациенты с МВ ($n = 11$).

Критерии включения в исследование:

- наличие подписанного и датированного информированного согласия на участие в НИР и сбор информации медицинского характера;
- возраст от 18 лет;
- документированный диагноз МВ и документальное подтверждение наличия в генотипе хотя бы одной мутации *F508del* или хотя бы одной из патогенных вариантов гена *CFTR*, который реагирует на лечение препаратом ELX / TEZ / IVA + IVA.

Критерии не включения в исследование:

- отсутствие подписанного информированного согласия на участие в НИР, сбор и обработку персональных данных и информации медицинского характера;
- возраст до 18 лет;
- любое другое сопутствующее заболевание или состояние, которое, на взгляд исследователя, может воспрепятствовать участию пациента в НИР или повлиять на результаты исследования.

Критерии исключения из исследования:

- развитие у пациента серьезных нежелательных явлений (НЯ), связанных или не связанных с применением препарата;
- появление в ходе исследования любых заболеваний или состояний, при которых ухудшается прогноз пациента, или которые делают невозможным дальнейшее участие больного в исследовании;
- нарушения протокола исследования, такие как ошибочное включение пациента, не соответствующего критериям включения / не включения или другие нарушения протокола, которые, по мнению исследователя, являются значительными;
- нежелание пациента продолжать участие в исследовании, выраженное в запросе об исключении его из исследования на основании отзыва информированного согласия, полученное от пациента, его законного представителя или лечащего врача;
- другие административные причины.

При организации исследования подразумевались 5 плановых визитов: до старта терапии (визиты 0–1), через 1 мес. (визит 2), 3 мес. (визит 3) и 6 мес. (визит 4) от ее начала соответственно.

В ходе визита 0–1 (до старта терапии) проводились следующие мероприятия:

* Препарат не зарегистрирован в РФ. Назначение препарата осуществлялось в соответствии с ч. 15 ст. 37 ФЗ от 21.11.11 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», п. 6 Порядка назначения лекарственных препаратов (утв. приказом Минздрава России от 14.01.19 № 4н), приказом Минздравсоцразвития РФ от 09.08.05 № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям», ст. 47 и 48 ФЗ от 12.04.10 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Правилами ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территории РФ», утвержденными Постановлением Правительства РФ от 29.09.10 № 771 (ред. от 28.12.16), п. 11.

- подписание пациентом информационного листка и формы информированного согласия;
- сбор демографических данных, анамнеза и жалоб, антропометрическое исследование (рост, МТ);
- физикальное исследование (визуальное исследование, пальпация, перкуссия, аускультация);
- измерение показателей жизненно важных функций (термометрия, частота сердечных сокращений, частота дыхания, артериальное давление); пульсоксиметрия (насыщение артериальной крови кислородом — SpO_2);
- оценка результатов лабораторных исследований (общеклинический анализ крови, анализ мочи, микробиологическое исследование мокроты, биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин, общий билирубин, свободный и связанный билирубин);
- потовый тест (аппарат Нанодакт);
- спирометрия, по результатам которой оценивались объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ (индекс Тиффно);
- оценка результатов инструментальных исследований при их наличии (рентгенография легких, компьютерная томография грудной клетки и др. в соответствии с клиническими рекомендациями) (допускается использование данных, полученных за последний месяц);

Объем мокроты оценивался в миллилитрах, тяжесть одышки — по шкале модифицированного опросника Британского медицинского совета (*modified Medical Research Council Dyspnea Questionnaire* — mMRC) [18], учитывалось количество обострений между визитами и необходимой системной антибактериальной терапией.

На момент включения в исследование пациентам назначалась таргетная терапия тройной фиксированной комбинацией в дозировке 100 мг ELX + 50 мг TEZ 75 мг + IVA (по 2 таблетки утром) и IVA 150 мг по 1 таблетке вечером.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью прикладной программы *Statistica 10.0*. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение и *Me* (интерквартильный размах), оценка динамики показателей осуществлялась с помощью критерия Уилкоксона. Абсолютные изменения показателя ОФВ₁ рассчитывались как вычитание должных величин соответствующих визитов. Различия значений визита 0—1 и визита 4 считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика пациентов до начала лечения. В НИР были включены пациенты с диагнозом МВ, установленным в условиях рутинной клинической практики в соответствии с клиническими рекомендациями, у которых в генотипе выявлен вариант *F508del* или хотя бы одного из патогенных вариантов гена *CFTR*, который внесен в список вариантов, отвечающих на применение препарата, содержащего тройную

фиксированную комбинацию ELX / TEZ / IVA + IVA. Всем пациентам таргетная терапия исследуемым генерическим лекарственным препаратом назначена по решению врачебной комиссии согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 880н (п. 2.4.2). Полностью завершили исследование пациенты ($n = 8$), выполнившие все 5 визитов в соответствии с протоколом, 3 пациента исключены из исследования на разных этапах по административным причинам (переход на терапию другим таргетным препаратом). При статистической обработке были учтены данные только для проведенных визитов.

Среди 11 пациентов, включенных в исследование, 5 были с генотипом *F508del/F508del* и 4 пациента, гетерозиготных по *F508del: F508del/D579Y*, *F508del/3849+10kbC>T*, *F508del/574delA*, *F508del/4025delG*; 2 — с другими патогенными генетическими вариантами, не содержащими *F508del: E92K/R1066C*, *394delTT/W1282R*, отвечающими на применение генерического препарата ELX / TEZ / IVA + IVA. Микробиологический профиль дыхательных путей у 6 пациентов с хронической инфекцией был представлен *Pseudomonas aeruginosa* (у 4 из них — совместно с *Staphylococcus aureus*, у 1 — *Achromobacter spp.*), у 3 пациентов доминировала *Burkholderia cepacia complex*; 2 пациента были инфицированы *S. aureus*.

Возраст пациентов, включенных в НИР, составлял 18—46 лет (средний возраст — $27,6 \pm 8,7$ года; *Me* возраста — 26,0 (15,0) лет).

Рост пациентов составлял 159—178 см (в среднем 168 ± 7 см); средняя МТ — $52,1 \pm 11,6$ кг. МТ пациентов на момент включения в НИР различалась от 40 до 84 кг; индекс МТ (ИМТ) — от 15,6 до 26,5 кг / м² (в среднем — $18,3 \pm 2,9$ кг / м²; *Me* — 17,8 (2,1) кг / м²).

Значения потового теста до старта терапии колебались от 104 до 165 ммоль / л (в среднем — 122 ± 17 ммоль / л; *Me* — 121 (13) ммоль / л).

Объем откашливаемой мокроты до старта терапии различался довольно значительно — от 20 до 150 мл (*Me* — 54,5 $\pm$ 44,1 мл).

Уровень SpO_2 колебался от 90 до 96 % (*Me* — 94,0 (1,0)). Оценка одышки по MRC также различалась и до старта лечения колебалась от 1 до 4 баллов.

Показатели респираторной функции до начала лечения характеризовались снижением объемных и скоростных показателей. Минимальные показатели ОФВ₁ составили 23 %_{долж.}, максимальные — 83,0 %_{долж.} (*Me* — $46,2 \pm 23,6$ %_{долж.}). Показатели ФЖЕЛ также различались от 35,8 до 100,0 % (в среднем — $72,4 (21,7)$ %_{долж.}). Индекс Тиффно (ОФВ₁ / ЖЕЛ, %) колебался, составив 26—72,7 % (в среднем — $53,2 \pm 17,3$ %; *Me* — 56,0 (34,4) %).

Количество курсов антибактериальной терапии в связи с развитием обострений у пациентов в течение 6 мес. до начала терапии составляло от 2 до 4 (*Me* — 2,7 (2)).

Динамика основных клинико-функциональных показателей на фоне лечения. Динамика клинико-функциональных показателей по ходу лечения исследуемым генерическим препаратом оценивалась в 3 контрольных точках (суммарно отслеживались показатели по 4 визитам).

Так, на фоне проводимого лечения был отмечен прирост массы тела по сравнению с исходными показателями. На визите 2 средняя масса тела составляла $54,3 \pm 12,5$ кг, при этом прирост по сравнению с визитом 0–1 составил $2,2 \pm 1,8$ кг, соответствующие показатели ИМТ на визите 2 составляли $19,1 \pm 3,2$ кг/м², $Me - 18,5$ (1,5) кг/м², а прирост по сравнению с визитом 0–1 – $4,3 \pm 3,4$ %_{исх.}, $Me - 2,2$ (4,3) %, абсолютный прирост – $0,8 \pm 0,6$ кг/м², $Me - 0,4$ (0,7) кг/м².

Увеличение массы тела по сравнению с исходными показателями на визите 3 достигло среднего значения $56,5 \pm 13,9$ кг, прирост по сравнению с визитом 0–1 составил $4,5 \pm 3,5$ кг. Показатели ИМТ на визите 3 составляли $19,9 \pm 3,6$ кг/м², $Me - 19,0$ (1,2) кг/м², его относительный прирост по сравнению с начальным визитом – $8,4 \pm 5,7$ %_{исх.}, $Me - 8,2$ (7,1) %, абсолютный прирост – $1,57 \pm 1,17$ кг/м², $Me - 1,4$ (1,3) кг/м².

На визите 4 увеличение массы тела по сравнению с исходными данными составляло до $56,7 \pm 14,0$ кг, прирост массы тела по сравнению с визитом 0–1 – $4,6 \pm 3,8$ кг. Средний показатель ИМТ на визите 4 составлял $20,0 \pm 3,7$ кг/м², $Me - 19,2$ (1,1) кг/м², относительный прирост по сравнению с визитом 0–1 составлял $8,7 \pm 6,7$ %, $Me - 7,1$ (7,1) %, абсолютный прирост – $1,6 \pm 1,3$ кг/м², $Me - 1,2$ (0) кг/м² %_{исх.} (рис. 1).

Динамика показателей потового теста представлена следующим образом:

- средние показатели потового теста на визите 2 – $82,2 \pm 19,1$ ммоль/л, $Me - 80,0$ (24,0) ммоль/л;
- абсолютное снижение по сравнению с визитом 0–1 – $40,2 \pm 21,5$ ммоль/л, $Me - 41$ (37) ммоль/л;
- относительное снижение – $32,4 \pm 15,3$ %, $Me - 36,0$ (23,0) %.

Аналогичные показатели потового теста на визите 3 составляли $82,9 \pm 17,7$ ммоль/л, $Me - 85,0$ (21) ммоль/л. Абсолютное снижение по сравнению с визитом 0–1 составило $39,5 \pm 22,9$ ммоль/л, $Me - 41$ (33) ммоль/л, а относительное снижение по сравнению

с исходными данными до старта лечения в среднем – $31,5 \pm 15,7$ %, $Me - 32,5$ (30,8) %.

Средние показатели потового теста на визите 4 составляли $81,6 \pm 15,7$ ммоль/л, $Me - 83$ (20) ммоль/л, причем абсолютное снижение по сравнению с визитом 0–1 составило $40,7 \pm 25,3$ ммоль/л, $Me - 35$ (32) ммоль/л, в то время как относительное снижение составило $32,1 \pm 15,3$ %, $Me - 28,4$ (23) % (рис. 2).

Результаты спирометрии, полученные в ходе лечения, представлены на рис. 3. Динамика показателей спирометрии распределена следующим образом:

- средние значения показателя ОФВ₁ на визите 2 – $57,4 \pm 24,9$ %_{долж.}, $Me - 46,0$ (49,9) %_{долж.};
- относительное увеличение показателя по сравнению с данными визита 0–1 до старта терапии – $30,2 \pm 27,9$ %_{долж.} ($Me - 27,4$ (17,0));
- абсолютное увеличение ОФВ₁ на визите 2 по сравнению с визитом 0–1 – $11,1 \pm 7,4$ %, $Me - 8,4$ (12,8) %.

Средние значения показателя ОФВ₁ на визите 3 составляли $59,2 \pm 24,3$ %_{долж.}, $Me - 24,3$ (46,5) %_{долж.}, относительное увеличение показателя по сравнению с данными визита 0–1 до старта терапии – $35,5 \pm 27,3$ %_{долж.} ($Me - 46,7$ (46,5) %_{долж.}). Абсолютное увеличение ОФВ₁ на визите 3 по сравнению с визитом 0–1 – $12,9 \pm 8,1$ %, $Me - 11,2$ (11,2) %.

Средние значения показателя ОФВ₁ на визите 4 составляли $58,5 \pm 23,3$ %_{долж.}, $Me - 47,4$ (11,4) %_{долж.}, относительное увеличение показателя по сравнению с данными визита 0–1 до старта терапии – $34,7 \pm 28,4$ %_{долж.} ($Me - 31,5$ (7,1) %_{долж.}). Абсолютное увеличение ОФВ₁ на визите 4 по сравнению с визитом 0–1 – $12,2 \pm 7,6$ %, $Me - 11,6$ (4,8) %.

Средние значения показателя ФЖЕЛ на визите 2 составляли $88,2 \pm 20,4$ %_{долж.}, относительное увеличение ФЖЕЛ по сравнению с данными до старта терапии – $15,8 \pm 10,2$ %.

На визитах 3 и 4 средние значения показателя ФЖЕЛ составляли $89,6 \pm 17,8$ и $88,7 \pm 15,9$ % соответ-

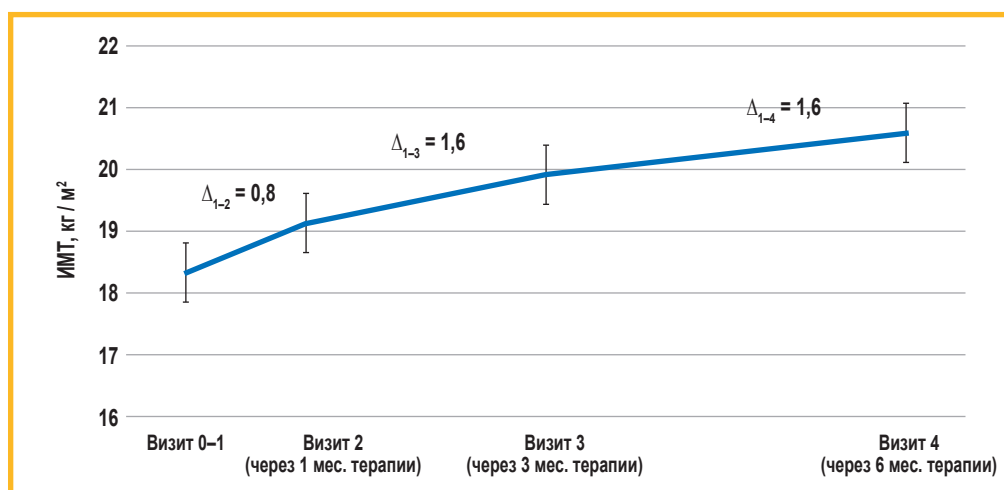


Рис. 1. Динамика индекса массы тела на фоне таргетной терапии генерическим препаратом элексафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор: показатели индекса массы тела на визите 4 значительно отличались от полученных на визите 0–1 ($p = 0,003$)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; Δ – разница между усредненным значением индекса массы тела между последующим и предыдущим визитами.

Figure 1. Changes in the body mass index during targeted therapy with a generic drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ivacaftor: the visit 4 values were significantly different from those at visits 0 – 1 ($p = 0,003$)

Note: Δ , difference between the average body mass index at the subsequent and previous visits.

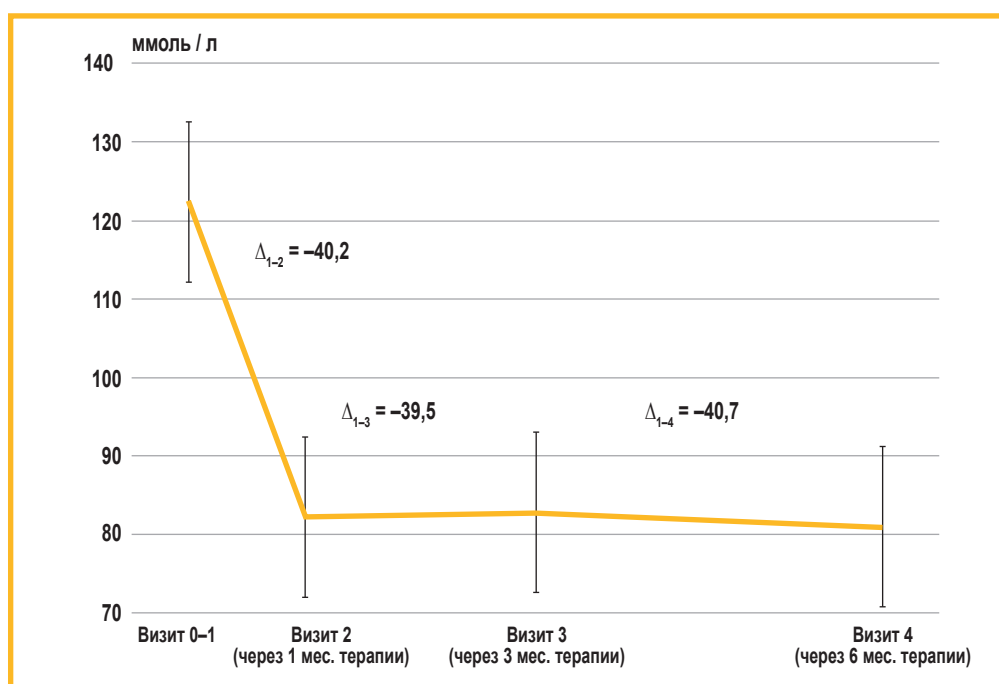


Рис. 2. Динамика показателя потового теста (ммоль / л) на фоне таргетной терапии генерическим препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор: показатели на визите 4 значительно отличаются от полученных на визите 0–1 ($p = 0,003$)
Примечание: Δ – разница между усредненным показателем потового теста между последующим и предыдущим визитами.

Figure 2. Changes in the sweat test results (mmol/l) during targeted therapy with a generic drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ivacaftor: sweat test results at visit 4 were significantly different from sweat test results at visit 0 – 1 ($p = 0,003$)

Note: Δ , the difference between the average sweat test score at the subsequent and previous visits.

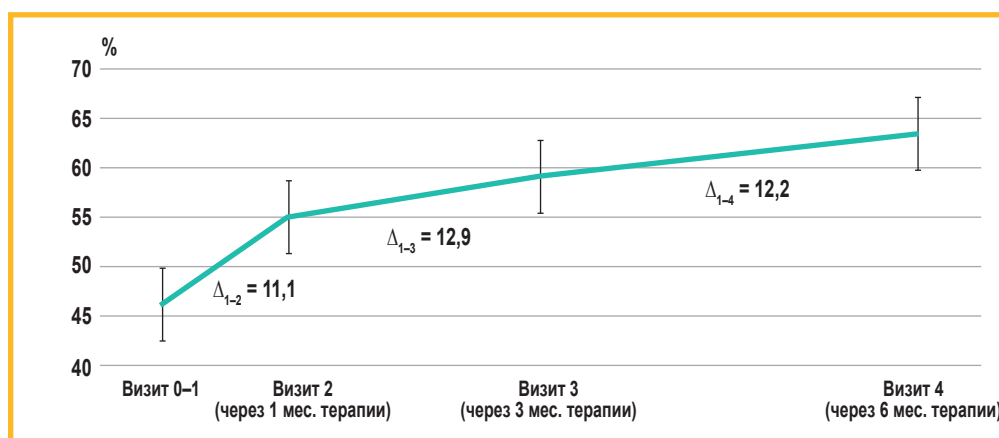


Рис. 3. Динамика усредненного показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду на фоне таргетной терапии генерическим препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор: показатели на визите 4 значительно отличались от полученных на визите 0–1 ($p = 0,004$)

Примечание: Δ – разница между усредненным показателем объема форсированного выдоха за 1-ю секунду между последующим и предыдущим визитами, полученная арифметическим вычитанием.

Figure 3. Dynamics of the average forced expiratory volume in 1 second indicator during target therapy with the generic drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ivacaftor (forced expiratory volume in 1 second indicators at visit 4 were significantly different from forced expiratory volume in 1 second indicators obtained at visit 0 – 1 ($p = 0,004$))

Note: Δ , the difference between the average forced expiratory volume in 1 second between the subsequent and previous visits.

ственно, при этом относительное увеличение ФЖЕЛ на визите 3 относительно стартовых данных составило $17,2 \pm 10,9$ %_{долж.}, а на визите 4 – $16,3 \pm 10,0$ %.

Средние значения чувствительного показателя к наличию или отсутствию ухудшения проходимости дыхательных путей пациента – индекса Тиффно – на визите 2 составляли $58,1 \pm 17,3$ %, относительное увеличение показателя по сравнению с данными визита 0–1 – $3,9 \pm 10,4$ %.

Средние значения индекса Тиффно на визите 3 составляли $59,9 \pm 17,7$ %, относительное увеличение по сравнению с визитом 0–1 – $7,5 \pm 10,9$ %.

На визите 4 средние значения индекса Тиффно составляли $59,4 \pm 16,5$ %, а относительное увеличение показателя по сравнению с данными до начала терапии – $7,4 \pm 12,5$ %.

Положительная динамика показателей спирометрии сопровождалась и уменьшением количества

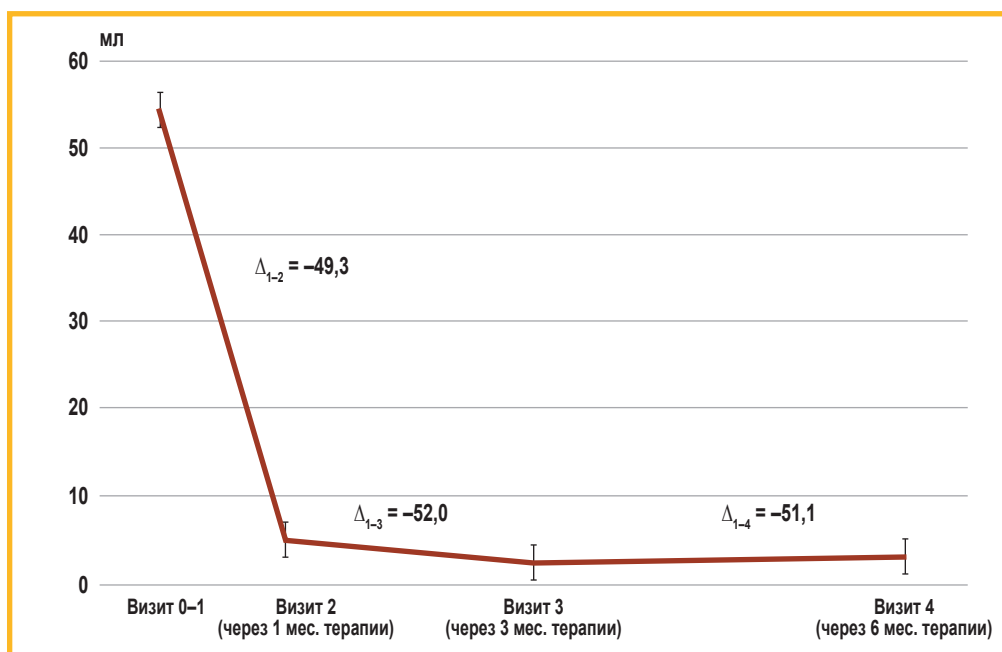


Рис. 4. Динамика усредненного показателя объема мокроты (мл) на фоне таргетной терапии генерическим препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор: показатели на визите 4 значимо отличались от полученных на визите 0–1 ($p = 0,003$)
Примечание: Δ – разница между усредненными показателями объема мокроты на последующем и предыдущем визитах.

Figure 4. Changes in the average sputum volume (ml) during targeted therapy with a generic drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ivacaftor: values at visit 4 were significantly different from those at visit 0 – 1 ($p = 0,003$)

Note: Δ , the difference between the average sputum volume between the subsequent and previous visits.

отделяемой мокроты. Изменения в оценке объема отделяемой мокроты на фоне таргетной терапии представлены на рис. 4.

Наблюдался общий тренд к снижению и стабилизации объема мокроты в течение терапии, при этом наиболее значимая разница наблюдалась спустя 1 мес. после начала терапии.

Так, средние значения показателя объема мокроты на визите 2 составляли $5,2 \pm 5,3$ мл, $Me = 5,0$ (10) мл, относительное снижение количества мокроты по сравнению с данными визита 0–1 (до старта терапии) –

$85,2 \pm 18,8$ %, $Me = 93,3$ (25), абсолютное снижение – $49,3 \pm 44,6$ мл, $Me = 30,0$ (40,5) мл.

Средние значения показателя объема мокроты на визите 3 составляли $2,5 \pm 2,5$ мл, $Me = 3,0$ (10,0) мл, относительное снижение количества мокроты по сравнению с данными визита 0–1 (до старта терапии) – $93,5 \pm 8,4$ %, $Me = 96,7$ (12,5) %, абсолютное снижение – $52,0 \pm 43,9$ мл, $Me = 35,0$ (30,0) мл.

Средние значения показателя объема мокроты на визите 4 составляли $3,5 \pm 3,9$ мл, $Me = 3,0$ (5) мл, относительное снижение количества мокроты по сравнению с данными визита 0–1 (до старта терапии) –

Таблица
Динамика антропометрических, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с муковисцидозом при терапии тройной фиксированной комбинацией элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор от визита 0–1 (старт) до визита 4 (6 мес. терапии)

Table
Anthropomorphic, laboratory and instrumental indicators of patients with cystic fibrosis at the start (visit 0 – 1) and at 6 months (visit 4) of fixed triple combination of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ivacaftor

Показатель	Визит	n	M	SD	Me	IQR	Абсолютное изменение	Относительное изменение, %	p
ИМТ, кг / м ²	0–1	11	18,30	2,90	17,80	2,10	$1,6 \pm 1,3$	$8,7 \pm 6,7$	< 0,01
	4 (через 6 мес. терапии)	8	20,0	3,7	19,2	1,1			
ОФВ ₁ , % долж.	0–1	11	46,2	23,6	36,0	42,0	$12,2 \pm 7,6$	$34,7 \pm 28,4$	< 0,01
	4 (через 6 мес. терапии)	8	58,5	23,3	47,4	11,4			
Потовый тест, ммоль / л	0–1	11	122,4	16,7	121,0	13,0	$40,7 \pm 25,3$	$32,1 \pm 15,3$	< 0,01
	4 (через 6 мес. терапии)	8	81,6	15,7	83,0	20,0			
Объем откашливаемой мокроты, мл	0–1	11	54,5	44,1	40,0	30,0	$51,1 \pm 44,7$	$90,2 \pm 12,7$	< 0,01
	4 (через 6 мес. терапии)	8	3,5	3,9	3,0	5,0			

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; p – критерий Уилкоксона.

Note: p, Wilcoxon test.

нению с данными визита 0–1 (до старта терапии) – $90,2 \pm 12,7 \%$, $Me - 96,7 (12,5) \%$, абсолютное снижение – $51,1 \pm 44,7$ мл, $Me - 30,0 (30,7)$ мл.

$Me SpO_2$ на визитах 2, 3 и 4 составила 96 (2), 97 (2), 98 (2), а показатели одышки по шкале MRC – 0 (1), 0 (0), 0 (1) соответственно. Бронхолегочные обострения практически не наблюдались: Me частоты бронхолегочных обострений за весь период терапии составила 0 (1).

Как следует из представленных данных, на фоне таргетной терапии генерическим препаратом ELX / TEZ / IVA + IVA отмечалось значимое улучшение не только показателей спирометрии ($O_{ФВ_1}$, ФЖЕЛ, индекса Тиффно) и потового теста, но и оценки одышки по шкале MRC (в баллах), SpO_2 и количества отделяемой мокроты.

Обсуждение

Положительная динамика ИМТ у пациентов, получающих таргетную терапию генерическим препаратом тройной фиксированной комбинации ELX / TEZ / IVA + IVA, согласуется с данными литературы. По данным проведенных ранее клинических исследований III фазы продемонстрировано значительное увеличение ИМТ во время терапии ELX / TEZ / IVA + IVA [13].

Эти улучшения также подтверждаются результатами, полученными в условиях реальной клинической практики. Так, отмечался значительный прирост всех параметров, связанных с усвоением питательных веществ, – МТ, ИМТ, уровня холестерина и альбумина, а липидный профиль улучшался независимо от состава рациона питания [19, 20]. Отмечено положительное влияние тройной фиксированной комбинации ELX / TEZ / IVA + IVA на ИМТ, что также соотносится с данными отечественного исследования [21].

Выявленная положительная динамика показателей потового теста также находит подтверждение в научных публикациях. По данным российского наблюдения за пациентами ($n = 158$) в возрасте 6–18 лет, получавшими генерический препарат ELX / TEZ / IVA + IVA, через 6 мес. показано достоверное снижение показателей потовой пробы со 119 до 75,7 ммоль / л [21].

Полученные в рамках настоящего исследования данные спирометрии согласуются с таковыми, представленными в публикации, в которой освещаются результаты клинического исследования III фазы с участием пациентов с МВ в возрасте 12 лет и старше с субнормальным показателем $O_{ФВ_1}$ по спирометрии – $40–90 \%$ долж.. По результатам настоящего исследования установлено, что при терапии генерическим препаратом ELX / TEZ / IVA + IVA повысились все показатели, которыми характеризуется респираторная функция [13].

Даже при лечении в течение 1 мес. тройной фиксированной комбинацией ELX / TEZ / IVA + IVA у пациентов с МВ с прогрессирующим ухудшением функции легких показатель $O_{ФВ_1}$ улучшился на 11–13 % [22, 23], что привело в итоге к выраженному снижению (на 55–83 %) числа трансплантаций легких, связанных с МВ, в центрах МВ в США, Франции

и Германии [24]. Как следствие, значительно снизилась потребность во внутривенном введении антибактериальных препаратов, кислородотерапии и неинвазивной вентиляции легких [23].

Сообщалось о среднем абсолютном увеличении $O_{ФВ_1}$ на 14 пунктов после 24 нед. терапии генерическим препаратом ELX / TEZ / IVA + IVA у пациентов с МВ с одним аллелем *F508del* и $O_{ФВ_1}$ на 40–90 % на исходном уровне [13]. Аналогичное абсолютное увеличение $O_{ФВ_1}$ на 15 % наблюдалось у пациентов с МВ во Франции, Нидерландах и Бельгии на поздних стадиях заболевания легких ($O_{ФВ_1} < 40 \%$ исх.) [24].

В условиях реальной клинической практики таргетная терапия также оказывала влияние на анатомо-физиологические параметры дыхательной системы, в частности, индекс легочного клиренса, качество вентиляции и перфузии, при этом отмечено улучшение данных показателей, а также уменьшение степени закупорки дыхательных путей слизи и толщины стенок бронхов [25]. По данным функциональной магнитно-резонансной томографии показано улучшение вентиляции и перфузии [26, 27]. Описано также уменьшение частоты эпизодов десатурации кислородом, апноэ и гипопноэ у взрослых пациентов с МВ во время сна на фоне таргетной терапии указанным генерическим препаратом [28].

Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с таковыми, представленными в отечественном исследовании, по результатам которого отмечено улучшение показателей спирометрии через 6 мес. таргетной терапии по сравнению с исходными до ее старта. При анализе показателей $O_{ФВ_1}$ отмечено достоверное повышение Me в группе пациентов, получавших ELX / TEZ / IVA + IVA (с 73 до 95 %, прирост $Me - 9 \%$) [21].

Необходимо отметить, что в настоящем исследовании рост показателей $O_{ФВ_1}$ был чуть менее выраженным по сравнению с результатами исследований III фазы, в которых принимали участие пациенты более молодого возраста с умеренным нарушением функции легких ($O_{ФВ_1} > 40 \%$) [29].

По данным исследования фазы III показано, что у пациентов, получавших ELX / TEZ / IVA + IVA, через 4 нед. улучшились показатели $O_{ФВ_1}$ с устойчивым улучшением через 24 нед. Частота легочных обострений снизилась на 63 %, а концентрация хлоридов пота – на 41,8 ммоль / л по сравнению с таковыми показателями на старте терапии, при этом отмечены безопасность и приемлемый профиль побочных эффектов. У большинства пациентов НЯ были легкими или умеренными (кожная сыпь, повышение уровня трансаминаз, умеренное повышение артериального давления). НЯ, которые привели к прекращению режима исследования, выявлены у 1 % пациентов в группе получавших ELX / TEZ / IVA + IVA (прекратили лечение 2 больных: из-за сыпи у 1 пациента и портальной гипертензии у 1 пациента с ранее существовавшим циррозом печени) [2, 30].

В рамках настоящего исследования таргетная терапия генерическим препаратом ELX / TEZ / IVA + IVA хорошо переносилась пациентами, на фоне лечения

серьезных НЯ не отмечено. Пациентов, прекративших лечение по причине развития НЯ, не выявлено.

Через 3 мес. лечения часть пациентов ($n = 3$) переведены на другую таргетную терапию по административным причинам, не связанным с безопасностью лечения.

У 5 пациентов выявлена преходящая умеренная билирубинемия, у двух из них — в сочетании с транзиторным повышением печеночных ферментов с последующей нормализацией указанных параметров. У 1 пациента с билирубинемией в ходе исследования диагностирован генетически детерминированный синдром Жильбера. Указанные явления не расценены как клинически значимые, при этом не потребовалось отмены или снижения дозы препарата таргетной терапии или дополнительной фармакологической поддержки.

У 3 пациентов в начале лечения отмечалась кожная сыпь, у одного из них — также кратковременное расстройство стула. Сыпь купирована приемом антигистаминных препаратов, отмены или снижения дозы таргетного препарата не потребовалось. Нарушения стула регрессировали без какой-либо фармакологической поддержки. У 1 пациента отмечалась эозинофилия до 8,4 %, еще у 1 пациента — сухость глаз, купированные самостоятельно и не расцененные как клинически значимые, при которых отмены или снижения дозы препарата таргетной терапии и назначения дополнительной терапии для их купирования не потребовалось.

Полученные в рамках настоящего исследования данные по безопасности согласуются литературными. Опубликованные данные по безопасности CFTR-модуляторов подтверждают хорошую переносимость таргетной терапии. По результатам клинических исследований III фазы по применению генерического препарата ELX / TEZ / IVA + IVA сообщалось о частоте появления сыпи в 4–10,9 % случаев. В реальной клинической практике наблюдались многочисленные побочные кожные реакции в виде сыпи, медикаментозных угрей, эруптивных меланоцитарных невусов и токсического эпидермального некролиза [31].

Лекарственное повреждение печени известно как потенциальный побочный эффект модуляторов CFTR [32], а желчные колики могут возникать вскоре после начала приема тройной комбинации ELX / TEZ / IVA + IVA. После начала терапии CFTR-модуляторами через 3 мес. отмечено незначительное повышение в сыворотке крови уровней билирубина и печеночных трансаминаз; данный эффект сохранялся, но не нарастал в дальнейшем у большинства пациентов с МВ, хотя по данным обсервационного исследования отмечено негативное влияние тройной комбинации ELX / TEZ / IVA + IVA на структуру печени (по данным эластометрии) и изменение метаболизма желчных кислот у детей и подростков [33].

Ограничения исследования. Ограничения настоящего исследования обусловлены малой выборкой пациентов, что могло оказать влияние на статистические результаты, и отсутствием группы сравнения, состоящей из пациентов, получающих оригиналь-

ный препарат Трикафта® (Вертекс Фармасьютикалс, США). Для более убедительного подтверждения эффективности и безопасности применения генерического препарата Трилекс® (Тюттор С.А.С.И.Ф.И.А., Буэнос-Айрес, Аргентина) требуются дополнительные исследования с участием более многочисленной когорты пациентов.

Заключение

Впервые в России в рамках рутинной клинической практики выполнено исследование по оценке эффективности и безопасности влияния таргетной терапии с использованием фиксированной тройной комбинации потенциатора и корректоров CFTR — генерического препарата ELX / TEZ / IVA + IVA на состояние клинко-функциональных показателей у пациентов с документированным МВ, подтвержденным результатами генетического анализа.

Продемонстрированы выраженные положительные эффекты в отношении показателей дыхательной функции, потового теста, нутритивного статуса. Лекарственный препарат хорошо переносится, отмечается клиническое улучшение в виде уменьшения интенсивности кашля, объема мокроты, улучшения ежедневной переносимости физической нагрузки, увеличения МТ.

Уже к окончанию 1-го месяца патогенетической терапии генерическим препаратом ELX / TEZ / IVA + IVA показатель ОФВ₁ увеличился в среднем на 11,1 %^{дож.}, среднее снижение показателей потового теста составило 40,2 ммоль / л, МТ пациентов увеличилась в среднем на 2,2 кг, что согласуется с данными многочисленных зарубежных исследований, по результатам которых продемонстрировано увеличение антропометрических показателей, улучшение показателей дыхательной функции и потового теста уже через 4 нед. от начала таргетной терапии [2, 30].

К окончанию 6-го месяца таргетной терапии препаратом ELX / TEZ / IVA + IVA также продемонстрировано значимое улучшение показателей ФЖЕЛ, ОФВ₁, индекса Тиффно, уменьшение степени выраженности одышки, оцениваемой по mMRC, уменьшение количества отделяемой мокроты, улучшение SpO₂, значимое снижение показателей потового теста по сравнению с таковыми до начала таргетной терапии.

Таким образом, по результатам НИР на небольшой выборке взрослых пациентов с МВ продемонстрированы клинко-функциональная эффективность и безопасность в течение 6 мес. терапии генерическим препаратом ELX / TEZ / IVA + IVA (Трилекс®).

Литература

1. Shteinberg M., Haq I.J., Polineni D., Davies J.C. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2021; 397 (10290): 2195–2211. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3.
2. Taylor-Cousar J.L., Mall M.A., Ramsey B.W. et al. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res*. 2019; 5 (2): 00082–02019. DOI: 10.1183/23120541.00082-2019.
3. Turcios N. L. Cystic fibrosis lung disease: an overview. *Respir. Care*. 2020; 65 (2): 233–251. DOI: 10.4187/respcare.06697.

4. Zaher A., ElSaghy J., ElSori D. et al. A review of Trikafta: triple cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulator therapy. *Cureus*. 2021; 13 (7): e16144. DOI: 10.7759/cureus.16144.
5. Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г. Патофизиологические дефекты ионного транспорта эпителия дыхательных путей у больных муковисцидозом и пути их коррекции. *Атмосфера. Пульмонология и аллергия*. 2011; (4): 35–39. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/patofiziologicheskie-defekty-ionnogo-transporta-epiteliya-dyhatelnyh-putey-u-bolnyh-mukovistsidozom-i-puti-ih-korreksii/viewer>
6. Clinical and functional translation of CFTR (CFTR2). Available at: https://cfr2.org/mutations_history
7. Veit G., Avramescu R.G., Chiang A.N. et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol. Biol. Cell*. 2016; 27 (3): 424–433. DOI: 10.1091/mbc.e14-04-0935.
8. Cystic fibrosis mutation database. Available at: <https://out.easycounter.com/external/genet.sickkids.on.ca>
9. De Boeck K., Zolin A., Cuppens H. et al. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros*. 2014; 13 (4): 403–409. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.12.003.
10. Чагай Н.Б., Хайт Г.Я., Вдовина Т.М., Шафорост А.А. Муковисцидоз как полиэндокринное заболевание (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии*. 2021; 67 (2): 28–39. DOI: 10.14341/probl12694.
11. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 226–236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.
12. Rosenstein B.J. Cystic fibrosis. In: MSD manual. 2021. Available at: <https://www.msdmanuals.com/professional/pediatrics/cystic-fibrosis-cf/cystic-fibrosis>
13. Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P. et al. Elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N. Engl. J. Med*. 2019; 381 (19): 1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.
14. Patel S.D., Bono T.R., Rowe S. M., Solomon G.M. CFTR targeted therapies: recent advances in cystic fibrosis and possibilities in other diseases of the airways. *Eur. Respir. Rev*. 2020; 29 (156): 190068. DOI: 10.1183/16000617.0068-2019.
15. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 235–238. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238.
16. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med*. 2020; 8 (1): 65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
17. Lopez A., Daly C., Vega-Hernandez G. et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J. Cyst. Fibros*. 2023; 22 (4): 607–614. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.02.004.
18. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the medical research council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999; 54 (7): 581–586. DOI: 10.1136/thx.54.7.581.
19. Carnovale V., Scialò F., Gelzo M. et al. Cystic fibrosis patients with F508del/minimal function genotype: laboratory and nutritional evaluations after one year of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment. *J. Clin. Med*. 2022; 11 (23): 6900. DOI: 10.3390/jcm11236900.
20. Petersen M.C., Begnel L., Wallendorf M., Litvin M. Effect of elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros*. 2022; 21 (2): 265–271. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.11.012.
21. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Жекайте Е.К. и др. Эффективность модуляторов CFTR в клинической практике (6-месячное наблюдение). *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 189–197. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-189-197.
22. Carnovale V., Iacotucci P., Terlizzi V. et al. Effectiveness and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease with the Phe508del/minimal function genotype. *Respir. Med*. 2021; 189: 106646. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106646.
23. Martin C., Reynaud-Gaubert M., Hamidfar R. et al. Sustained effectiveness of elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor in lung transplant candidates with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros*. 2022; 21 (3): 489–496. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.01.012.
24. Burgel P.R., Durieu I., Chiron R. et al. Rapid Improvement after starting elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2021; 204 (1): 64–73. DOI: 10.1164/rccm.202011-4153OC.
25. Bec R., Reynaud-Gaubert M., Arnaud F. et al. Chest computed tomography improvement in patients with cystic fibrosis treated with elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor: early report. *Eur. J. Radiol*. 2022; 154: 110421. DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110421.
26. Graeber S.Y., Renz D.M., Stahl M. et al. Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on lung clearance index and magnetic resonance imaging in patients with cystic fibrosis and one or two F508del alleles. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2022; 206 (3): 311–320. DOI: 10.1164/rccm.202201-0219OC.
27. Streibel C., Willers C.C., Pusterla O. et al. Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in children with cystic fibrosis – a comprehensive assessment using lung clearance index, spirometry, and functional and structural lung MRI. *J. Cyst. Fibros*. 2023; 22 (4): 615–622. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.12.012.
28. Welsner M., Dietz-Terjung S., Stehling F. et al. Obstructive sleep apnea and nocturnal hypoxemia in adult patients with cystic fibrosis. *BMC Pulm. Med*. 2022; 22 (1): 446. DOI: 10.1186/s12890-022-02243-0.
29. Aalbers B.L., Mohamed Hoesein F.A.A., Hofland R.W. et al. Radiological and long-term clinical response to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease. *Pediatr. Pulmonol*. 2023; 58 (8): 2317–2322. DOI: 10.1002/ppul.26486.
30. Heijerman H.G.M., McKone E.F., Downey D.G. et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394 (10212): 1940–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
31. Okroglic L., Sohler P., Martin C. et al. Acneiform eruption following elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis. *JAMA Dermatol*. 2023; 159 (1): 68–72. DOI: 10.1001/jama-dermatol.2022.5208.
32. Tewkesbury D.H., Athwal V., Bright-Thomas R.J. et al. Longitudinal effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on liver tests at a large single adult cystic fibrosis centre. *J. Cyst. Fibros*. 2023; 22 (2): 256–262. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.01.007.
33. Schnell A., Jüngert J., Klett D. et al. Increase of liver stiffness and altered bile acid metabolism after triple CFTR modulator initiation in children and young adults with cystic fibrosis. *Liver Int*. 2023; 43 (4): 878–887. DOI: 10.1111/liv.15544.

Поступила: 06.10.23
Принята к печати: 22.11.23

References

1. Shteinberg M., Haq I.J., Polineni D., Davies J.C. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2021; 397 (10290): 2195–2211. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3.
2. Taylor-Cousar J.L., Mall M.A., Ramsey B.W. et al. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res*. 2019; 5 (2): 00082–02019. DOI: 10.1183/23120541.00082-2019.
3. Turcios N. L. Cystic fibrosis lung disease: an overview. *Respir. Care*. 2020; 65 (2): 233–251. DOI: 10.4187/respcare.06697.
4. Zaher A., ElSaghy J., ElSori D. et al. A review of Trikafta: triple cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulator therapy. *Cureus*. 2021; 13 (7): e16144. DOI: 10.7759/cureus.16144.
5. Gembitskaya T.E., Chermenskiy A.G. [Pathophysiological defects in ion transport of the respiratory tract epithelium in patients with cystic fibrosis and ways of their correction]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergiya*. 2011; (4): 35–39. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/patofiziologicheskie-defekty-ionnogo-transporta-epiteliya-dyhatelnyh-putey-u-bolnyh-mukovistsidozom-i-puti-ih-korreksii/viewer> (in Russian).
6. Clinical and functional translation of CFTR (CFTR2). Available at: https://cfr2.org/mutations_history
7. Veit G., Avramescu R.G., Chiang A.N. et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol. Biol. Cell*. 2016; 27 (3): 424–433. DOI: 10.1091/mbc.e14-04-0935.
8. Cystic fibrosis mutation database. Available at: <https://out.easycounter.com/external/genet.sickkids.on.ca>
9. De Boeck K., Zolin A., Cuppens H. et al. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros*. 2014; 13 (4): 403–409. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.12.003.
10. Chagay N.B., Khayt G.Y., Vdovina T.M., Shafarost A.A. [Cystic fibrosis being a polyendocrine disease (review)]. *Problemy endokrinologii*. 2021; 67 (2): 28–39. DOI: 10.14341/probl12694 (in Russian).

11. Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. [Targeted therapy for cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 226–236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236 (in Russian).
12. Rosenstein B.J. Cystic fibrosis. In: MSD manual. 2021. Available at: <https://www.msdmanuals.com/professional/pediatrics/cystic-fibrosis-cf/cystic-fibrosis>
13. Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P. et al. Elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (19): 1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.
14. Patel S.D., Bono T.R., Rowe S. M., Solomon G.M. CFTR targeted therapies: recent advances in cystic fibrosis and possibilities in other diseases of the airways. *Eur. Respir. Rev.* 2020; 29 (156): 190068. DOI: 10.1183/16000617.0068-2019.
15. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Shumkova G.L., Krylova N.A. [Targeted therapy for CF patients with F508del/F508del genotype]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (2): 235–238. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238 (in Russian).
16. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (1): 65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
17. Lopez A., Daly C., Vega-Hernandez G. et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (4): 607–614. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.02.004.
18. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the medical research council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999; 54 (7): 581–586. DOI: 10.1136/thx.54.7.581.
19. Carnovale V., Scialò F., Gelzo M. et al. Cystic fibrosis patients with F508del/minimal function genotype: laboratory and nutritional evaluations after one year of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (23): 6900. DOI: 10.3390/jcm11236900.
20. Petersen M.C., Begnel L., Wallendorf M., Litvin M. Effect of elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21 (2): 265–271. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.11.012.
21. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Zhekaite E.K. et al. [Efficacy of CFTR modulators in clinical practice (6-month follow-up)]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 189–197. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-189-197 (in Russian).
22. Carnovale V., Iacotucci P., Terlizzi V. et al. Effectiveness and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease with the Phe508del/minimal function genotype. *Respir. Med.* 2021; 189: 106646. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106646.
23. Martin C., Reynaud-Gaubert M., Hamidfar R. et al. Sustained effectiveness of elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor in lung transplant candidates with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21 (3): 489–496. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.01.012.
24. Burgel P.R., Durieu I., Chiron R. et al. Rapid Improvement after starting elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 204 (1): 64–73. DOI: 10.1164/rccm.202011-4153OC.
25. Bec R., Reynaud-Gaubert M., Arnaud F. et al. Chest computed tomography improvement in patients with cystic fibrosis treated with elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor: early report. *Eur. J. Radiol.* 2022; 154: 110421. DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110421.
26. Graeber S.Y., Renz D.M., Stahl M. et al. Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on lung clearance index and magnetic resonance imaging in patients with cystic fibrosis and one or two F508del alleles. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206 (3): 311–320. DOI: 10.1164/rccm.202201-0219OC.
27. Streibel C., Willers C.C., Pusterla O. et al. Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in children with cystic fibrosis – a comprehensive assessment using lung clearance index, spirometry, and functional and structural lung MRI. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (4): 615–622. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.12.012.
28. Welsner M., Dietz-Terjung S., Stehling F. et al. Obstructive sleep apnea and nocturnal hypoxemia in adult patients with cystic fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22 (1): 446. DOI: 10.1186/s12890-022-02243-0.
29. Aalbers B.L., Mohamed Hoesein F.A.A., Hofland R.W. et al. Radiological and long-term clinical response to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2023; 58 (8): 2317–2322. DOI: 10.1002/ppul.26486.
30. Heijerman H.G.M., McKone E.F., Downey D.G. et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394 (10212): 1940–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
31. Okroglic L., Sohler P., Martin C. et al. Acneiform eruption following elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis. *JAMA Dermatol.* 2023; 159 (1): 68–72. DOI: 10.1001/jama-dermatol.2022.5208.
32. Tewkesbury D.H., Athwal V., Bright-Thomas R.J. et al. Longitudinal effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on liver tests at a large single adult cystic fibrosis centre. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (2): 256–262. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.01.007.
33. Schnell A., Jüngert J., Klett D. et al. Increase of liver stiffness and altered bile acid metabolism after triple CFTR modulator initiation in children and young adults with cystic fibrosis. *Liver Int.* 2023; 43 (4): 878–887. DOI: 10.1111/liv.15544.

Received: October 06, 2023

Accepted for publication: November 22, 2023

Информация об авторах / Authors Information

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

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Leading Researcher, Scientific and Clinical Department, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research

Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Кагазезев Резуан Уматиевич — аспирант лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел. (495) 965-23-24; e-mail: kagazezhevru.64@gmail.com (ORCID <https://orcid.org/0009-0009-2500-663X>)

Rezuan U. Kagazezhev, Postgraduate student, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel. (495) 965-23-24; e-mail: kagazezhevru.64@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/000900092500663X>)

Участие авторов

Красовский С.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, подготовка, написание и редактирование текста, статистическая обработка

Кагазезев Р.У. — сбор и обработка материала

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

Authors Contribution

Krasovskiy S.A. — the concept and the design of study, collection and processing of clinical material, writing and editing the text, statistical analysis

Kagazezhev U.K. — collection and processing of clinical material

Both 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.

Микрофлора легких: норма, патологии, влияние вакцинации

М.О. Золотов¹ ✉, А.В. Жестков¹, А.В. Лямин¹, В.Д. Федотов^{2,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1

³ Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 603105, Россия, Нижний Новгород, ул. Семашко, 20

Резюме

Разработка новых методов диагностики инфекционных заболеваний, таких как полимеразная цепная реакция, секвенирование и масс-спектрометрия, позволила расширить представление о микрофлоре различных локусов организма человека в целом и респираторного тракта в частности. В легких наиболее распространены представители *Proteobacteria* (*Pseudomonas* spp., *Haemophilus* spp.), *Bacteroidetes* (*Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp.) и *Firmicutes* (*Veillonella* spp., *Streptococcus* spp.). Формирование патологического процесса в нижних дыхательных путях приводит к изменению их микробиома. Так, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких обнаруживаются микроорганизмы родов *Moraxella*, *Haemophilus* и *Acinetobacter*. К основным возбудителям внебольничной пневмонии (ВП) относятся *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и другие энтеробактерии. Атипичные возбудители пневмонии представлены *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Legionella pneumophila*. Широкая распространенность *S. pneumoniae* в популяции подтверждает необходимость применения вакцин для профилактики развития инвазивных и неинвазивных форм инфекции. **Целью** исследования явился анализ данных литературы о структуре нормальной микрофлоры легких и изучение ее роли в развитии патологических состояний. **Заключение.** Все больше исследований подтверждают важную роль нормальной микрофлоры дыхательных путей. Применение вакцинации для профилактики болезней бронхолегочной системы позволяет снизить заболеваемость и смертность от пневмонии. Однако проблема ВП не теряет своей актуальности, в частности, представляет большой интерес динамика изменений структуры возбудителей этого заболевания. Проведение вакцинопрофилактики против респираторных патогенов в совокупности с бесконтрольным приемом антибактериальных препаратов во время пандемии новой коронавирусной инфекции могли способствовать изменению как структуры микрофлоры нижних дыхательных путей в целом, так и возбудителей бактериальной ВП в частности. Выявление изменения доминирующего возбудителя влечет за собой необходимость пересмотра этиотропного лечения и организации плановой профилактики при наличии соответствующих вакцин.

Ключевые слова: микрофлора легких, вакцинация, *Streptococcus pneumoniae*, пневмония, энтеробактерии.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Золотов М.О. и соавт., 2023

Для цитирования: Золотов М.О., Жестков А.В., Лямин А.В., Федотов В.Д. Микрофлора легких: норма, патологии, влияние вакцинации. Пульмонология. 2023; 33 (6): 792–797. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-4144

Microflora of the lungs in health and disease, the impact of vaccination

Maxim O. Zolotov¹ ✉, Alexander V. Zhestkov¹, Artem V. Lyamin¹, Vasily D. Fedotov^{2,3}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Chapaevskaya 89, Samara, 443099, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

³ Federal Budgetary Scientific Institution “Nizhny Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology”, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare: ul. Semashko 20, Nizhny Novgorod, 603105, Russia

Abstract

The development of new methods for diagnosing infectious diseases, such as polymerase chain reaction, sequencing, and mass spectrometry, has made it possible to expand our understanding of the microflora of the human body in general and of the respiratory tract in particular. The most common microorganisms in lungs include *Proteobacteria* (*Pseudomonas* spp., *Haemophilus* spp.), *Bacteroidetes* (*Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp.) and *Firmicutes* (*Veillonella* spp., *Streptococcus* spp.). Pathological processes in the lower respiratory tract change the microbiome. Consequently, *Moraxella*, *Haemophilus*, and *Acinetobacter* microorganisms are found in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The main causative agents of community-acquired pneumonia include *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* and other enterobacteria. Atypical causative agents of pneumonia include *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella pneumophila*. The wide prevalence of *S. pneumoniae* in the population confirms the need for vaccines to prevent the development of invasive and noninvasive forms of infection. **The aim** of the study was to analyze literature data on the structure of the normal microflora of the lung and to investigate

its role in the development of pathological conditions. **Conclusion.** A growing body of research confirms the important role of the normal microflora of the respiratory tract. Vaccination against diseases of the bronchopulmonary system may reduce the incidence and mortality of pneumonia. However, the problem of community-acquired pneumonia is still relevant. In particular, the changes in the structure of the pathogens of this disease is of great interest. Vaccination against respiratory pathogens in combination with uncontrolled use of antibiotics during the pandemic of the new coronavirus infection could contribute to a change in the structure of both the lower respiratory microflora in general and the pathogens of bacterial community-acquired pneumonia in particular. The detection of a change in the predominant pathogen calls for revising etiotropic treatment and organizing planned prophylaxis if the appropriate vaccines are available.

Key words: microflora of the lungs, vaccination, *Streptococcus pneumoniae*, pneumonia, enterobacteria.

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

Funding. The study was not sponsored.

© Zolotov M.O. et al., 2023

For citation: Zolotov M.O., Zhestkov A.V., Lyamin A.V., Fedotov V.D. Microflora of the lungs in health and disease, the impact of vaccination. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 792–797. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-4144

В медицинской науке сформировалось устойчивое мнение, что легкие — стерильный орган [1] и в случае колонизации легочной ткани микроорганизмами развивается воспалительная реакция, которая может привести к пневмонии. Однако разработка новых методов диагностики инфекционных заболеваний, таких как полимеразная цепная реакция, секвенирование и масс-спектрометрия, позволила расширить представление о микрофлоре различных локусов организма человека в целом и респираторного тракта в частности. При этом особый интерес представляет роль микроорганизмов в возникновении и развитии заболеваний.

Нормальная микрофлора верхних и нижних дыхательных путей

Нормальная микрофлора респираторного тракта имеет широкое разнообразие и различную структуру в зависимости от локуса [2]. В полости носа доминируют *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium spp.* В носоглотке чаще выявляются представители родов *Moraxella*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*. Микрофлора ротоглотки представлена ротиями, превотеллами, стрептококками, вейлонеллами и др. В легких, по данным литературы, наиболее распространены представители *Proteobacteria* (*Pseudomonas spp.*, *Haemophilus spp.*), *Bacteroidetes* (*Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*) и *Firmicutes* (*Veillonella spp.*, *Streptococcus spp.*) [3–5].

Отмечается определенная схожесть микробиологического пейзажа верхних и нижних дыхательных путей [1, 6]. Это связывают с относительной легкостью распространения микроорганизмов из носоглотки и ротоглотки в легкие, в то время как для контаминации, например, кишечника им необходимо преодолеть кислую среду желудка, протеолитические ферменты и щелочную среду тонкой кишки, колонизационную резистентность и факторы иммунной системы толстой кишки [7].

Воздействие физических факторов в различных отделах дыхательных путей оказывают влияние на жизнедеятельность микроорганизмов и их видовое разнообразие. При продвижении от полости носа к легким повышается температура, увеличиваются влажность и pH [8, 9]. Возрастает парциальное давление углекис-

лого газа, а кислорода, напротив, снижается. Кроме того, крупные частицы (размером ≥ 10 мкм) оседают в полости носа, в то время как в легкие в основном попадают частицы размером около 1 мкм [10].

В зарубежной литературе большое внимание уделено поиску взаимосвязи между нарушениями в работе кишечника и бронхолегочной системы (кишечно-легочный перекрест — *gut–lung crosstalk*) [11–13]. Так, заболевания нижних дыхательных путей (бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), грипп, муковисцидоз (МВ) и др.) могут сопровождаться развитием системного воспаления и приводить к поражению кишечника [14]. И наоборот, изменения микрофлоры желудочно-кишечного тракта, вызванные приемом антибактериальных препаратов (АБП), недостаточным употреблением клетчатки и др., нарушают метаболизм питательных веществ, что повышает риск формирования и / или обострения болезней респираторного тракта.

Кроме того, нормальная микрофлора легких предотвращает рост и размножение микроорганизмов, которые попадают со слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Данный феномен получил название «колонизационная резистентность».

Микрофлора легких и патологические процессы

Проведены исследования, посвященные изучению влияния микрофлоры легких на развитие патологических состояний. При микроаспирации смеси оральных комменсалов у мышей обнаружены стимуляция Т-хелперов 17-го типа и повышение устойчивости к пневмококковой инфекции [15]. Также в эксперименте на мышах показано, что вдыхание непатогенного штамма кишечной палочки может приводить к активации дендритных клеток и Т-лимфоцитов и предотвращать развитие аллергических реакций [16].

Опубликованы результаты исследований, подтверждающие, что у детей, которые выросли в сельской местности, риск развития аллергических заболеваний, в т. ч. БА, ниже, чем у городских жителей [17–19]. Этот феномен связывают с меньшим использованием антисептиков и АБП и контактом с большим количеством микроорганизмов из окружающей среды.

Также имеются данные о снижении заболеваемости БА при употреблении в пищу клетчатки. Микро-

организмы метаболизируют ее с образованием короткоцепочечных жирных кислот, которые препятствуют развитию аллергического воспаления [20].

Воспалительная реакция в нижних дыхательных путях создает благоприятные условия для жизнедеятельности микробов. Альтерация базальной мембраны эпителия облегчает адгезию, а экссудация сопровождается поступлением питательных веществ (железо, аминокислоты, углеводы и др.), необходимых для роста микроорганизмов. Кроме того, в ответ на бактериальные антигены поврежденные эпителиальные клетки привлекают врожденные лимфоидные клетки 2-го типа, которые вырабатывают цитокины (IL-5, IL-13), за счет чего в очаг воспаления мигрируют эозинофилы и активируются бокаловидные клетки, в итоге стимулируя аллергическое воспаление [21].

Видовое разнообразие микрофлоры при различных заболеваниях

Формирование патологического процесса в легких приводит к изменению их микробиома. Так, у пациентов с ХОБЛ обнаруживаются микроорганизмы родов *Moraxella*, *Haemophilus* и *Actinobacter* [11].

Зарубежными исследователями проанализирована динамика структуры микрофлоры мокроты у больных ХОБЛ после перенесенной риновирусной инфекции. Зарегистрировано увеличение в исследуемом материале титра *Haemophilus influenzae*, что связано с активацией уже присутствующих в легочной ткани микроорганизмов, а не с попаданием их из других локусов [22].

Нарушения мукоцилиарного клиренса, возникающие у пациентов с МВ, способствуют микробной колонизации легочной ткани [23]. При этом состав микробиома легких у детей с МВ с первых месяцев жизни отличается от такового у здоровых: в нем выявляются представители нормальной микрофлоры родов *Streptococcus*, *Prevotella*, *Rothia*, *Veillonella*, *Gemella*, *Neisseria*, *Actinomyces* и *Haemophilus*. При этом до 50 % общего микробного сообщества составляют стафилококки и *Pseudomonas aeruginosa* [24]. Начиная со 2-го десятилетия жизни пациентов с МВ разнообразие микроорганизмов снижается, прогрессивно увеличивается доля *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia spp.*, что сопровождается снижением дыхательной функции легких [25].

Изменения микрофлоры отмечены не только у лиц с хроническими заболеваниями [26]. При остром воспалении (например, бактериальной пневмонии) отмечается снижение микробиологического разнообразия в легких [27]. Также острые инфекции легочной ткани являются наиболее частой причиной тяжелого сепсиса [28].

У пациентов с бронхоэктазами в мокроте часто обнаруживаются *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, энтеробактерии, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* [29]. Американскими исследователями выявлен высокий уровень колонизации легких в таких случаях и нетуберкулезными микобактериями [30].

Микрофлора и пневмония

Расширение знаний о составе и функции микрофлоры привело к изменению представления о патогенезе пневмонии [27]. Возникновение этого заболевания связывают с нарушением микробиологического гомеостаза (под воздействием факторов окружающей среды, при приеме АБП и др.). Создаются микроэкологические условия для ресурсного доминирования 1 вида или группы микроорганизмов, что может приводить к реализации их патогенного потенциала. Например, дисбиоз слизистых оболочек в совокупности со снижением эффективности мукозального иммунитета и нарушением мукоцилиарного клиренса могут способствовать попаданию в нижние дыхательные пути микроорганизмов порядка *Enterobacterales*. Факторы патогенности энтеробактерий (пили 1-го и 3-го типа, капсула, липополисахарид клеточной стенки и др.) вызывают воспаление в легочной ткани и формирование пневмонии.

Нельзя отрицать высокую роль определенных микроорганизмов в развитии той или иной патологии. В зарубежных источниках литературы к основным возбудителям внебольничной пневмонии (ВП) относят *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и другие энтеробактерии. Атипичные возбудители пневмонии представлены *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Legionella pneumophila* [31, 32]. Данные российских исследователей также подтверждают высокую этиологическую роль пневмококка, энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий [33–36], а также *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *L. pneumophila* [37].

В ряде источников анализируется динамика изменения доминирующих возбудителей пневмонии в течение нескольких лет. В Российской Федерации проведено ретроспективное исследование пациентов, госпитализированных с диагнозом ВП в 2010–2014 гг. [38]. Наиболее часто (20–50 %) в их мокроте выявлялся пневмококк. Среди представителей энтеробактерий выделены кишечная палочка (1,1–2,8 %) и *Citrobacter spp.* (1,7–9,3 %); среди представителей неферментирующих грамотрицательных бактерий — синегнойная палочка (2–5 %). Не обнаружены *H. influenzae*, *K. pneumoniae*. К сожалению, оценка статистической значимости полученных результатов в разные годы не проводилась.

Вакцинопрофилактика пневмонии

И российскими, и зарубежными исследованиями подтверждена значительная роль пневмококка в возникновении пневмонии. Существуют > 90 различных его серотипов, 20 — вызывают тяжелые инфекционные поражения. Широкая распространенность *S. pneumoniae* в популяции подтверждает необходимость применения вакцин для профилактики развития инвазивных и неинвазивных форм инфекции.

Разработаны 2 вида пневмококковых вакцин. Полисахаридная пневмококковая вакцина (ППВ) применяется в клинической практике > 30 лет и доказала

свою безопасность и эффективность. В ее состав входят полисахаридные антигены 23 наиболее распространенных серотипов пневмококка. Особенностью иммунного ответа на ППВ-23 является стимуляция В-лимфоцитов, что приводит к синтезу специфических IgM. Однако иммунный ответ на полисахаридные антигены не формируется у детей раннего возраста [39]. Кроме того, сформированный иммунитет нестойкий, что требует проведения ревакцинации каждые 5 лет [40].

Разработка методики связывания полисахаридных антигенов с белком-носителем (например, дифтерийным анатоксином) способствовала повышению эффективности иммунизации за счет вовлечения в иммунные реакции Т-лимфоцитов и образования клеток иммунологической памяти [41]. Созданные таким образом пневмококковые вакцины получили название конъюгированных (ПКВ). Последняя разработанная ПКВ содержит полисахариды 13 серотипов пневмококка.

Проведено множество клинических исследований по изучению эффективности ПКВ-13 [42–44]. Продemonстрировано, что препарат формирует напряженный иммунитет у детей первых лет жизни и способствует снижению уровня носительства *S. pneumoniae* на слизистой оболочке верхних дыхательных путей [45]. Однако стоит учитывать, что элиминация пневмококка высвобождает экологическую нишу, которую могут занять другие микроорганизмы, в т. ч. потенциальные возбудители пневмонии. Применение ПКВ-13 рекомендовано лицам с хроническими болезнями легких, иммунодефицитами, сахарным диабетом и другими патологическими состояниями, сопровождающимися повышенным риском возникновения пневмонии [46].

ППВ и ПКВ дополняют друг друга [47], для достижения наибольшей эффективности необходимо применять оба препарата. Если пациент ранее не был привит против пневмококка, то однократно вводится ПКВ-13, через год — ППВ-23, далее, через 5 лет, проводится ревакцинация ею же. Если же первой была введена ППВ-23, то через 1 год используется ПКВ-13, а через 5 лет проводится ревакцинация ППВ-23. Для лиц с иммунодефицитными состояниями интервал между введениями ПКВ-13 и ППВ-23 необходимо сокращать, но он должен составлять ≥ 8 нед.

Заключение

Проводится все больше исследований, подтверждающих высокую роль нормальной микрофлоры дыхательных путей. Формирование колонизационной резистентности, контакт с большим количеством микроорганизмов препятствуют развитию аллергических и инфекционных болезней респираторного тракта. При формировании хронических патологических процессов в легких изменяется структура микробиологического пейзажа, что может приводить к ухудшению клинической симптоматики и снижению эффективности проводимой терапии.

Применение вакцинации для профилактики болезней бронхолегочной системы позволяет снизить заболеваемость и смертность от пневмонии. Однако проблема ВП не теряет своей актуальности. Представляет большой интерес динамика изменений структуры возбудителей этого заболевания. Вакцинопрофилактика против респираторных патогенов в совокупности с бесконтрольным приемом АБП во время пандемии новой коронавирусной инфекции могли способствовать изменению структуры как микрофлоры нижних дыхательных путей в целом, так и возбудителей бактериальной ВП в частности.

Поэтому необходим постоянный мониторинг структуры возбудителей, т. к. превалирование того или иного вида микроорганизмов (а в некоторых случаях может идти речь даже об отдельных штаммах) в этиологической структуре заболевания зависит от множества факторов окружающей среды и эпидемиологических особенностей циркуляции микроорганизмов в популяции. Выявление изменения доминирующего возбудителя влечет за собой необходимость пересмотра этиотропного лечения и организации плановой профилактики при наличии соответствующих вакцин.

Литература / References

1. Segal L.N., Alekseyenko A.V., Clemente J.C. et al. Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation. *Microbiome*. 2013; 1 (1): 19. DOI: 10.1186/2049-2618-1-19.
2. Man W.H., de Steenhuijsen Pitsers W.A., Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017; 15 (5): 259–270. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.14.
3. Moffatt M.F., Cookson W.O. The lung microbiome in health and disease. *Clin. Med. (Lond.)*. 2017; 17 (6): 525–529. DOI: 10.7861/clinmedicine.17-6-525.
4. Charlson E.S., Bittinger K., Chen J. et al. Assessing bacterial populations in the lung by replicate analysis of samples from the upper and lower respiratory tracts. *PLoS One*. 2012; 7 (9): e42786. DOI: 10.1371/journal.pone.0042786.
5. Charlson E.S., Bittinger K., Haas A.R. et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (8): 957–963. DOI: 10.1164/rccm.201104-0655OC.
6. Bassis C.M., Erb-Downward J.R., Dickson R.P. et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio*. 2015; 6 (2): e00037. DOI: 10.1128/mBio.00037-15.
7. 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. Brunworth J.D., Garg R., Mahboubi H. et al. Detecting nasopharyngeal reflux: a novel pH probe technique. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2012; 121 (7): 427–430. DOI: 10.1177/000348941212100701.
9. Keck T., Lindemann J. Numerical simulation and nasal air-conditioning. *GMS Curr. Top. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 2010; 9: Doc08. DOI: 10.3205/cto000072.
10. Hatch T.F. Distribution and deposition of inhaled particles in respiratory tract. *Bacteriol. Rev.* 1961; 25 (3): 237–240. DOI: 10.1128/br.25.3.237-240.1961.
11. Ubags N.D.J., Marsland B.J. Mechanistic insight into the function of the microbiome in lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): 1602467. DOI: 10.1183/13993003.02467-2016.
12. Segal L.N., Rom W.N., Weiden M.D. Lung microbiome for clinicians. New discoveries about bugs in healthy and diseased lungs. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (1): 108–116. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201310-339FR.

13. Fujimura K.E., Demoor T., Rauch M. et al. House dust exposure mediates gut microbiome Lactobacillus enrichment and airway immune defense against allergens and virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014; 111 (2): 805–810. DOI: 10.1073/pnas.1310750111.
14. Wang J., Li F., Wei H. et al. Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation. *J. Exp. Med.* 2014; 211 (12): 2397–2410. DOI: 10.1084/jem.20140625.
15. Wu B.G., Sulaiman I., Tsay J.J. et al. Episodic aspiration with oral commensals Induces a MyD88-dependent, pulmonary T-helper cell type 17 response that mitigates susceptibility to Streptococcus pneumoniae. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (9): 1099–1111. DOI: 10.1164/rccm.202005-1596OC.
16. Nembrini C., Sichelstiel A., Kisielow J. et al. Bacterial-induced protection against allergic inflammation through a multicomponent immunoregulatory mechanism. *Thorax*. 2011; 66 (9): 755–763. DOI: 10.1136/thx.2010.152512.
17. Ege M.J., Mayer M., Normand A.C. et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (8): 701–709. DOI: 10.1056/NEJMoa1007302.
18. Ege M.J., Bieli C., Frei R. et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (4): 817–823. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.12.1307.
19. Roduit C., Wohlgensinger J., Frei R. et al. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (1): 179–185. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.010.
20. Marsland B.J., Trompette A., Gollwitzer E.S. The gut–lung axis in respiratory disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (Suppl. 2): S150–S156. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201503-133AW.
21. McKenzie A.N. Type-2 innate lymphoid cells in asthma and allergy. *Ann. Thorac. Soc.* 2014; 11 (Suppl. 5): S263–270. DOI: 10.1513/annalsats.201403-097aw.
22. Molyneux P.L., Mallia P., Cox M.J. et al. Outgrowth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (10): 1224–1231. DOI: 10.1164/rccm.201302-0341OC.
23. Lynch S.V., Bruce K.D. The cystic fibrosis airway microbiome. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013; 3 (3): a009738. DOI: 10.1101/csh-perspect.a009738.
24. Prevaes S.M., de Steenhuijsen Piters W.A., de Winter-de Groot K.M. et al. Concordance between upper and lower airway microbiota in infants with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (3): 1602235. DOI: 10.1183/13993003.02235-2016.
25. Coburn B., Wang P.W., Diaz Caballero J. et al. Lung microbiota across age and disease stage in cystic fibrosis. *Sci. Rep.* 2015; 5: 10241. DOI: 10.1038/srep10241.
26. Huffnagle G.B., Dickson R.P. The bacterial microbiota in inflammatory lung diseases. *Clin. Immunol.* 2015; 159 (2): 177–182. DOI: 10.1016/j.clim.2015.05.022.
27. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Huffnagle G.B. Towards an ecology of the lung: new conceptual models of pulmonary microbiology and pneumonia pathogenesis. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (3): 238–246. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70028-1.
28. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (9): 840–851. DOI: 10.1056/NEJMr1208623.
29. Flume P.A., Chalmers J.D., Olivier K.N. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet*. 2018; 392 (10150): 880–890. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31767-7.
30. Aksamit T.R., O'Donnell A.E., Barker A. et al. Adult patients with bronchiectasis: a first look at the US bronchiectasis research registry. *Chest*. 2017; 151 (5): 982–992. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.055.
31. Ferreira-Coimbra J., Sarda C., Rello J. Burden of community-acquired pneumonia and unmet clinical needs. *Adv. Ther.* 2020; 37 (4): 1302–1318. DOI: 10.1007/s12325-020-01248-7.
32. Kolditz M., Ewig S. Community-acquired pneumonia in adults. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2017; 114 (49): 838–848. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0838.
33. Невзорова В.А., Туркутюков В.Б., Мартыненко И.М. и др. Микробиологические аспекты диагностики внебольничной пневмонии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2004; (18): 15–17. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiologicheskie-aspekty-diagnostiki-vnebolnichnoy-pnevmonii/viewer> / Nevzorova V.A., Turkutyukov V.B., Martynenko I.M. et al. [Microbiological aspects of outpatient pneumonia diagnostics]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2004; (18): 15–17. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiologicheskie-aspekty-diagnostiki-vnebolnichnoy-pnevmonii/viewer> (in Russian).
34. Бруснигина Н.Ф., Мазепа В.Н., Самохина Л.П. и др. Этиологическая структура внебольничной пневмонии. *Медицинский альманах*. 2009; 7 (2): 118–121. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/etiologicheskaya-struktura-vnebolnichnoy-pnevmonii?ysclid=I9zd8Ijvx139158914> / Brusnigina N.F., Mazepa V.N., Samokhina L.P. et al. [Etiological structure of community-acquired pneumonia]. *Meditsinskiy al'manakh*. 2009; 7 (2): 118–121. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/etiologicheskaya-struktura-vnebolnichnoy-pnevmonii?ysclid=I9zd8Ijvx139158914> (in Russian).
35. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Российское респираторное общество (РРО), Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология*. 2014; (4): 13–48. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48. / Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. [Russian Respiratory Society (RRS), Interregional association for clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy (IACMAC). Clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults]. *Pul'monologiya*. 2014; (4): 13–48. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48 (in Russian).
36. Куликов П.В., Жоголев С.Д., Аминев Р.М. и др. Эпидемиологическая и этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у военнослужащих по призыву в современный период. Сравнительная оценка эффективности пневмококковых вакцин. *Журнал инфектологии*. 2019; 11 (2): 116–123. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-116-123. / Kulikov P.V., Zhogolev S.D., Aminev R.M. et al. [Epidemiological and etiological characteristics of community-acquired pneumonia in military conscripts in the modern period. Comparative evaluation of the effectiveness of pneumococcal vaccines]. *Zhurnal infektologii*. 2019; 11 (2): 116–123. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-116-123 (in Russian).
37. 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., Dekh-nich 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).
38. Герасимова А.С., Челбаева Е.А., Тарасеева Г.Н., Олейников В.Э. Структура бактериальных возбудителей и рациональная фармакотерапия внебольничной пневмонии. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2016; 40 (4): 40–50. DOI: 10.21685/2072-3032-2016-4-5. / Gerasimova A.S., Chelbayeva Ye.A., Taraseyeva G.N., Oleynikov V.E. [The structure of bacterial pathogens and rational pharmacotherapy of community-acquired pneumonia]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki*. 2016; 40 (4): 40–50. DOI: 10.21685/2072-3032-2016-4-5 (in Russian).
39. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (3): 200–211. DOI: 10.15690/pf.v15i3.1899. / Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Briko N.I. et al. [Vaccine prevention of pneumococcal infection in children]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2018; 15 (3): 200–211. DOI: 10.15690/pf.v15i3.1899 (in Russian).
40. French N., Gordon S.B., Mwalukomo T. et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (9): 812–822. DOI: 10.1056/NEJMoa0903029.
41. Pollard A.J., Perrett K.P., Beverley P.C. Maintaining protection against invasive bacteria with protein polysaccharide conjugate vaccines. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9 (3): 213–220. DOI: 10.1038/nri2494.
42. Theilacker C., Fletcher M.A., Jodar L., Gessner B.D. PCV₁₃ vaccination of adults against pneumococcal disease: what we have learned from the community-acquired pneumonia immunization trial in

- adults (CAPiTA). *Microorganisms*. 2022; 10 (1): 127. DOI: 10.3390/microorganisms10010127.
43. Feldman C., Anderson R. Recent advances in the epidemiology and prevention of Streptococcus pneumonia infections. *F1000Res*. 2020; 9 (F1000 Faculty Rev.): 338. DOI: 10.12688/f1000research.22341.1.
 44. Костинов М.П., Протасов А.Д., Жестков А.В. и др. Влияние разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких: фокус на изменении микробиоценоза мокроты. *Туберкулез и болезни легких*. 2021; 99 (7): 7–17. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-7-7-17. / Kostinov M.P., Protasov A.D., Zhestkov A.V. et al. [The effect of different regimens of vaccination against pneumococcal infection on the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease: focus on changes in sputum microorganism population]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2021; 99 (7): 7–17. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-7-7-17 (in Russian).
 45. Харит С. М., Фридман И. В., Павлюкова А. Н. и др. Клиническая эффективность пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины у детей раннего возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (5): 443–447. DOI: 10.15690/pf.v13i5.1639. / Kharit S. M., Fridman I. V., Pavlyukova A. N. et al. [Clinical efficacy of pneumococcal conjugate 13-valent vaccine in young children]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2016; 13 (5): 443–447. DOI: 10.15690/pf.v13i5.1639 (in Russian).
 46. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 19–34. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34. / Chuchalin A.G., Briko N.I., Avdeev S.N. et al. [Federal clinical guidelines for vaccination prevention of pneumococcal infection in adults]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (1): 19–34. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34 (in Russian).
 47. Брико Н.И., Фельдблюм И.В., Бикмиева А.В. и др. Вакцинопрофилактика взрослого населения против пневмококковой инфекции. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019; 64 (1-2): 37–43. DOI: 10.24411/0235W2990W2019W10007. / Briko N.I., Fel'dblyum I.V., Bikmiyeva A.V. et al. [Vaccine prophylaxis of the adult population against pneumococcal infection]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2019; 64 (1-2): 37–43. DOI: 10.24411/0235W2990W2019W10007 (in Russian).

Поступила: 24.08.22

Принята к печати: 04.10.22

Received: August 24, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Золотов Максим Олегович — к. м. н., ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04, доб. 457; e-mail: m.o.zolotov@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4806-050X>)

Maxim O. Zolotov, Candidate of Medicine, Assistant, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (846) 374-10-04, ext. 457; e-mail: m.o.zolotov@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4806-050X>)

Жестков Александр Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04, доб. 457; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>)

Alexander V. Zhestkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology, and Allergology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (846) 374-10-04, ext. 457; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>)

Лямин Артем Викторович — д. м. н., профессор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04, доб. 457; e-mail: avlyamin@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>)

Artem V. Lyamin, Doctor of Medicine, Professor, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology, and Allergology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (846) 374-10-04, ext. 457; e-mail: avlyamin@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>)

Федотов Василий Дмитриевич — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии имени В.Г.Вогралика Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, старший научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; главный внештатный пульмонолог министерства здравоохранения Нижегородской области; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: basil11@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-9321>)

Vasily D. Fedotov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy named after V.G.Vogralik, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Senior Researcher, Clinical Department, Federal Budgetary Scientific Institution "Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Nizhny Novgorod Region; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: basil11@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-9321>)

Участие авторов

Золотов М.О. — подготовка текста

Жестков А.В. — редактирование и доработка текста

Лямин А.В. — подготовка и редактирование текста

Федотов В.Д. — подготовка и 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

Zolotov M.O. — text preparation

Zhestkov A.V. — editing and finalizing the text

Lyamin A.V. — text preparation and editing

Fedotov V.D. — text preparation and 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.

Осциллометрия: клиническая значимость и применение

Л.Д.Кириухина^{1,2}, А.В.Черняк^{1,3} ✉

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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, 2–4

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

Резюме

Осциллометрия (метод форсированных осцилляций) достаточно широко представлена в Российской Федерации. Это простой неинвазивный метод функциональной диагностики, имеющий уникальные преимущества в ситуациях, когда спирометрия и другие тесты, при помощи которых оценивается функция легких, не подходят, например, у детей младшего возраста, ослабленных больных, при физических и когнитивных препятствиях для выполнения тестов, при проведении которых требуются усилия и координация. **Целью** работы явились анализ данных научной литературы и собственные результаты, а также оценка значимости и области применения осциллометрии в клинической практике. Для этого рассмотрены физиологические принципы осциллометрии и основы интерпретации результатов исследования, представлено описание известных в настоящее время фактов об осциллометрии как чувствительном диагностическом инструменте оценки сопротивления дыхательных путей (ДП), чувствительности при бронхолитических и бронхопровокационных тестах, реакции на медикаментозную терапию, особенно при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких. Являясь полезным инструментом для диагностики обструктивного варианта вентиляционных нарушений, осциллометрия используется в качестве дополнительного теста при спирометрии для уточнения фенотипов заболеваний с поражением мелких ДП. Однако, несмотря на широкие перспективы осциллометрии в качестве полезного диагностического инструмента, при рестриктивной патологии необходимы дополнительные доказательства клинической полезности метода. **Заключение.** Осциллометрия считается дополнительным, а иногда и альтернативным спирометрии и бронходилатационному тесту методом, поскольку она хорошо стандартизирована, результаты тестирования обладают высокой повторяемостью, при проведении исследования от пациента не требуется максимальных усилий, процедура проводится при спокойном дыхании.

Ключевые слова: осциллометрия, метод форсированных осцилляций, функция системы дыхания, функциональная диагностика.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Благодарности. Статья опубликована при поддержке компании ФОРМЕД.

© Кириухина Л.Д., Черняк А.В., 2023

Для цитирования: Кириухина Л.Д., Черняк А.В. Осциллометрия: клиническая значимость и применение. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 798–808. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-798-808

Oscillometry: clinical significance and applications

Larisa D. Kiryukhina^{1,2}, Alexander V. Chernyak^{1,3} ✉

¹ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia

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

³ State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”: ul. Odinnadstaya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

Abstract

Oscillometry (the forced oscillation technique) is widely used in the Russian Federation. It is a simple, noninvasive functional diagnostic test that offers unique advantages in cases where spirometry and other pulmonary function tests are not appropriate, such as in young children, debilitated patients, or patients with physical and cognitive barriers to performing tests that require effort and coordination. **The aim** of this study was to analyze scientific literature data and our own results and to evaluate the significance and applications of oscillometry in clinical practice. The review examined the physiological principles of oscillometry and the basis for interpreting the results. Oscillometry is now recognized as a sensitive diagnostic tool for assessing airway resistance. This article describes sensitivity of the method for bronchodilation and bronchoprovocation tests, as well as its response to drug treatment, especially in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Oscillometry is a useful tool for diagnosing obstructive ventilation disorders. It should be used as an addition to spirometry to clarify phenotypes of small airways diseases. However, despite its great promise as a useful diagnostic tool, further evidence of its clinical utility in restrictive conditions is needed. **Conclusion.** Thus, oscillometry can be considered an addition and sometimes an alternative to spirometry and bronchodilation test, since it is well standardized. The test results are highly reproducible, the study does not require maximum effort, and the test is carried out during spontaneous tidal breathing.

Key words: oscillometry, forced oscillation technique, lung function, functional diagnostics.

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

Funding. The study was not sponsored.

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

© Kiryukhina L.D., Chernyak A.V., 2023

For citation: Kiryukhina L.D., Chernyak A.V. Oscillometry: clinical significance and applications. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 798–808 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-798-808

При ведении пациентов с болезнями органов дыхания (БОД) важную роль в клинической практике как для первичной оценки легочной вентиляции и легочного газообмена, так и при динамическом наблюдении за пациентами играет диагностика функции системы дыхания. Традиционно для выявления вентиляционных нарушений и механики дыхания используются спирометрия и бодиплетизмография. Эти методы отлично зарекомендовали себя в практическом здравоохранении, поскольку они хорошо стандартизированы и позволяют получать результаты, обладающие высокой повторяемостью и воспроизводимостью [1–3]. Для получения технически приемлемых результатов при проведении традиционных методов исследования необходимо тесное сотрудничество между медицинским персоналом и пациентом; существует также ряд ограничений, например, спирометрию не рекомендуется проводить в течение определенного времени после инфаркта миокарда, торакальных оперативных вмешательств, пневмоторакса [1, 2]. Однако в клинической практике встречаются ситуации, когда у таких пациентов или лиц, которые не могут выполнить максимальные дыхательные усилия, необходимо оценить механику дыхания. Осциллометрия (метод форсированных осцилляций) — это неинвазивный метод оценки механических свойств системы дыхания, основанный на анализе частотного поведения дыхательного аппарата человека в ответ на внешние колебания воздуха (осцилляции) при спокойном дыхании, т. е. такие маневры, как форсированный выдох или вдох, не требуются. Впервые этот метод был описан в 1956 г. [4]. Позднее предложена модификация осциллометрии — импульсная осциллометрия — метод, при котором используется импульсная форма подачи сигнала с помощью специального устройства — звукового генератора [5]. В Российской Федерации для оценки механики дыхания длительное время использовалась именно эта модификация осциллометрии. В настоящее время доступна методика форсированных осцилляций, медицинская техника для проведения которой представлена разными производителями. Осцилляции могут накладываться как на спонтанное спокойное дыхание, так и при респираторной поддержке, поэтому могут широко использоваться в ряде клинических ситуаций, при которых проведение обычных клинических тестов невозможно (например, у маленьких детей или во время искусственной вентиляции легких). По данным осциллометрии может значительно улучшиться понимание патофизиологических нарушений при БОД. По данным опубликованной в 2020 г. работы, посвященной техническим стандартам проведения осциллометрии, рассмотрены физиологические основы осциллометрических измерений и предложены стандарты проведения измерений, контроля над качеством

и интерпретации результатов [6]. В Российской Федерации в настоящее время таковые не представлены.

Целью данной работы явился анализ данных научной литературы и собственных результатов и оценка значимости и областей применения осциллометрии в клинической практике.

Физиологические аспекты измерения и основные параметры

С помощью осциллометрии возможно измерить общее сопротивление дыхательной системы (дыхательный импеданс (Z)), которое необходимо преодолеть, чтобы подать поток осцилляций в легкие. Дыхательный импеданс представляет собой сумму следующих показателей:

- сопротивление дыхательных путей (ДП) и тканей потоку (резистивное сопротивление (R));
- сопротивление, обусловленное эластичностью легких и грудной клетки в ответ на изменения объема;
- инерционное сопротивление дыхательной системы.

Таким образом, Z отражает совокупность сил, связанных с трением сопротивлением, эластичностью и инерционностью органов дыхания, которые необходимо преодолеть, чтобы обеспечить поток воздуха в легкие и из легких (вентиляцию легких). При помощи показателя Z описываются механические свойства не только ДП и легких, но и грудной клетки, т. е. всей дыхательной системы. Чаще всего регистрируется среднее значение Z за весь дыхательный цикл (как на вдохе, так и на выдохе) при частоте 5 Гц. В клинической практике при интерпретации результатов, как правило, само значение Z не используется, внимание акцентируется на его компонентах — резистивном сопротивлении (R) и сумме эластического и инерционного сопротивления (реактивный компонент дыхательного импеданса (X)).

Резистивный компонент сопротивления дыхательной системы (R) — это сопротивление сил трения (фрикционное сопротивление), возникающее как при движении газа по ДП, так и в легких и грудной клетке при их растяжении и деформации. При частоте обычного спокойного дыхания (приблизительно 0,2 Гц) и ниже R в большей степени обусловлен сопротивлением легочной ткани. По мере увеличения частоты вклад сопротивления тканей грудной клетки и легочной ткани снижается, и при частотах, значительно превышающих обычную частоту дыхания (≥ 5 Гц), R отражает изменения сопротивления ДП. Поэтому при сужении просвета ДП, например, вследствие бронхоспазма, воспаления ДП с отеком слизистой и гиперсекрецией слизи, R при частоте > 5 Гц увеличивается.

Частотная зависимость R — параметр, который в клинической практике обычно определяется как разница между R при частоте 5 (R_5) и 20 (R_{20}) Гц и обозначается как R_{5-20} . Также можно использовать относительную частотную зависимость R ($D(R_{5-20})$), которая рассчитывается следующим образом:

$$D(R_{5-20}) = (R_5 - R_{20}) / R_5 \times 100 \%$$

У детей частотная зависимость R имеется в норме, эта разница снижается по мере роста ребенка и его ДП. У здоровых взрослых людей R практически не зависит от частоты в диапазоне частот 5–40 Гц, т. е. значимой разницы величины R в этом диапазоне частот нет. Однако при многих БОД возникает значительное увеличение R при низких частотах по сравнению с R при более высоких частотах осцилляций — возникает патологическая частотная зависимость R . В качестве пороговых используются разные значения — от 0,03 [7–9] до 0,07 [10] кПа / л / с; 0,075 [11] и 0,085 [12] кПа / л / с. Патологическое увеличение R_{5-20} является диагностическим критерием дисфункции периферических (мелких) ДП (МДП). R_5 отражает сопротивление внегрудных, центральных ДП и МДП, а R_{20} — сопротивление внегрудных и центральных внутригрудных ДП 1-й генерации. У здоровых людей сопротивление МДП невелико, поэтому частотной зависимости сопротивления не существует и R_{5-20} не превышает пороговых значений. На практике возникновение частотной зависимости R может быть также следствием потери части осцилляторного потока за счет эффекта шунтирования, т. е. перехода колебаний на щеки, податливые структуры глотки и гортани (верхний шунт). Эффект верхнего шунта слабо выражен при осцилляциях низкой частоты и существенно возрастает при высокочастотных колебаниях, что может проявляться «ложным» повышением частотной зависимости R [13]. Чтобы убрать влияние верхнего шунта на результат, рекомендуется при проведении исследования прижимать ладони к щекам и хорошо фиксировать губами загубник.

Реактивный компонент дыхательного импеданса (реактанс (X)) включает в себя эластическое сопротивление дыхательной системы (E), которое зависит от эластических свойств грудной клетки, легких и их воздухонаполненности, и инерционное сопротивление дыхательной системы (I), которое определяется инерционностью смещающихся при дыхании тканей и воздуха и зависит от ускорения. При проведении осциллометрии показатель E всегда отрицателен, а I — всегда положителен. С увеличением частоты осцилляций E и I меняются разнонаправлено: показатель E уменьшается, а I — возрастает. При определенной частоте, называемой резонансной (f_{res}), эти разнонаправленные силы становятся равными по величине, а их сумма равна нулю.

При частотах меньше величины f_{res} в реактивном компоненте преобладает эластичность легочной ткани и грудной клетки, а при частотах больше f_{res} — инерционность дыхательной системы, связанная с перемещением воздуха в центральных ДП. Показатель X очень

зависит от величины объема легких. При БОД показатель X снижается и становится более отрицательным, что указывает на утрату эластичности дыхательной системы. При этом в отличие от растяжимости легких, показатель X снижается и при фиброзе легких, и при эмфиземе. Величина X при частоте 5 Гц (X_5), как и R_{5-20} , часто используется в качестве маркера дисфункции МДП [7, 9]. Некоторыми исследователями используется не среднее значение X_5 за 1 дыхательный цикл, а оценивается отдельно на вдохе и выдохе. Разница между этими значениями (DX_5) используется для выявления экспираторного ограничения воздушного потока [14, 15].

Резонансная частота (f_{res}) — это частота, при которой разнонаправленные показатели E и I становятся равными по величине, в результате $X = 0$. У здорового взрослого человека f_{res} составляет 7–12 Гц [16], что значительно превышает обычную частоту дыхания. При БОД показатель f_{res} обычно увеличен.

Площадь реактанса (A_X) — площадь над кривой реактивного компонента в частотном диапазоне от самой низкой частоты измерения (обычно 5 Гц) до значения f_{res} , которая иногда называется «треугольником Гольдмана» (*Goldman Triangle*) по имени предложившего этот параметр исследователя [17]. При БОД показатель A_X увеличивается. По мнению экспертов Европейского респираторного общества, в клинической практике показатель A_X является более чувствительным маркером изменения эластичности дыхательной системы по сравнению с величиной X на одной частоте [18].

Применение в клинической практике

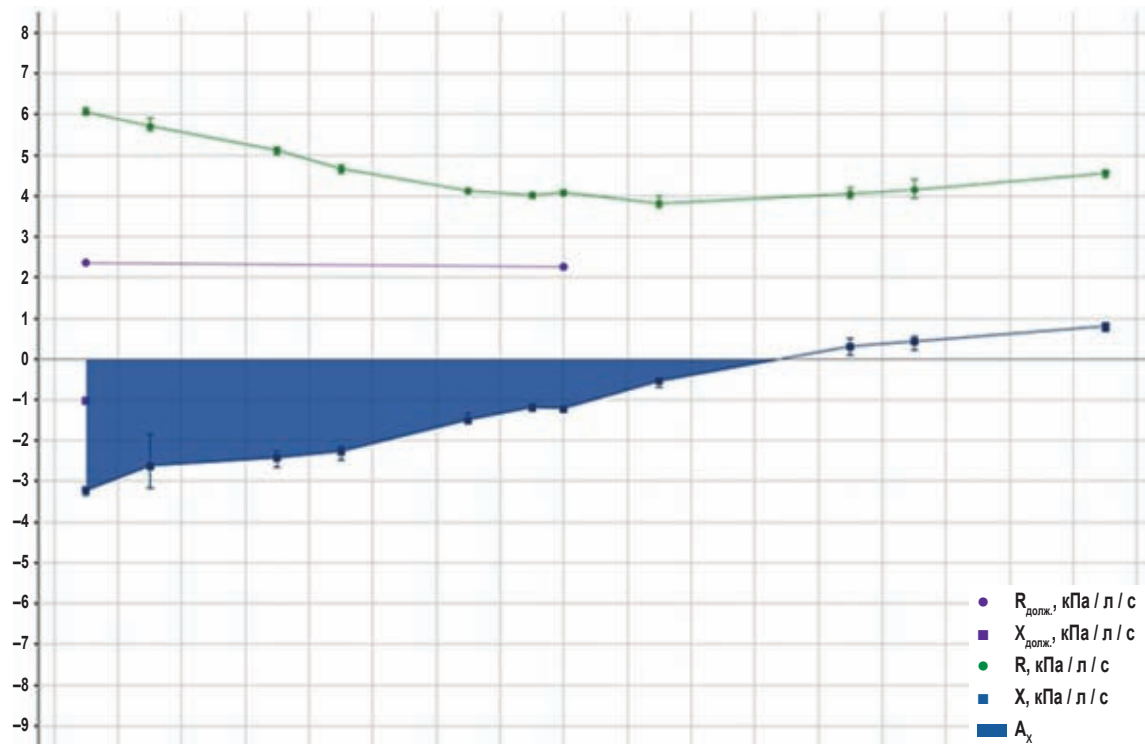
Заключение о важности применения осциллометрии в клинической практике сделано на основании собственного опыта и данных научной литературы. При использовании этого метода существенно расширяется понимание о патофизиологических нарушениях и клинических проявлениях многих БОД.

Бронхиальная астма

Основным диагностическим инструментом для оценки функции легких у пациентов с бронхиальной астмой (БА) является спирометрия, однако этот базовый в клинической практике метод при оценке МДП не является информативным. Существовавшее ранее представление о том, что скорость в начале форсированного выдоха определяется проходимостью проксимальных отделов ДП, а в конце форсированного выдоха — проходимостью дистальных бронхов, не получило достоверного подтверждения [19]. БА представляет собой сложный клинический синдром с гетерогенной группой фенотипов и эндотипов, при которых демонстрируются различные реакции на терапию. В настоящее время наблюдается тенденция к персонализации лечения БА в соответствии с фенотипом пациента [20, 21]. При фенотипе БА МДП наблюдается непрерывное неконтролируемое воспаление в дистальных ДП, которое не поддается регулярной терапии [22]. МДП

лишены хряща, а при БА они являются местом обширных процессов воспаления и ремоделирования, приводящих к обструкции ДП, поэтому более подвержены бронхоспазму [23]. Дисфункция МДП ассоциирована с бронхоконстрикцией и слабым контролем над БА [24]. МДП создают неоднородность вентиляции при БА, что свидетельствует о повышении периферического сопротивления воздушному потоку даже у пациентов с нормальным объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [25]. Вентиляционная неоднородность, утолщение бронхиальной стенки вследствие воспаления приводят к повышению дыхательного импеданса (Z) и патологическому измене-

нию его компонентов — повышению резистанса (R), его частотной зависимости (R_{5-20}), площади реактанса (A_x) и резонансной частоты (f_{res}), снижению реактанса (X) [26, 27]. Отмечена значимость изучения частотной зависимости осцилляторных параметров при оценке состояния пациентов с обструктивными заболеваниями. S.Kjellberg *et al.* показано, что частотная зависимость резистанса (R) является полезным маркером неоднородности вентиляции и предиктором обострения при БА [28]. По данным P.A. Williamson, значительное увеличение частотной зависимости резистанса наблюдалось при тяжелой БА, выявлена корреляция между R_{5-20} и средней объемной скоростью потока форси-



	Измерение	Должное значение	% допж.		Z	CoV	SD
R_5 , кПа / л / с	6,5	2,36	256	13,16		0,014	0,083
R_{20} , кПа / л / с	4,08	2,27	180	6,83		-	-
R_{5-20} , кПа / л / с	1,97	-	-	-	-	-	-
X (5), кПа / л / с	-3,23	-1,02	318	-30,41		-	-
f_{res} , Гц	26,86	11,31	237	62,26		-	-
A_x , кПа / л	35,86	2,17	1 652	46,36		-	-
R (f_{res}), кПа / л / с	3,96	-	-	-	-	-	-
Z (5), кПа / л / с	6,86	-	-	-	-	-	-

Рисунок. Пример генерализованной обструкции у пациента с бронхиальной астмой (прибор Cosmed). Наблюдаются значительное повышение резистанса на частоте 5 Гц (256 %_{допж.}), умеренное повышение резистанса на частоте 20 Гц (180 %_{допж.}), резкое повышение частотной зависимости (1,97, что существенно выше верхней границы нормы), повышение резонансной частоты f_{res} (237 %_{допж.}) и площади реактанса A_x (1 652 %_{допж.})

Примечание: Z — дыхательный импеданс; CoV — ковариация; SD — стандартное отклонение.

Figure. Example of generalized obstruction in a patient with asthma (Cosmed device). There is a significant increase in resistance at a frequency of 5 Hz (256%_{pred.}), a moderate increase in resistance at a frequency of 20 Hz (180%_{pred.}), a significant increase in the frequency dependence (1.97, which is significantly higher than the reference upper limit), increase in resonant frequency f_{res} (237%_{pred.}) and reactance area A_x (1 652%_{pred.})

Note: Z — respiratory impedance; CoV — covariance; SD — standard deviation.

рованного выдоха между 25 и 75 % форсированной жизненной емкости легких (СОС_{25-75}) [29].

При легкой степени БА тяжесть обструкции по данным осциллометрии может быть более выражена, чем при спирометрии, а наиболее информативными являются такие показатели, как частотная зависимость резистанса (R_{5-20}) и площадь реактанса (A_x) [30].

По результатам многочисленных исследований у пациентов с БА подтверждена сильная и умеренная взаимосвязь осцилляторных параметров с показателями не только спирометрии, но и бодиплетизмографии [26, 27, 30]. Наиболее востребован метод осциллометрии в педиатрической практике. С помощью осциллометрии выявляются нарушения функции легких у маленьких детей с БА [31]. *E. Oostveen et al.* показано, что по данным осциллометрии у детей с персистирующими хрипами исходная функция легких была хуже по сравнению с таковой у детей с транзиторными хрипами [32]. У детей с рецидивирующими хрипами и / или БА в анамнезе, как правило, по данным осциллометрии выявляются вентиляционные нарушения даже при бессимптомном течении [33].

Параметры осцилляторной механики могут использоваться для контроля над лечением БА [34]. Пример генерализованной обструкции у пациента с БА представлен на рисунке.

Таким образом, осциллометрию можно считать дополнительным, а иногда и альтернативным методом спирометрии, поскольку при использовании этого метода возможно получить больше данных о поражении МДП у пациентов с БА.

Бронходилатационный тест

Для оценки бронходилатационного ответа европейские эксперты (2020) предложили ориентироваться на динамику следующих параметров осциллометрии: R_5 , X_5 и A_x , а в качестве пороговых значений, указывающих на положительный бронходилатационный ответ как у взрослых, так и у детей рекомендовали использовать снижение R_5 на 40 %, а A_x — на 80 % и увеличение X_5 на 50 % относительно исходного уровня [6].

В рекомендациях (2022) [18] в соответствии с изменением взглядов экспертов рабочей группы, которые разрабатывали технические стандарты проведения осциллометрии, предлагается изменить величину пороговых значений у взрослых: снижение R_5 — на 32 %, увеличение X_5 — на 44 %; у детей в качестве пороговых значений остаются те же подходы: снижение R_5 — на 40 %, увеличение X_5 — на 50 % [35].

При использовании оборудования разных производителей результаты бронходилатационного ответа при осциллометрии аналогичны. Кроме того, показано, что бронходилатационный ответ, который оценивался с помощью осциллометрии, позволяет лучше дифференцировать здоровых детей и детей с БА по сравнению с результатом, получаемым на основании оценки ОФВ₁ [32, 33]. Установлено также, что у взрослых с помощью осциллометрии положительный бронходилатационный ответ наблюдается чаще,

чем при спирометрии, при этом подчеркивается, что бронходилатационный ответ, оцененный с помощью форсированной осциллометрии, помогает выявить плохой контроль над БА [36, 37]. Параметры реактивного компонента дыхательного импеданса были более чувствительными при выявлении плохого контроля над БА, чем спирометрия [36]. *C.R. Kuo et al.* продемонстрировано, что осциллометрия обладает более высокой чувствительностью по сравнению со спирометрией при выявлении бронходилатационного ответа при плохо контролируемой БА, особенно у пациентов с сохраненным ОФВ₁ [37]. Таким образом, подчеркивается необходимость использования осциллометрии в качестве дополнения к спирометрии при БА.

Бронхопровокационный тест

Осциллометрия также может быть использована в качестве альтернативы спирометрии для проведения бронхопровокационного теста у взрослых и детей. В настоящее время результаты исследований сильно различаются — от 20 до 50 % увеличения R_5 и снижения на 20–80 % — X_5 .

Основным преимуществом осциллометрии для тестирования на наличие БА является повышенная чувствительность при выявлении бронхоконстрикции, при этом отмечается сокращение времени проведения теста и снижение кумулятивной дозы препарата. Однако у детей может быть недооценена реакция, возникающая из-за потери колебательного потока в верхних и крупных ДП, известная как шунт верхних ДП [18].

Хроническая обструктивная болезнь легких

При изучении параметров осциллометрии у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) различной степени тяжести показано, что с увеличением тяжести обструкции повышается резистанс и снижается реактанс, причем при более низкой степени обструкции больше информации дают параметры резистанса, в то время как при тяжелой обструкции данные реактанса становятся более чувствительными [38]. По результатам многочисленных исследований продемонстрирована значительная корреляция между параметрами осциллометрии и спирометрии у пациентов с ХОБЛ. *X. Wei et al.* выявлена достоверная взаимосвязь показателей осциллометрии с данными не только спирометрии и бодиплетизмографии, но и диффузионной способности легких [39]. У пациентов с ХОБЛ наиболее тесные взаимосвязи с традиционными легочными тестами отмечены у параметров реактанса — X_5 , f_{res} и A_x . Эти параметры точнее, чем параметры резистанса, отражали нарушения проходимости ДП, дисфункцию МДП, «воздушные ловушки». Из показателей резистанса лучшую взаимосвязь показала абсолютная и относительная частотная зависимость (R_{5-20} , (R_{5-20}) / R_5). Выявлен рост соотношения (R_{5-20}) / R_5 относительно повышения степени тяжести ХОБЛ, что отражает увеличение доли периферических ДП в общем дыхательном сопротивлении. Показаны возможности осциллометрии как альтернативного метода

оценки легочной функции у пациентов с тяжелыми функциональными нарушениями при ХОБЛ (ОФВ₁ < 50 %_{долж.}), нуждающихся в терапии ингаляционными глюкокортикостероидами.

При сравнении спирометрии с осциллометрией *H. Mousa et al.* сделан вывод о том, что осциллометрия более чувствительна при выявлении легкой обструкции ДП и менее чувствительна при более выраженной дисфункции ДП, чем спирометрия [40].

Измерения, выполненные с помощью осциллометрии, достоверно коррелируют со степенью изменений в МДП, измеренных с помощью эндобронхиальной оптической когерентной томографии. При помощи показателей резонансной частоты (f_{res} и R_{5-20}) выявляются нарушения, особенно на ранних стадиях заболевания, но при этом более информативные, чем ОФВ₁. Степень тяжести заболевания отражалась в ухудшении результатов осциллометрии [41].

Повышенная вентиляционная неоднородность МДП у больных ХОБЛ тесно связана с повышением частотной зависимости резистанса и изменением реактанса дыхательной системы [42].

Муковисцидоз

У детей с муковисцидозом (МВ) показатели осциллометрии, как правило, находятся в нормальном диапазоне [43–45], однако в работе *О. Ф. Лукиной* продемонстрировано статистическое различие между показателями осциллометрии у здоровых детей и детей с МВ среднетяжелого течения [46]. Показано также, что по мере прогрессирования заболевания с возрастом показатели функции дыхания снижаются. По данным немногочисленных работ по оценке применения осциллометрии у взрослых больных МВ продемонстрировано снижение как резистивного компонента дыхательного импеданса с частотной зависимостью R , так и реактивного, что приводило к увеличению показателей f_{res} и A_x [47, 48]. Показатели осциллометрии коррелируют не только с данными спирометрии и бодиплетизмографии [47, 48], но и со степенью одышки [47].

Таким образом, основным преимуществом применения осциллометрии является возможность адекватной оценки механики дыхания и степени бронхиальной обструкции у больных МВ, которые не могут качественно выполнить спирометрию, бодиплетизмографию (маленькие дети, тяжелобольные) или у которых есть относительные противопоказания к проведению дыхательных маневров с максимальным усилием (например, пневмоторакс).

Туберкулез

У больных туберкулезом легких метод форсированных осцилляций используется для диагностики и контроля над лечением. При сопоставлении результатов осциллометрии до и после лечения туберкулеза легких *Е. М. Жуковой* установлено, что динамика резистанса после лечения отмечалась у 62 % больных — значительно чаще, чем динамика спирометрических по-

казателей: «спокойная» спирография — 35 %, кривая поток—объем — 38 % [49].

У пациентов с туберкулезом легких параметры осциллометрии статистически значимо коррелируют с показателями спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионной способности легких. Общее дыхательное сопротивление, его резистивный компонент и параметры, отражающие эластическую часть реактивного компонента, повышаются при увеличении объема специфического поражения легочной ткани [50]. У пациентов с объемом деструкции легочной ткани > 5 000 мм³ частота выявления генерализованной обструкции увеличивается в 3,5 раза, периферической — в 1,6 раза. Наибольшая чувствительность, прогностическая точность положительного и отрицательного результатов у больных туберкулезом легких выявлена при выраженных обструктивных нарушениях (ОФВ₁ < 70 %_{долж.}). Осциллометрия является высокоинформативным методом функциональной диагностики, по результатам которого у больных туберкулезом легких в спокойном дыхательном режиме определяются наличие и степень обструкции, уровень поражения бронхиального дерева, что важно при необходимости обследования функции дыхания у ослабленных больных и пациентов с признаками кровохарканья.

Рестриктивные нарушения

В работах, посвященных изучению осцилляторной механики при рестриктивном варианте вентиляционных нарушений, отмечены некоторые различия, связанные с нозологией заболеваний, вызывающих рестрикцию, и способами ее выявления (комплекс функциональных тестов, включающий бодиплетизмографию, или только спирометрия).

По данным большинства исследований отмечено, что у больных с рестриктивным типом вентиляционных нарушений в большей степени изменяется реактивный компонент общего дыхательного сопротивления: снижается показатель X , резонансная частота f_{res} сдвигается в область высоких частот [51–54]. Показана положительная корреляционная связь показателя f_{res} со шкалой фиброза по данным компьютерной томографии у больных интерстициальными легочными заболеваниями [54]. Однако увеличение резонансной частоты f_{res} не является специфичным для рестриктивного типа нарушений, аналогичные изменения регистрируются также у больных с обструкцией ДП. Вероятно, при обструктивной патологии дополнительной причиной сдвига показателя f_{res} является снижение инерционного сопротивления в связи с уменьшением объема воздуха, перемещаемого по суженным воздухоносным путям, а у больных с интерстициальными заболеваниями легких аналогичный сдвиг обусловлен нарастанием эластического сопротивления легочной ткани. Это подтверждается выявленной при корреляционном анализе сильной положительной зависимостью резонансной частоты от индекса ретракции и ее значительной отрицательной зависимостью от растяжимости легочной ткани [51].

По мере прогрессирования рестриктивных нарушений общее дыхательное сопротивление Z увеличивается преимущественно за счет реактивного компонента X . Резистивный компонент на частоте 5 и 20 Гц остается в пределах нормы [51, 52]. По данным исследования Л.Д.Кирюхиной и соавт. проанализированы результаты осциллометрии у пациентов с идиопатическими интерстициальными пневмониями, большую часть которых составили лица с идиопатическим легочным фиброзом [51]. В этой группе пациентов значимой частотной зависимости резистанса не выявлено, однако следует отметить, что при выраженном снижении общей емкости легких $< 65\%$ _{долж.} регистрировалось незначительное увеличение резистанса со статистически значимым умеренным нарастанием его частотной зависимости. Эти изменения, по всей вероятности, были обусловлены ухудшением проходимости дистальных ДП в связи с грубым нарушением архитектоники легочной ткани и облитерацией бронхоиол, возникшей на фоне формирования «сотового легкого». По данным исследования О.И.Савушкиной и соавт., в которое были включены пациенты с рестриктивным вариантом вентиляционных нарушений с более разнообразной бронхолегочной патологией, резистанс на частоте 5 и 20 Гц также не превышал границ нормальных значений, относительная частотная зависимость резистанса находилась в пределах нормальных значений, однако абсолютная частотная зависимость R_{5-20} превышала верхнюю границу нормы [52]. Сделан вывод о том, что осциллометрия является малочувствительным методом для выявления вентиляционных нарушений рестриктивного типа при небольшом (до 70% _{долж.}) снижении общей емкости легких, т. к. в этом случае основные параметры резистанса и реактанса остаются в пределах нормальных значений.

При анализе параметров осциллометрии у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких и рестриктивным паттерном вентиляции А. Sugiyama et al. показано, что отличительной чертой явилось различие реактанса на частоте 5 Гц в разных фазах дыхательного цикла (величина X_5 на вдохе была достоверно ниже, чем на выдохе) [55].

Таким образом, заподозрить рестриктивный характер вентиляционных нарушений можно при снижении реактивного сопротивления (X), повышении резонансной частоты (f_{res}), в то время как резистивный компонент общего дыхательного сопротивления и его частотная зависимость остаются в норме.

Заключение

Таким образом, осциллометрия считается дополнительным, а иногда и альтернативным спирометрии методом, поскольку используется при спокойном дыхании. Метод особенно удобен при функциональном обследовании системы дыхания у пациентов, которые не в состоянии выполнить требования, предъявляемые при выполнении обследования методами спирометрии или бодиплетизмографии, при которых требуются усилия и координация, в частности, маленьких

детей или лиц с физическими или когнитивными ограничениями. Осциллометрия является эффективным инструментом для диагностики обструктивного варианта вентиляционных нарушений, особенно при обструкции МДП, который следует использовать в качестве дополнительного теста к спирометрии для уточнения фенотипов заболеваний с поражением МДП, учитывая важность стратегии, основой которой являются многомерный контроль и персонализированное ведение пациентов с БОД.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
 БОД – болезни органов дыхания
 ДП – дыхательные пути
 МВ – муковисцидоз
 МДП – мелкие дыхательные пути
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость при выдохе от 25 до 75 % форсированной жизненной емкости легких
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 A_x – площадь над кривой реактивного компонента в частотном диапазоне от самой низкой частоты измерения (обычно 5 Гц) до значения f_{res} (площадь реактанса)
 CoV – ковариация
 D – относительная частотная зависимость R (R_{5-20})
 E – эластическое сопротивление дыхательной системы
 f_{res} – резонансная частота
 I – инерционное сопротивление дыхательной системы
 SD (*standard deviation*) – стандартное отклонение
 R_{5-20} – частотная зависимость (разница между R при частоте 5 (R_5) и 20 (R_{20}) Гц)
 R_5 – резистивное сопротивление дыхательной системы при частоте 5 Гц
 R_{20} – резистивное сопротивление дыхательной системы при частоте 20 Гц
 R – резистивное сопротивление (резистанс)
 X_5 – реактивный компонент дыхательного импеданса при частоте 5 Гц
 X – реактивный компонент дыхательного импеданса (реактанс)
 Z – общее сопротивление дыхательной системы

Литература

1. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р. и др. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов. Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество» Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики» Общероссийская общественная организация «Российское научно-медицинское общество терапевтов». Пульмонология. 2023; 33 (3): 307–340. DOI: 10.18093/08690189-2023-33-3-307-340.
2. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.

3. Bhakta N.R., McGowan A., Ramsey K.A. et al. European Respiratory Society/American Thoracic Society technical statement: standardisation of the measurement of lung volumes, 2023 update. *Eur. Respir. J.* 2023; 62 (4): 2201519. DOI: 10.1183/13993003.01519-2022.
4. Dubois A.B., Brody A.W., Lewis D.H., Burgess B.F. Jr. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J. Appl. Physiol.* 1956; 8 (6): 587–594. DOI: 10.1152/jappl.1956.8.6.587.
5. Muller E., Vogel J. [Measurement and model-interpretation of new parameters of lung mechanics (author's transl)]. *Z. Erkr. Atmungsorgane.* 1981; 157 (3): 340–344 (in German).
6. King G.G., Bates J., Berger K.I. et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (2): 1900753. DOI: 10.1183/13993003.00753-2019.
7. Williamson P.A., Clearie K., Menzies D. et al. Assessment of small-airways disease using alveolar nitric oxide and impulse oscillometry in asthma and COPD. *Lung.* 2011; 189 (2): 121–129. DOI: 10.1007/s00408-010-9275-y.
8. Anderson W.J., Zajda E., Lipworth B.J. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 109 (3): 185–189.e2. DOI: 10.1016/j.anai.2012.06.022.
9. Postma D.S., Brightling C., Baldi S. et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (5): 402–416. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30049-9.
10. Oppenheimer B.W., Goldring R.M., Herberg M.E. et al. Distal airway function in symptomatic subjects with normal spirometry following World Trade Center dust exposure. *Chest.* 2007; 132 (4): 1275–1282. DOI: 10.1378/chest.07-0913.
11. Berger K.I., Turetz M., Liu M. et al. Oscillometry complements spirometry in evaluation of subjects following toxic inhalation. *ERJ Open Res.* 2015; 1 (2): 00043-2015. DOI: 10.1183/23120541.00043-2015.
12. Кирухина Л.Д., Лаврушин А.А., Аганезова Е.С. Критерии отклонения от нормы некоторых параметров импульсной осциллометрии. *Пульмонология.* 2004; (5): 41–44. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2468/1916>
13. Oostveen E., MacLeod D., Lorino H. et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (6): 1026–1041. DOI: 10.1183/09031936.03.00089403.
14. Dellacà R.L., Santus P., Aliverti A. et al. Detection of expiratory flow limitation in COPD using the forced oscillation technique. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (2): 232–240. DOI: 10.1183/09031936.04.00046804.
15. Aarli B.B., Calverley P.M., Jensen R.L. et al. Variability of within-breath reactance in COPD patients and its association with dyspnea. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (3): 625–634. DOI: 10.1183/09031936.00051214.
16. Wouters E.F., Polko A.H., Schouten H.J., Visser B.F. Contribution of impedance measurement of the respiratory system to bronchial challenge tests. *J. Asthma.* 1988; 25 (5): 259–267. DOI: 10.3109/02770908809073211.
17. Meraz E.G., Nazeran H., Ramos C.D. et al. Analysis of impulse oscillometric measures of lung function and respiratory system model parameters in small airway-impaired and healthy children over a 2-year period. *Biomed. Eng. Online.* 2011; 10: 21. DOI: 10.1186/1475-925X-10-21.
18. Kaminsky D.A., Simpson S.J., Berger K.I. et al. Clinical significance and applications of oscillometry. *Eur. Respir. Rev.* 2022; 31 (163): 210208. DOI: 10.1183/16000617.0208-2021.
19. Стручков П.В., Лукина О.Ф., Дроздов Д.В. Спирометрия. В кн.: Берестень Н.Ф., Сандриков В.А., Федоров С.И., ред. Функциональная диагностика. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 574–596.
20. Wenzel S.E. Complex phenotypes in asthma: current definitions. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 26 (6): 710–715. DOI: 10.1016/j.pupt.2013.07.003.
21. Wadsworth S.J., Sandford A.J. Personalised medicine and asthma diagnostics/management. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013; 13 (1): 118–129. DOI: 10.1007/s11882-012-0325-9.
22. Usmani O.S. Treating the small airways. *Respiration.* 2012; 84 (6): 441–453. DOI: 10.1159/000343629.
23. Alfieri V., Aiello M., Pisi R. et al. Small airway dysfunction is associated to excessive bronchoconstriction in asthmatic patients. *Respir. Res.* 2014; 15 (1): 86. DOI: 10.1186/s12931-014-0086-1.
24. Downie S.R., Salome C.M., Verbanck S. et al. Ventilation heterogeneity is a major determinant of airway hyperresponsiveness in asthma, independent of airway inflammation. *Thorax.* 2007; 62 (8): 684–689. DOI: 10.1136/thx.2006.069682.
25. Sorkness R.L., Bleecker E.R., Busse W.W. et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2008; 104 (2): 394–403. DOI: 10.1152/japplphysiol.00329.2007.
26. Савушкина О.И., Крюков Е.В., Черняк А.В. и др. Применение импульсной осциллометрии у больных бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2019; (73): 34–41. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-34-41.
27. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. и др. Импульсная осциллометрия в диагностике обструкции дыхательных путей среднетяжелой степени выраженности. *Клиническая практика.* 2018; 9 (4): 33–39. DOI: 10.17816/clinpract9433-39.
28. Kjellberg S., Houtz B.K., Zetterström O. et al. Clinical characteristics of adult asthma associated with small airway dysfunction. *Respir. Med.* 2016; 117: 92–102. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.05.028.
29. Williamson P.A., Clearie K., Menzies D. et al. Assessment of small-airways disease using alveolar nitric oxide and impulse oscillometry in asthma and COPD. *Lung.* 2011; 189 (2): 121–129. DOI: 10.1007/s00408-010-9275-y.
30. Леонтьева Н.М., Демко И.В., Собко Е.А. и др. Метод импульсной осциллометрии в диагностике ранних изменений функционального состояния респираторной системы у больных бронхиальной астмой легкого течения. *Архив внутренней медицины.* 2019; 9 (3): 213–221. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-213-221.
31. Klug B., Bisgaard H. Lung function and short-term outcome in young asthmatic children. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (5): 1185–1189. DOI: 10.1183/09031936.99.14511859.
32. Oostveen E., Dom S., Desager K. et al. Lung function and bronchodilator response in 4-year-old children with different wheezing phenotypes. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (4): 865–872. DOI: 10.1183/09031936.00023409.
33. Song T.W., Kim K.W., Kim E.S. et al. Utility of impulse oscillometry in young children with asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2008; 19 (8): 763–768. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2008.00734.x.
34. Akamatsu T., Shirai T., Shimoda Y. et al. Forced oscillation technique as a predictor of FEV1 improvement in asthma. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2017; 236: 78–83. DOI: 10.1016/j.resp.2016.11.013.
35. Thamrin C., Dellacà R.L., Hall G.L. et al. Technical standards for respiratory oscillometry: test loads for calibration and verification. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (4): 2003369. DOI: 10.1183/13993003.03369-2020.
36. Cottee A.M., Secombe L.M., Thamrin C. et al. Bronchodilator response assessed by the forced oscillation technique identifies poor asthma control with greater sensitivity than spirometry. *Chest.* 2020; 157 (6): 1435–1441. DOI: 10.1016/j.chest.2019.12.035.
37. Kuo C.R., Chan R., Lipworth B. Impulse oscillometry bronchodilator response and asthma control. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8 (10): 3610–3612. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.07.031.
38. Di Mango A.M., Lopes A.J., Jansen J.M., Melo P.L. Changes in respiratory mechanics with increasing degrees of airway obstruction in COPD: Detection by forced oscillation technique. *Respir. Med.* 2006; 100 (3): 399–410. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.07.005.
39. Wei X., Shi Zh., Cui Y. et al. Impulse oscillometry system as an alternative diagnostic method for chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (46): e8543. DOI: 10.1097/MD.00000000000008543.
40. Mousa H., Kamal E. Impulse oscillation system versus spirometry in assessment of obstructive airway diseases. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2018; 67 (2): 106. DOI: 10.4103/ejcdt.ejcdt_3_18.
41. Su Z.Q., Guan W.J., Li S.Y. et al. Significances of spirometry and impulse oscillometry for detecting small airway disorders assessed with endobronchial optical coherence tomography in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3031–3044. DOI: 10.2147/COPD.S172639.
42. Jarenbäck L., Eriksson G., Peterson S. et al. Bronchodilator response of advanced lung function parameters depending on COPD severity. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 2939–2950. DOI: 10.2147/COPD.S111573.
43. Kerby G.S., Rosenfeld M., Ren C.L. et al. Lung function distinguishes preschool children with CF from healthy controls in a multi-center

- setting. *Pediatr. Pulmonol.* 2012; 47 (6): 597–605. DOI: 10.1002/ppul.21589.
44. Ramsey K.A., Ranganathan S.C., Gangell C.L. et al. Impact of lung disease on respiratory impedance in young children with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (6): 1672–1679. DOI: 10.1183/13993003.00156-2015.
 45. Nielsen K.G., Pressler T., Klug B. et al. Serial lung function and responsiveness in cystic fibrosis during early childhood. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169 (11): 1209–1216. DOI: 10.1164/rccm.200303-347OC.
 46. Лукина О.Ф. Особенности нарушения функции легких при муковисцидозе у детей. В кн.: Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2014: 229–248.
 47. Черняк А.В., Амелина Е.Л. Применение импульсной осциллометрии у больных муковисцидозом. *Пульмонология.* 2005; (2): 84–88. DOI: 10.18093/0869-0189-2005-0-2-84-88.
 48. Lima A.N., Faria A.C., Lopes A.J. et al. Forced oscillations and respiratory system modeling in adults with cystic fibrosis. *Biomed. Eng. Online.* 2015; 14: 11. DOI: 10.1186/s12938-015-0007-7.
 49. Жукова Е.М., Краснов В.А., Вохминова Л.Г. Комплексное изучение состояния бронхиальной проходимости у больных активным туберкулезом легких до и по завершении стационарного лечения. *Туберкулез и болезни легких.* 2015; (8): 32–37. Доступно на: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/783/784>
 50. Кирюхина Л.Д., Володич О.С., Денисова Н.В. и др. Импульсная осциллометрия в диагностике obstructивных вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких.* 2019; 97 (11): 34–40. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-34-40.
 51. Кирюхина Л.Д., Каменева М.Ю., Новикова Л.Н. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике рестриктивного варианта вентиляционных нарушений. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2017; (5): 136–141. DOI: 10.23670/IRJ.2017.59.032.
 52. Савушкина О.И., Черняк А.В., Каменева М.Ю. и др. Информативность импульсной осциллометрии в выявлении вентиляционных нарушений рестриктивного типа. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2018; (67): 8–16. DOI: 10.12737/article_5a9f258fe6d932.79474351.
 53. Semenova E., Kameneva M., Tishkov A. et al. Relationship between the impulse oscillometry parameters and the lung damage in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (Suppl. 57): 1284. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/P1284
 54. Fujii M., Shirai T., Mori K. et al. Inspiratory resonant frequency of forced oscillation technique as a predictor of the composite physiologic index in interstitial lung disease. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2015; 207: 22–27. DOI: 10.1016/j.resp.2014.12.009.
 55. Sugiyama A., Hattori N., Haruta Y. et al. Characteristics of inspiratory and expiratory reactance in interstitial lung disease. *Respir. Med.* 2013; 107 (6): 875–882. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.03.005.
 56. Muller E., Vogel J. [Measurement and model-interpretation of new parameters of lung mechanics (author's transl)]. *Z. Erkr. Atmungsorgane.* 1981; 157 (3): 340–344 (in German).
 57. King G.G., Bates J., Berger K.I. et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (2): 1900753. DOI: 10.1183/13993003.00753-2019.
 58. Williamson P.A., Clearie K., Menzies D. et al. Assessment of small-airways disease using alveolar nitric oxide and impulse oscillometry in asthma and COPD. *Lung.* 2011; 189 (2): 121–129. DOI: 10.1007/s00408-010-9275-y.
 59. Anderson W.J., Zajda E., Lipworth B.J. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 109 (3): 185–189.e2. DOI: 10.1016/j.anai.2012.06.022.
 60. Postma D.S., Brightling C., Baldi S. et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (5): 402–416. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30049-9.
 61. Oppenheimer B.W., Goldring R.M., Herberg M.E. et al. Distal airway function in symptomatic subjects with normal spirometry following World Trade Center dust exposure. *Chest.* 2007; 132 (4): 1275–1282. DOI: 10.1378/chest.07-0913.
 62. Berger K.I., Turetz M., Liu M. et al. Oscillometry complements spirometry in evaluation of subjects following toxic inhalation. *ERJ Open Res.* 2015; 1 (2): 00043-2015. DOI: 10.1183/23120541.00043-2015.
 63. Kiryukhina L.D., Lavrushin A.A., Aganezova E.S. [Assessment of impulse oscillometry parameters]. *Pul'monologiya.* 2004; (5): 41–44. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2468/1916> (in Russian).
 64. Oostveen E., MacLeod D., Lorino H. et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (6): 1026–1041. DOI: 10.1183/09031936.03.00089403.
 65. Dellacà R.L., Santus P., Aliverti A. et al. Detection of expiratory flow limitation in COPD using the forced oscillation technique. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (2): 232–240. DOI: 10.1183/09031936.04.00046804.
 66. Aarli B.B., Calverley P.M., Jensen R.L. et al. Variability of within-breath reactance in COPD patients and its association with dyspnea. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (3): 625–634. DOI: 10.1183/09031936.00051214.
 67. Wouters E.F., Polko A.H., Schouten H.J., Visser B.F. Contribution of impedance measurement of the respiratory system to bronchial challenge tests. *J. Asthma.* 1988; 25 (5): 259–267. DOI: 10.3109/02770908809073211.
 68. Meraz E.G., Nazeran H., Ramos C.D. et al. Analysis of impulse oscillometric measures of lung function and respiratory system model parameters in small airway-impaired and healthy children over a 2-year period. *Biomed. Eng. Online.* 2011; 10: 21. DOI: 10.1186/1475-925X-10-21.
 69. Kaminsky D.A., Simpson S.J., Berger K.I. et al. Clinical significance and applications of oscillometry. *Eur. Respir. Rev.* 2022; 31 (163): 210208. DOI: 10.1183/16000617.0208-2021.
 70. Struchkov P.V., Lukina O.F., Drozdov D.V. [Spirometry]. In: Beresten' N.F., Sandrikov V.A., Fedorov S.I., eds. [Functional diagnostics. National guidance]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019: 574–596 (in Russian).
 71. Wenzel S.E. Complex phenotypes in asthma: current definitions. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 26 (6): 710–715. DOI: 10.1016/j.pupt.2013.07.003.
 72. Wadsworth S.J., Sandford A.J. Personalised medicine and asthma diagnostics/management. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013; 13 (1): 118–129. DOI: 10.1007/s11882-012-0325-9.
 73. Usmani O.S. Treating the small airways. *Respiration.* 2012; 84 (6): 441–453. DOI: 10.1159/000343629.
 74. Alfieri V., Aiello M., Pisi R. et al. Small airway dysfunction is associated to excessive bronchoconstriction in asthmatic patients. *Respir. Res.* 2014; 15 (1): 86. DOI: 10.1186/s12931-014-0086-1.
 75. Downie S.R., Salome C.M., Verbanck S. et al. Ventilation heterogeneity is a major determinant of airway hyperresponsiveness in asthma, independent of airway inflammation. *Thorax.* 2007; 62 (8): 684–689. DOI: 10.1136/thx.2006.069682.
 76. Sorkness R.L., Bleecker E.R., Busse W.W. et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete

Поступила: 30.09.23
Принята к печати: 16.11.23

References

1. Kameneva M.Yu., Cherniak A.V., Aisanov Z.R. et al. [Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results. Interregional Public Organization “Russian Respiratory Society” All-Russian Public Organization “Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics” All-Russian Public Organization “Russian Scientific Medical Society of Therapists”]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (3): 307–340. DOI: 10.18093/08690189-2023-33-3-307-340 (in Russian).
2. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
3. Bhakta N.R., McGowan A., Ramsey K.A. et al. European Respiratory Society/American Thoracic Society technical statement: standardisation of the measurement of lung volumes, 2023 update. *Eur. Respir. J.* 2023; 62 (4): 2201519. DOI: 10.1183/13993003.01519-2022.
4. Dubois A.B., Brody A.W., Lewis D.H., Burgess B.F. Jr. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J. Appl. Physiol.* 1956; 8 (6): 587–594. DOI: 10.1152/jappl.1956.8.6.587.

- reversal of obstruction with bronchodilation. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2008; 104 (2): 394–403. DOI: 10.1152/japplphysiol.00329.2007.
26. Savushkina O.I., Kryukov E.V., Cherniak A.V. et al. [The use of impulse oscillometry in patients with asthma]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2019; (73): 34–41. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-34-41 (in Russian).
 27. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kryukov E.V. et al. [Impulse oscillometry in the diagnosis of moderately severe airway obstruction]. *Klinicheskaya praktika*. 2018; 9 (4): 33–39. DOI: 10.17816/clinpract9433–39 (in Russian).
 28. Kjellberg S., Houlitz B.K., Zetterström O. et al. Clinical characteristics of adult asthma associated with small airway dysfunction. *Respir. Med.* 2016; 117: 92–102. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.05.028.
 29. Williamson P.A., Clearie K., Menzies D. et al. Assessment of small-airways disease using alveolar nitric oxide and impulse oscillometry in asthma and COPD. *Lung*. 2011; 189 (2): 121–129. DOI: 10.1007/s00408-010-9275-y.
 30. Leont'eva N.M., Demko I.V., Sobko E.A. et al. [Impulse oscillometry for diagnosis of early changes in the respiratory system functional state in patients with mild asthma]. *Arhiv vnutrenney meditsiny*. 2019; 9 (3): 213–221. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-213-221 (in Russian).
 31. Klug B., Bisgaard H. Lung function and short-term outcome in young asthmatic children. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (5): 1185–1189. DOI: 10.1183/09031936.99.14511859.
 32. Oostveen E., Dom S., Desager K. et al. Lung function and bronchodilator response in 4-year-old children with different wheezing phenotypes. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (4): 865–872. DOI: 10.1183/09031936.100023409.
 33. Song T.W., Kim K.W., Kim E.S. et al. Utility of impulse oscillometry in young children with asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2008; 19 (8): 763–768. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2008.00734.x.
 34. Akamatsu T., Shirai T., Shimoda Y. et al. Forced oscillation technique as a predictor of FEV1 improvement in asthma. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2017; 236: 78–83. DOI: 10.1016/j.resp.2016.11.013.
 35. Thamrin C., Dellacà R.L., Hall G.L. et al. Technical standards for respiratory oscillometry: test loads for calibration and verification. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (4): 2003369. DOI: 10.1183/13993003.03369-2020.
 36. Cotte A.M., Seccombe L.M., Thamrin C. et al. Bronchodilator response assessed by the forced oscillation technique identifies poor asthma control with greater sensitivity than spirometry. *Chest*. 2020; 157 (6): 1435–1441. DOI: 10.1016/j.chest.2019.12.035.
 37. Kuo C.R., Chan R., Lipworth B. Impulse oscillometry bronchodilator response and asthma control. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8 (10): 3610–3612. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.07.031.
 38. Di Mango A.M., Lopes A.J., Jansen J.M., Melo P.L. Changes in respiratory mechanics with increasing degrees of airway obstruction in COPD: Detection by forced oscillation technique. *Respir. Med.* 2006; 100 (3): 399–410. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.07.005.
 39. Wei X., Shi Zh., Cui Y. et al. Impulse oscillometry system as an alternative diagnostic method for chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (46): e8543. DOI: 10.1097/MD.00000000000008543.
 40. Mousa H., Kamal E. Impulse oscillation system versus spirometry in assessment of obstructive airway diseases. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2018; 67 (2): 106. DOI: 10.4103/ejcdt.ejcdt_3_18.
 41. Su Z.Q., Guan W.J., Li S.Y. et al. Significances of spirometry and impulse oscillometry for detecting small airway disorders assessed with endobronchial optical coherence tomography in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3031–3044. DOI: 10.2147/COPD.S172639.
 42. Jarenbäck L., Eriksson G., Peterson S. et al. Bronchodilator response of advanced lung function parameters depending on COPD severity. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 2939–2950. DOI: 10.2147/COPD.S111573.
 43. Kerby G.S., Rosenfeld M., Ren C.L. et al. Lung function distinguishes preschool children with CF from healthy controls in a multi-center setting. *Pediatr. Pulmonol.* 2012; 47 (6): 597–605. DOI: 10.1002/ppul.21589.
 44. Ramsey K.A., Ranganathan S.C., Gangell C.L. et al. Impact of lung disease on respiratory impedance in young children with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (6): 1672–1679. DOI: 10.1183/13993003.00156-2015.
 45. Nielsen K.G., Pressler T., Klug B. et al. Serial lung function and responsiveness in cystic fibrosis during early childhood. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169 (11): 1209–1216. DOI: 10.1164/rccm.200303-347OC.
 46. Lukina O.F. [Features of pulmonary dysfunction in cystic fibrosis in children]. In: Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. [Cystic fibrosis]. Moscow: Medpraktika-M; 2014: 229–248 (in Russian).
 47. Cherniak A.V., Amelina E.L. [Application of impulse oscillometry in cystic fibrosis patients]. *Pul'monologiya*. 2005; (2): 84–88. DOI: 10.18093/0869-0189-2005-0-2-84-88 (in Russian).
 48. Lima A.N., Faria A.C., Lopes A.J. et al. Forced oscillations and respiratory system modeling in adults with cystic fibrosis. *Biomed. Eng. Online*. 2015; 14: 11. DOI: 10.1186/s12938-015-0007-7.
 49. Zhukova E.M., Krasnov V.A., Vokhminova L.G. [Integrated assessment of bronchial patency in active pulmonary tuberculosis treatment before and after the in-patient treatment]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2015; (8): 32–37. Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/783/784> (in Russian).
 50. Kiryukhina L.D., Volodich O.S., Denisova N.V. et al. [Impulse oscillometry in the diagnosis of obstructive ventilation disorders in pulmonary tuberculosis patients]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2019; 97 (11): 34–40. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-34-40 (in Russian).
 51. Kiryukhina L.D., Kameneva M.Yu., Novikova L.N. [Possibilities of impulsed oscillometry in diagnostics of a restrictive version of ventilation disorders]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2017; (5): 136–141. DOI: 10.23670/IRJ.2017.59.032 (in Russian).
 52. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kameneva M.Yu. et al. [Informativeness of impulse oscillometry in the detection of restrictive type ventilation disorders]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya*. 2018; (67): 8–16. DOI: 10.12737/article_5a9f258fe6d932.79474351 (in Russian).
 53. Semenova E., Kameneva M., Tishkov A. et al. Relationship between the impulse oscillometry parameters and the lung damage in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (Suppl. 57): 1284. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/P1284
 54. Fujii M., Shirai T., Mori K. et al. Inspiratory resonant frequency of forced oscillation technique as a predictor of the composite physiologic index in interstitial lung disease. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2015; 207: 22–27. DOI: 10.1016/j.resp.2014.12.009.
 55. Sugiyama A., Hattori N., Haruta Y. et al. Characteristics of inspiratory and expiratory reactance in interstitial lung disease. *Respir. Med.* 2013; 107 (6): 875–882. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.03.005.

Received: September 30, 2023

Accepted for publication: November 16, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Кирюхина Лариса Дмитриевна — к. м. н., заведующая отделением функциональной и ультразвуковой диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; ведущий научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории функциональных исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 410-39-00; e-mail: kiryuhina_larisa@mail.ru (SPIN: 7446-4116; Author ID: 342739; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6550-817X>)

Larisa D. Kiryukhina, Candidate of Medicine, Head of the Department of Functional and Ultrasound Diagnostics Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Leading Researcher, Head of the Research Laboratory of Functional research, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (495) 410-39-00; e-mail: kiryuhina_larisa@mail.ru (SPIN: 7446-4116; Author ID: 342739; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6550-817X>)

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

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 D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Healthcare Department of Moscow; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Участие авторов

Кирюхина Л.Д. — анализ и интерпретация литературных данных, написание и редактирование текста

Черняк А.В. — анализ и интерпретация литературных данных, написание и редактирование текста

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

Authors Contribution

Kiryukhina L.D. — analysis and interpretation of literary data, writing and editing the text

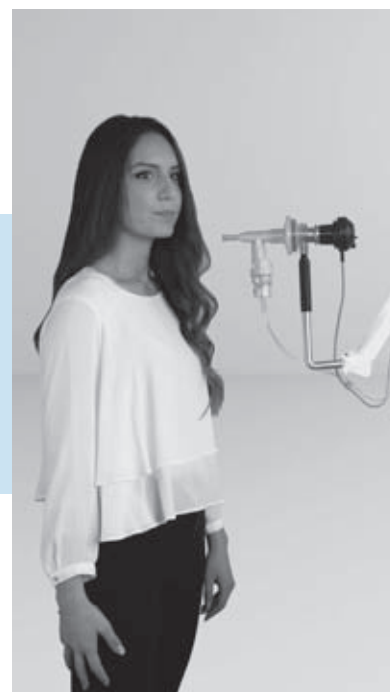
Chernyak A.V. — analysis and interpretation of literary data, writing and editing the text

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



COSMED
The Metabolic Company

Методика форсированных осцилляций (FOT) – эталонный метод изучения механики дыхания у детей



Модульная система Quark PFT для тестирования функции внешнего дыхания комплектуется модулями на выбор:

- **Бодиплетизмография** (TGV, sRaw, sGaw, Пре/Пост, провокация)
- **Спирометрия** (FVC, SVC, MVV, испытание с бронхолитиком)
- **Диффузионная способность легких** (методы одиночного и многократного вдохов, мембранная диффузия)
- **Легочные объемы** (методом вымывания азота)
- **Метод форсированных осцилляций** (Zrs, Rrs, Xrs, Ax)
- **Респираторная механика** (MIP/MEP, P0,1)
- **Сопротивление дыхательных путей** (Rocc/Rint)
- **Встроенный дозиметр**
- **Оценка метаболизма**

Новый модуль Q-i2m
форсированных осцилляций
(FOT)

FOT – эталонный метод дыхательной механики у детей. Модуль Q-i2m обеспечивает измерение дыхательного импеданса (Zrs) и двух его компонентов: резистивного сопротивления (R) и реактивного сопротивления (X) в условиях спокойного дыхания. FOT использует малоамплитудные осцилляции давления, наложенные на нормальное дыхание. Такой метод идеально подходит для пациентов, отказывающихся от сотрудничества, или для тех, кто не может выполнять маневры форсированного выдоха, например, дети или пожилые люди.

На правах рекламы



Подробнее на сайте



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

Применение тиотропия бромид в лечении хронической обструктивной болезни легких

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

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

Длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) широко используются при лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **Целью** обзора явился анализ актуальных сведений об одном из ДДАХП – тиотропия бромиде. Хронологически тиотропия бромид является первым ДДАХП в клинической практике. Он применяется с помощью порошкового или аэрозольного ингалятора (Респимат). Продолжительность бронхолитического эффекта позволяет ингалировать тиотропия бромид 1 раз в день. Терапия тиотропия бромидом оказывает существенное влияние на функциональные респираторные показатели, при этом уменьшается легочная гиперинфляция, улучшаются переносимость физической нагрузки и качество жизни. В отношении профилактики обострений ХОБЛ тиотропия бромид превосходит короткодействующие бронхолитические препараты, длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) и сопоставим с другими ДДАХП, а также комбинациями ДДБА и ингаляционных глюкокортикостероидов. Тиотропия бромид обладает благоприятным профилем безопасности. В настоящее время в Российской Федерации доступны генерические препараты тиотропия бромид, в т. ч. Респимум®. По результатам клинического исследования подтверждены не меньшие эффективность и безопасность указанного генерического препарата в сравнении с оригинальным. **Заключение.** Тиотропия бромид является эффективным и безопасным средством для поддерживающей терапии ХОБЛ и снижения количества обострений заболевания. При наличии генерических версий тиотропия бромид расширяется перечень эффективных ингаляционных средств, которые могут быть назначены врачом.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, длительно действующий антихолинергический препарат, тиотропия бромид, Респимум®.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья подготовлена при поддержке компании ООО «ПСК Фарма» (Россия) в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и принципами Добросовестной практики научных публикаций.

© Титова О.Н. и соавт., 2023

Для цитирования: Титова О.Н., Кузубова Н.А., Козырев А.Г. Применение тиотропия бромид в лечении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 810–818. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-810-818

Tiotropium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease

Olga N. Titova, Natalia A. Kuzubova, Andrey G. Kozyrev ✉

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

Long-acting muscarinic antagonists (LAMAs) are widely used in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **The aim** of this review was to analyze current information on tiotropium bromide as one of the LAMAs. Tiotropium was chronologically the first LAMA in clinical practice. It is administered using a dry powder inhaler or an aerosol inhaler (Respimat soft mist inhaler). Due to the long bronchodilator effect, tiotropium can be inhaled once a day. The drug has a significant effect on functional respiratory parameters, reduces lung hyperinflation, improves exercise tolerance and quality of life. Tiotropium is superior to short-acting bronchodilators and long-acting β_2 -agonists (LABAs) and is comparable to other LAMAs, as well as combinations of LABAs and inhaled corticosteroids in the prevention of COPD exacerbations. Tiotropium bromide has a favorable safety profile. Generic tiotropium drug products, including Respium®, are currently available in the Russian Federation. A clinical trial confirmed the non-inferiority and safety of generic tiotropium drug compared to the original branded product. **Conclusion.** Tiotropium is an effective and safe medication for the maintenance treatment of COPD and for reducing COPD exacerbations. The generic tiotropium drug products widen the range of effective inhaled medications available to physicians.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, long-acting muscarinic antagonist, tiotropium bromide, Respium®.

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

Funding. The article was prepared with the support of PSK Pharma LLC (Russia) in accordance with the current legislation of the Russian Federation and the principles of Good Clinical Practice in scientific publications.

© Titova O.N. et al., 2023

For citation: Titova O.N., Kuzubova N.A., Kozyrev A.G. Tiotropium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 810–818 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-810-818

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин смерти и инвалидизации в мире [1]. Считается, что в мире ХОБЛ страдают почти 400 млн человек [2]. Распространенность ХОБЛ продолжает увеличиваться, что связывается со старением населения и увеличением времени воздействия на человека причин, провоцирующих заболевание, в первую очередь табакокурения. Несмотря на то, что в последние десятилетия частота табакокурения в целом начала снижаться, демографический рост в развивающихся странах сопровождается увеличением абсолютного числа курильщиков [3].

Неблагоприятные исходы ХОБЛ ассоциируются преимущественно с тяжелым течением заболевания. Вместе с тем большая часть больных страдают легкими формами болезни, которые также нуждаются в лечении. По данным популяционного исследования *Copenhagen General Population Study* ($n = 6\,628$) [4], 5 126 (77 %) пациентов относились к группе А и имели спирометрические отклонения в пределах 1–2-й стадии согласно классификации Глобальной инициативы по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) [5].

Основу базисной терапии ХОБЛ составляют бронхолитические средства пролонгированного действия (рис. 1). При соответствии характеристик пациента критериям группы А рекомендуемым в настоящее время режимом считается бронхолитическая монотерапия. Начиная с группы В, предпочтительно использование комбинации двух бронхолитических компонентов [5, 6].

При назначении монотерапии рекомендации GOLD не настаивают на выборе между длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) и антихолинэргическими препаратами (ДДАХП). Однако поскольку в сравнительных исследованиях тиотропия бромид

в большей степени влиял на частоту обострений ХОБЛ по сравнению с салметеролом [7] и индекатерола бромидом [8], лечение в значительном числе случаев начинается с ДДАХП. Учитывая назначение более тяжелым пациентам фиксированных или свободных комбинаций ДДБА / ДДАХП и ДДБА / ДДАХП с ингаляционным глюкокортикостероидом (иГКС) в составе, можно констатировать, что подавляющее большинство больных ХОБЛ ингалируют какое-либо пролонгированное антихолинэргическое средство.

Целью настоящего обзора явился анализ актуальных сведений об одном из ДДАХП – тиотропия бромиде.

Значение тиотропия бромида в лечении хронической обструктивной болезни легких

Исторически первым ДДАХП, получившим широкое применение в клинической практике, стал тиотропия бромид. В настоящее время в Российской Федерации наряду с оригинальным препаратом, представленным в аэрозольной и порошковой формах, доступны и несколько генерических средств. При этом неизбежно возникает вопрос о том, насколько эти лекарства сопоставимы в отношении клинической эффективности и безопасности по сравнению с оригинальным препаратом.

Антихолинэргический эффект тиотропия бромида является результатом продолжительного связывания молекулы с расположенными в бронхах М1- и М3-холинорецепторами, опосредующими бронхоконстрикцию и секрецию слизи. Напротив, связь с М2-холинорецепторами, через стимуляцию которых реализуется механизм обратной связи, у тиотропия бромида весьма непрочная [9]. В этом отношении тиотропия бромид существенно превосходит характеристики ипратропия



Рис. 1. Стартовое медикаментозное лечение хронической обструктивной болезни легких [5]

Примечание: ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты адренорецепторов; ДДАХП – длительно действующие антихолинэргические препараты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; CAT (COPD Assessment Test) – тест по оценке симптомов хронической обструктивной болезни легких; mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Questionnaire) – модифицированный опросник Британского медицинского общества; * – терапия одним ингалятором может быть удобнее и эффективнее, чем несколько ингаляционных средств доставки.

Figure 1. Initial drug treatment of chronic obstructive pulmonary disease [5]

Note: *, therapy with one inhaler may be more convenient and effective than combining several inhalation delivery systems.

бромид, что имеет клиническое значение. Так, бронходилатирующее действие тиотропия бромид продолжается более 24 ч, позволяя назначать ингаляции лекарства 1 раз в сутки. При сравнении эффектов однократной ингаляции тиотропия бромид в суточной дозе 18 мкг и ингаляций ипратропия бромид 4 раза в сутки у больных ХОБЛ, которые в ходе 13-недельного рандомизированного исследования получали пролонгированный препарат, были продемонстрированы более высокие пиковые, минимальные и средние показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) в течение дня [10]. Выбор в качестве суточной дозы 18 мкг тиотропия бромид соответствует выводам, полученным при сопоставлении степени влияния на спирометрические показатели и вероятности побочных эффектов при назначении препарата в дозах 0,4; 5; 9; 18 и 36 мкг в сутки [11]. Показано также, что функциональные данные, полученные в 1-й день терапии тиотропия бромидом, продолжали улучшаться в течение последующих нескольких недель лечения с выходом на уровень плато. Более заметное влияние тиотропия бромид в суточной дозе 18 мкг на показатели ОФВ₁ продемонстрировано в ходе 12-недельного рандомизированного наблюдения при сравнении с комбинацией короткодействующих β_2 -агониста альбутерола и антихолинергического средства ипратропия бромид [12].

Одним из ключевых звеньев патогенеза ХОБЛ является развитие легочной гиперинфляции, провоцирующей снижение толерантности к физическим нагрузкам из-за одышки [13]. По результатам рандомизированного 6-недельного исследования установлено значительное снижение остаточного объема легких и функциональной остаточной емкости легких при лечении тиотропия бромидом по сравнению с плацебо. Это сочеталось с улучшением к концу наблюдения переносимости нагрузок и уменьшением интенсивности одышки, которые оценивались по шкале Борга [14]. Такие эффекты были очевидны уже в первый день терапии и сохранялись в течение всего периода лечения. Положительная динамика функциональных показателей и расширение физических возможностей сопровождались нормализацией качества жизни, которое оценивалось с помощью опросника госпиталя Святого Георгия по оценке качества жизни больных респираторными заболеваниями (*St. Georges Respiratory questionnaire* – SGRQ), при этом важным условием являлась приверженность больных соблюдению протокола лечения. Степень улучшения качества жизни у пациентов, пропускавших ингаляции тиотропия бромид, достоверно уступала таковой у лиц, принимавших препарат ежедневно [15, 16]. По данным наблюдательного исследования [17] показано, что при назначении тиотропия бромид в суточной дозе 18 мкг к концу 3-го месяца достоверно уменьшалась сумма баллов при оценке с помощью теста по оценке симптомов ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT). Особенно благотворное действие на симптомы заболевания препарат оказывал при тяжелой степени ХОБЛ.

Течение и исходы ХОБЛ во многом определяются обострениями заболевания. Хотя частота и последствия обострений ухудшаются по мере прогрессирования ХОБЛ, они имеют серьезное значение и в нетяжелых случаях [18]. По данным рандомизированных исследований и метаанализов, при сравнении ингаляций 18 мкг тиотропия бромид и плацебо убедительно подтверждено влияние препарата на вероятность развития обострений ХОБЛ (снижение отношения шансов (ОШ) на 27 %), частоту обусловленных обострениями госпитализаций (снижение ОШ на 32 %) и обращений за неотложной помощью, а также число дней до первого обострения и приема антибактериальных препаратов и системных ГКС в году [19–22].

Предрасположенность к обострениям ХОБЛ зависит от активности воспалительного процесса, персистирующего в дыхательных путях пациентов. Это обосновывает назначение больным с частыми и тяжелыми обострениями противовоспалительных средств, в первую очередь иГКС [5]. Тем не менее противовоспалительной активностью могут обладать и антихолинергические препараты, включая тиотропия бромид. Известно, что мускариновые рецепторы экспрессируются не только на гладких мышцах бронхов, но и на респираторном эпителии, железистых клетках, а также на клетках воспаления. Предполагается, что снижение количества обострений ХОБЛ на фоне терапии тиотропия бромидом реализуется как за счет его бронхолитического действия и подавления гиперпродукции мокроты, так и благодаря уменьшению синтеза провоспалительных цитокинов и стимуляции апоптоза клеток воспаления [23]. Не исключено, что такие свойства тиотропия бромид оказали влияние на результаты двухлетнего рандомизированного исследования INSPIRE, по данным которого показано, что препарат в суточной дозе 18 мкг не уступал в отношении влияния на частоту обострений ХОБЛ комбинации салметерола 50 мкг и флутиказона пропионата 500 мкг 2 раза в день [24].

В соответствии с выводами метаанализа отмечено, что при назначении тиотропия бромид заметно лучше предупреждаются обострения ХОБЛ по сравнению с приемом короткодействующего антихолинергического средства ипратропия бромид. В случае применения тиотропия бромид ОШ одного и более обострения в году уменьшалось на 29 %, а обострений, приводящих к госпитализации, – на 44 % [25]. Преимущество тиотропия бромид очевидно также при сопоставлении 18 мкг тиотропия бромид и комбинации ипратропия бромид и сальбутамола: риск обострений в течение года наблюдения снижается на 26 %, а риск госпитализаций – на 43 % [26].

При сравнении с другими пролонгированными антихолинергическими средствами тиотропия бромид в сопоставимой степени с гликопиррония бромидом (12-недельное исследование GLOW5) оказывал влияние как на частоту обострений ХОБЛ, так и на спирометрические показатели, выраженность одышки, качество жизни и потребность в короткодействующих бронхолитических средствах [27]. По результатам 64-недельного рандомизированного исследования

SPARK, где применение тиотропия бромидом не было слепым, было показано, что эффективность тиотропия бромидом вновь не отличалась от таковой при назначении гликопиррония бромидом в отношении уменьшения частоты всех обострений, а также нормализации значений ОФВ₁ и качества жизни. Вместе с тем монотерапия гликопиррония бромидом ассоциировалась с увеличением риска тяжелых обострений ХОБЛ на 43 % по сравнению с таковым при назначении тиотропия бромидом. Оба бронхолитических препарата уступили комбинации гликопиррония бромидом и индекатеролом по влиянию на частоту всех обострений и легких обострений, но достоверных различий между видами монотерапии и комбинацией при анализе среднетяжелых / тяжелых и тяжелых обострений не установлено [28]. При сопоставлении эффективности тиотропия бромидом и аклидиния бромидом выявлено, что оба препарата вызывали существенное улучшение проходимости дыхательных путей по сравнению с плацебо. Аклидиния бромид, применявшийся 2 раза в день, в т. ч. вечером, в утреннее время обеспечивал более высокие уровни ОФВ₁ по сравнению с тиотропия бромидом, но достоверными эти различия были только в 1-й день рандомизированного исследования, но к концу наблюдения в течение 6 нед. достоверность уже не определялась. Тиотропия бромид несколько уступал аклидиния бромиду в отношении влияния на симптомы ХОБЛ. В целом различия между двумя пролонгированными бронхолитическими препаратами не были значимыми, и лишь динамика кашля и количества мокроты на 6-й неделе терапии тиотропия бромидом не отличалась от плацебо. При суммарной оценке оба средства превосходили плацебо в подавлении утренних симптомов заболевания. При анализе раздельной характеристики симптомов (кашля, количества мокроты, одышки и дистантных хрипов) отмечены значимые отличия от плацебо только для аклидиния бромидом, вероятно, в связи с его двукратной ингаляцией в течение дня [29]. Согласно полученным авторами данным установлено, что при назначении фиксированной комбинации двух бронхолитических компонентов, в т. ч. аклидиния бромидом, у пациентов с выраженными утренними симптомами ХОБЛ также показан более заметный терапевтический эффект по сравнению с таковым при назначении других сочетаний ДДБА и ДДАХП [30].

В ходе продолжавшегося в течение 1 года исследования РОЕТ-COPD отмечено не только более значительное влияние тиотропия бромидом в суточной дозе 18 мкг на частоту обострений ХОБЛ по сравнению с салметеролом, но и снижение риска умеренных обострений по сравнению с ДДБА на 14 %, а тяжелых — на 28 % [7]. По результатам 52-недельного исследования INVIGORATE выявлено превосходство тиотропия бромидом в снижении риска обострений на 24 % по сравнению с индекатеролом в суточной дозе 150 мкг. Различия теряли достоверность только в отношении подгруппы пациентов с тяжелыми обострениями, получавших иГКС. В случае назначения обоих бронхолитических препаратов — и ДДАХП, и ДДБА — сопоставимо улучшался показатель ОФВ₁ [8].

Вероятно, наиболее показательным исследованием, характеризующим свойства тиотропия бромидом, стало рандомизированное наблюдение UPLIFT, которое примечательно как числом включенных больных ХОБЛ ($n = 5\,993$), так и продолжительностью (4 года). Несмотря на то, что сравнивались тиотропия бромидом с плацебо, пациенты могли продолжать пользоваться другими ингаляционными препаратами, за исключением антихолинэргических. В группе пациентов, получавших тиотропия бромидом, наблюдались более высокие функциональные показатели и качество жизни; количество обострений уменьшилось на 14 %. Были получены данные о сопоставимой с плацебо частоте побочных эффектов, в т. ч. серьезных. В качестве последних рассматривались такие события, как застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда. У получавших тиотропия бромидом перечисленные патологии встречались существенно реже [31]. Сердечно-сосудистая безопасность тиотропия бромидом подкрепляется также выводами опубликованного спустя 1 год метаанализа 19 рандомизированных исследований ($n = 18\,111$) [32].

Наряду с дозированным порошковым ингалятором позднее тиотропий стал доступен в виде дозированного аэрозольного ингалятора (*soft mist*, система Респимат). В соответствии с выводами рандомизированного исследования TIOSPIR ($n = 17\,135$), обе лекарственные формы не различались в отношении влияния на частоту обострений и функциональные данные (ОФВ₁, ФЖЕЛ) при назначении больным ХОБЛ, курируемым в среднем 2,3 года. Сопоставимым был и профиль безопасности, включая сердечно-сосудистые события [33–35]. Это позволяет распространить на аэрозольную версию тиотропия бромидом ранее доказанные, в том числе результатами исследования UPLIFT, характеристики порошкового ингалятора. Выбор того или другого средства доставки зависит, с одной стороны, от степени координации между активацией ингалируемой дозы препарата и началом вдоха, с другой стороны — от скорости инспираторного потока, которую способен развить пациент [36].

Генерический препарат тиотропия бромидом Респиум®

Для каждого практикующего врача актуальна проблема выбора между оригинальным препаратом и его генерическими версиями. Доказательства их химической идентичности сами по себе не гарантируют один и тот же клинический эффект. В связи с этим существенный интерес вызывают результаты клинического исследования, посвященного сравнению терапии препаратами Спирива® и Респиум®, которые применялись в виде капсул с порошком 18 мкг для ингаляции.

Респиум® производится фармацевтической компанией PSK PHARMA (группа компаний *Rus Biopharm*, Россия). Отчет о проведенном испытании предоставлен в ходе регистрации лекарства в Государственном реестре лекарственных средств [37].

В рамках открытого многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования ($n = 154$: 96 мужчин, 58 женщин, средний возраст — $50,60 \pm 7,57$ года) сравнивались две группы больных ХОБЛ 2-й спирометрической стадии. К критериям исключения относились, в частности, обострение ХОБЛ средней или тяжелой степени тяжести на этапе скрининга, применение системных ГКС в течение 3 мес. перед этим и сопутствующая бронхиальная астма. Продолжительность терапии препаратами Спирива® (1-я группа; $n = 77$) и Респиум® (2-я группа; $n = 77$) в суточной дозе 18 мкг (1 ингаляция в одно и то же время дня) составляла 84 дня. Обязательные визиты пациентов включали в себя скрининг (визит 0, день $-14 \dots -1$), рандомизацию (визит 1, день 1-й), промежуточные визиты (визит 2, 28 ± 2 дня; визит 3, 56 ± 2 дня; визит 4, 86 ± 2 дня) и телефонный звонок (визит 5, 93 ± 2 дня).

Первичной конечной точкой исследования была заявлена величина изменения показателя $ОФВ_1$ на визите 4 (до и через 3 ч после ингаляции); к вторичным конечным точкам относились следующие:

- динамика показателя $ОФВ_1$ — к визитам 2, 3, 4 (через 3 ч после ингаляции);
- динамика абсолютного показателя пиковой скорости выдоха — к визитам 2, 3, 4;
- динамика суммарного балла по шкале САТ — к визитам 2, 3, 4 [38];
- среднесуточная потребность в короткодействующем β_2 -агонисте (сальбутамол) по данным дневника пациента — к визитам 2, 3, 4;
- динамика степени тяжести одышки по шкале Британского медицинского исследовательского совета (*Medical Research Council dyspnea questionnaire — MRC*) [39] — к визитам 2, 3, 4;
- частота обострений — к визитам 2, 3, 4.

Наряду с перечисленными конечными точками регистрировались также нежелательные явления (НЯ).

На этапе скрининга функциональные характеристики ($ОФВ_1$ у пациентов 1-й группы составил $69,8 \pm 6,9 \%$ ($M \pm SD$), 2-й — $70,8 \pm 7,4 \%$) и интенсивность симптомов (оценка по шкале САТ у пациентов 1-й группы составила $15,1 \pm 2,1$ балла, 2-й — $15,6 \pm 1,7$ балла) не различались.

Согласно результатам анализа первичной конечной точки показано, что величина изменения показателя $ОФВ_1$ на визите 4 у пациентов 1-й группы составила $161,8 \pm 108,4$ мл, 2-й группы — $129,7 \pm 119,8$ мл (рис. 2). Разница между этими значениями была ниже предварительно рассчитанного порога достоверности (≥ 110 мл). Таким образом, продемонстрирована

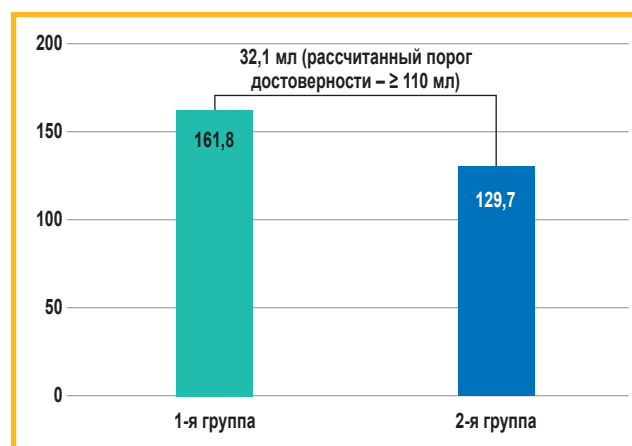


Рис. 2. Величина изменения показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (мл) на визите 4 до и через 3 ч после ингаляции [37]

Figure 2. Change in forced expiratory volume in the first second (ml) at Visit 4, before and 3 hours after the inhalation [37]

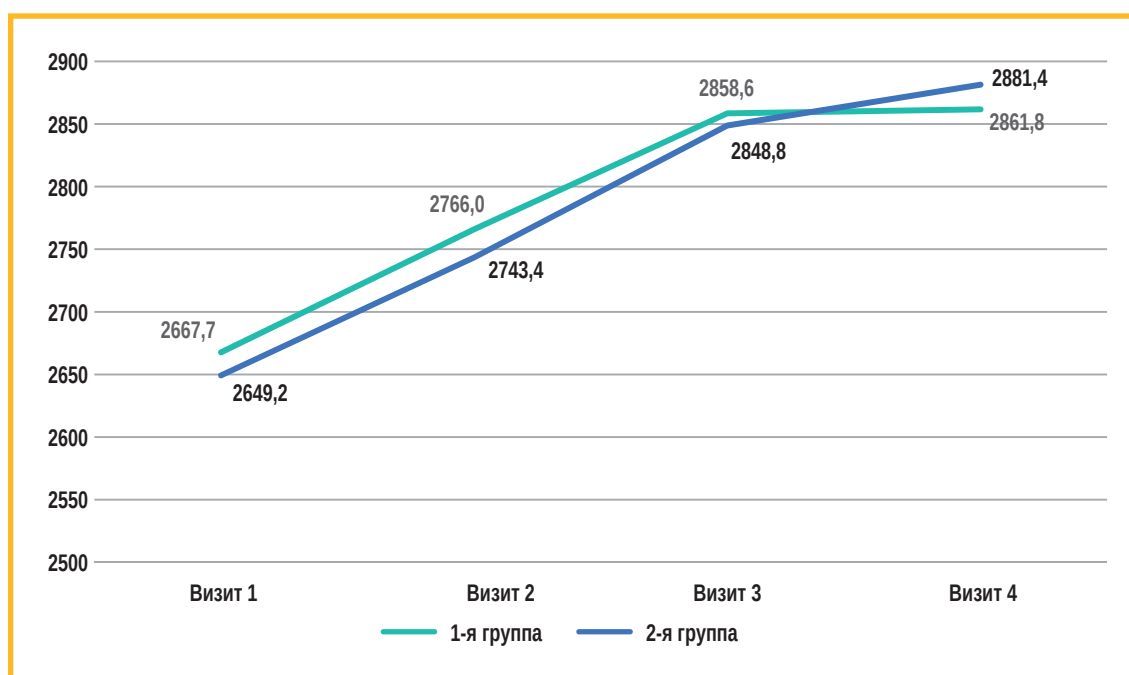


Рис. 3. Динамика показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (мл) в ходе исследования [37]

Figure 3. Change in forced expiratory volume in the first second, ml, during the study [37]

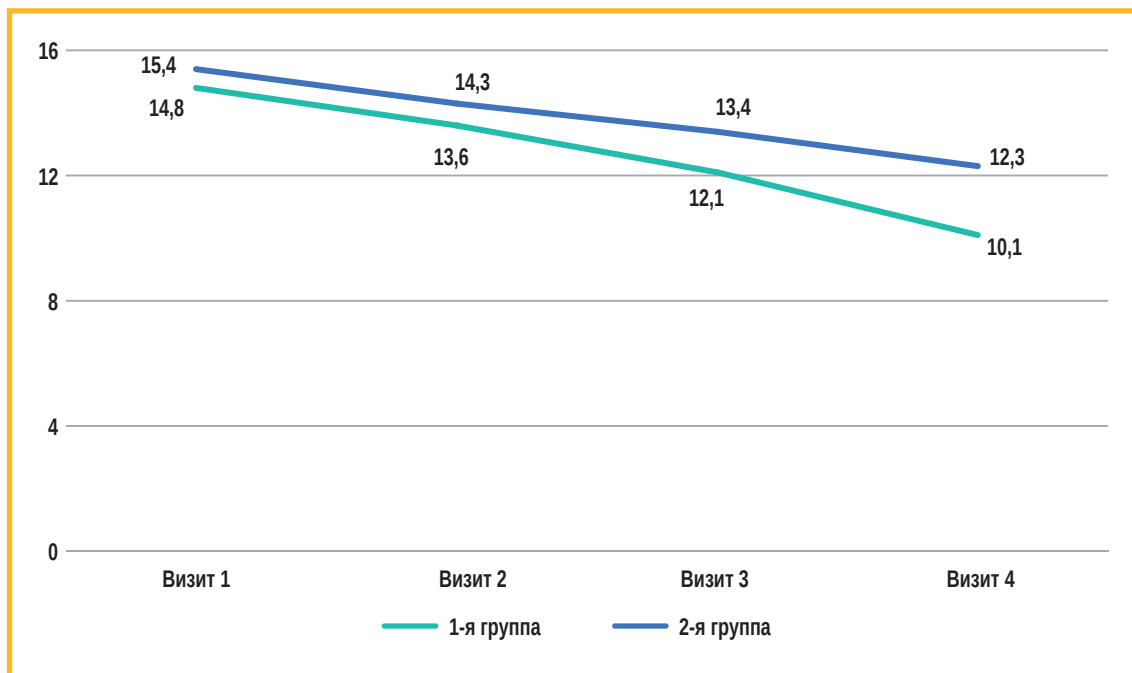


Рис. 4. Динамика оценки по шкале CAT (сумма баллов) в ходе исследования [37]

Примечание: CAT (COPD Assessment Test) – тест по оценке хронической обструктивной болезни легких

Figure 4. Change in the total score on the COPD Assessment Test scale during the study [37]

сопоставимость бронхолитического эффекта обоих препаратов.

При рассмотрении вторичных конечных точек значимых различий также не наблюдалось. Уровень ОФВ₁ на визите 1 у пациентов 1-й группы составил $2\,667,7 \pm 285,4$ мл, на визите 4 – $2\,861,8 \pm 272,8$ мл, у пациентов 2-й группы – $2\,649,2 \pm 297,0$ и $2\,881,4 \pm 302,8$ мл соответственно (рис. 3).

Средняя суммарная оценка по шкале САТ на визите 1 у пациентов 1-й группы составила $14,8 \pm 2,2$ балла, на визите 4 – $10,1 \pm 2,5$ балла, у пациентов 2-й группы – $15,4 \pm 1,6$ и $12,3 \pm 2,6$ балла соответственно (рис. 4).

На визите 2 обострения ХОБЛ зарегистрированы у 5, на визите 3 – у 4, на визите 4 – ни у одного из 77 пациентов 1-й группы. У пациентов 2-й группы на визитах 2 и 3 выявлено по одному обострению ХОБЛ соответственно, на визите 4 – ни одного.

Летальных исходов и серьезных НЯ в ходе исследования не установлено. Межгрупповых различий в частоте и степени выраженности НЯ, а также в отношении причинно-следственной связи НЯ с изученными препаратами не наблюдалось.

Заключение

Основой базисной терапии ХОБЛ остаются антихолинэргические средства пролонгированного действия, при использовании которых реализуются стратегические цели лечения – уменьшаются симптомы заболевания, снижаются риски неблагоприятных исходов. Назначение тиотропия бромидом и других антихолинэргических средств пролонгированного действия допустимо как в виде монотерапии, так и, в более тяжелых случаях, – в составе комбинаций, фиксированных или свободных.

Наряду с оригинальным средством в настоящее время доступен генерический препарат тиотропия бромидом Респипум®, не меньшая эффективность и сопоставимая безопасность которого были подтверждены результатами клинического исследования.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Информационные бюллетени. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Доступно на: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
2. Adeloye D., Song P., Zhu Y. et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (5): 447–458. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7.
3. GBD 2019 Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2021; 397 (10292): 2337–2360. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01169-7.
4. Lange P., Marott J.L., Vestbo J. et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (10): 975–981. DOI: 10.1164/rccm.201207-1299OC.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
6. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. 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.
7. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (12): 1093–1103. DOI: 10.1056/NEJMoa1008378.
8. Decramer M.L., Chapman K.R., Dahl R. et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, par-

- allel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (7): 524–533. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70158-9.
9. Panning C.A., DeBisschop M. Tiotropium: an inhaled, long-acting anticholinergic drug for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy.* 2003; 23 (2): 183–189. DOI: 10.1592/phco.23.2.183.32082.
10. van Noord J.A., Bantje T.A., Eland M.E. et al. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax.* 2000; 55 (4): 289–294. DOI: 10.1136/thorax.55.4.289.
11. Littner M.R., Ilowite J.S., Tashkin D.P. et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (4, Pt 1): 1136–1142. DOI: 10.1164/ajrccm.161.4.9903044.
12. Niewoehner D.E., Lapidus R., Cote C. et al. Therapeutic conversion of the combination of ipratropium and albuterol to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2009; 22 (6): 587–592. DOI: 10.1016/j.pupt.2009.08.006.
13. Cooper C.B. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am. J. Med.* 2006; 119 (10, Suppl. 1): 21–31. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.08.004.
14. O'Donnell D.E., Flüge T., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (6): 832–840. DOI: 10.1183/09031936.04.00116004.
15. Verkindre C., Bart F., Aguilaniu B. et al. The effect of tiotropium on hyperinflation and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2006; 73 (4): 420–427. DOI: 10.1159/000089655.
16. Fležar M., Jahnz-Rózyk K., Enache G. et al. SOSPE: SPIRIVA® observational study measuring SGRQ score in routine medical practice in Central and Eastern Europe. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013; 8: 483–492. DOI: 10.2147/COPD.S45640.
17. Jahnz-Rózyk K., Szepiel P. Early impact of treatment with tiotropium, long-acting anticholinergic preparation, in patients with COPD – real-life experience from an observational study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 613–623. DOI: 10.2147/COPD.S77144.
18. Wallace A.E., Kaila S., Bayer V. et al. Health care resource utilization and exacerbation rates in patients with COPD stratified by disease severity in a commercially insured population. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2019; 25 (2): 205–217. DOI: 10.18553/jmcp.2019.25.2.205.
19. Niewoehner D.E., Rice K., Cote C. et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143 (5): 317–326. DOI: 10.7326/0003-4819-143-5-200509060-00007.
20. Barr R.G., Bourbeau J., Camargo C.A., Ram F.S.F. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax.* 2006; 61 (10): 854–862. DOI: 10.1136/thx.2006.063271.
21. Dusser D., Bravo M.L., Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (3): 547–555. DOI: 10.1183/09031936.06.00062705.
22. Halpin D.M., Vogelmeier C., Pieper M.P. et al. Effect of tiotropium on COPD exacerbations: a systematic review. *Respir. Med.* 2016; 114: 1–8. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.02.012.
23. Calzetta L., Coppola A., Ritondo B.L. et al. The impact of muscarinic receptor antagonists on airway inflammation: a systematic review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 257–279. DOI: 10.2147/COPD.S285867.
24. Wedzicha J.A., Calverley P.M., Seemungal T.A. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (1): 19–26. DOI: 10.1164/rccm.200707-973OC.
25. Cheyne L., Irvin-Sellers M.J., White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2015 (9): CD009552. DOI: 10.1002/14651858.CD009552.pub3.
26. Griffin J., Lee S., Caiado M. et al. Comparison of tiotropium bromide and combined ipratropium/salbutamol for the treatment of COPD: a UK General Practice Research Database 12-month follow-up study. *Prim. Care Respir. J.* 2008; 17 (2): 104–110. DOI: 10.3132/pcrj.2008.00024.
27. Chapman K.R., Beeh K.M., Beier J. et al. A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 4. DOI: 10.1186/1471-2466-14-4.
28. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 199–209. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
29. Beier J., Kirsten A.M., Mróz R. et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week, randomized, controlled phase IIb study. *COPD.* 2013; 10 (4): 511–522. DOI: 10.3109/15412555.2013.814626.
30. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Козырев А.Г., Шумилов А.А. Бронхолитическая терапия при хронической обструктивной болезни легких: что следует учитывать в клинической практике при выборе режима дозирования? *Пульмонология.* 2023; 33 (1): 44–50. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-44-50.
31. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (15): 1543–1554. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800.
32. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A., Nannini L.J. et al. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respir. Med.* 2009; 103 (10): 1421–1429. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.05.020.
33. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (16): 1491–1501. DOI: 10.1056/NEJMoa1303342.
34. Halpin D.M., Dahl R., Hallmann C. et al. Tiotropium HandiHaler® and Respimat® in COPD: a pooled safety analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 239–259. DOI: 10.2147/COPD.S75146.
35. Anzueto A., Wise R., Calverley P. et al. The Tiotropium safety and performance in Respimat® (TIOspir®) trial: spirometry outcomes. *Respir. Res.* 2015; 16 (1): 107. DOI: 10.1186/s12931-015-0269-4.
36. Capstick T.G., Clifton I.J. Inhaler technique and training in people with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Expert Rev. Respir. Med.* 2012; 6 (1): 91–101. DOI: 10.1586/ers.11.89.
37. Государственный реестр лекарственных средств. Сведения о лекарственном средстве Респимат®. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D0%9B%D0%9F-006263&m=RegistrationCertificateNumber>
38. The COPD Assessment Test (CAT). Available at: <https://www.catesonline.org/>
39. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC. Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *Br. Med. J.* 1960; 2 (5213): 1665. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2098438/?page=1>

Поступила: 30.10.23
Принята к печати: 22.11.23

References

1. World Health Organization. Fact sheets. [Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)]. Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) (in Russian).
2. Adeyoye D., Song P., Zhu Y. et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (5): 447–458. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7.
3. GBD 2019 Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2021; 397 (10292): 2337–2360. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01169-7.
4. Lange P., Marott J.L., Vestbo J. et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new

- GOLD classification: a study of the general population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (10): 975–981. DOI: 10.1164/rccm.201207-1299OC.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
 6. Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R. [New concept and algorithm for the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (5): 587–594. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594 (in Russian).
 7. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (12): 1093–1103. DOI: 10.1056/NEJMoa1008378.
 8. Decramer M.L., Chapman K.R., Dahl R. et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (7): 524–533. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70158-9.
 9. Panning C.A., DeBisschop M. Tiotropium: an inhaled, long-acting anticholinergic drug for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy.* 2003; 23 (2): 183–189. DOI: 10.1592/phco.23.2.183.32082.
 10. van Noord J.A., Bantje T.A., Eland M.E. et al. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax.* 2000; 55 (4): 289–294. DOI: 10.1136/thorax.55.4.289.
 11. Littner M.R., Ilowite J.S., Tashkin D.P. et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (4, Pt 1): 1136–1142. DOI: 10.1164/ajrccm.161.4.9903044.
 12. Niewoehner D.E., Lapidus R., Cote C. et al. Therapeutic conversion of the combination of ipratropium and albuterol to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2009; 22 (6): 587–592. DOI: 10.1016/j.pupt.2009.08.006.
 13. Cooper C.B. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am. J. Med.* 2006; 119 (10, Suppl. 1): 21–31. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.08.004.
 14. O'Donnell D.E., Flüge T., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (6): 832–840. DOI: 10.1183/09031936.04.00116004.
 15. Verkindre C., Bart F., Aguilaniu B. et al. The effect of tiotropium on hyperinflation and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2006; 73 (4): 420–427. DOI: 10.1159/000089655.
 16. Fležar M., Jahnz-Rózyk K., Enache G. et al. SOSPES: SPIRIVA® observational study measuring SGRQ score in routine medical practice in Central and Eastern Europe. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013; 8: 483–492. DOI: 10.2147/COPD.S45640.
 17. Jahnz-Rózyk K., Szepiel P. Early impact of treatment with tiotropium, long-acting anticholinergic preparation, in patients with COPD – real-life experience from an observational study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 613–623. DOI: 10.2147/COPD.S77144.
 18. Wallace A.E., Kaila S., Bayer V. et al. Health care resource utilization and exacerbation rates in patients with COPD stratified by disease severity in a commercially insured population. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2019; 25 (2): 205–217. DOI: 10.18553/jmcp.2019.25.2.205.
 19. Niewoehner D.E., Rice K., Cote C. et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143 (5): 317–326. DOI: 10.7326/0003-4819-143-5-200509060-00007.
 20. Barr R.G., Bourbeau J., Camargo C.A., Ram F.S.F. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax.* 2006; 61 (10): 854–862. DOI: 10.1136/thx.2006.063271.
 21. Dusser D., Bravo M.L., Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (3): 547–555. DOI: 10.1183/09031936.06.00062705.
 22. Halpin D.M., Vogelmeier C., Pieper M.P. et al. Effect of tiotropium on COPD exacerbations: a systematic review. *Respir. Med.* 2016; 114: 1–8. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.02.012.
 23. Calzetta L., Coppola A., Ritondo B.L. et al. The impact of muscarinic receptor antagonists on airway inflammation: a systematic review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 257–279. DOI: 10.2147/COPD.S285867.
 24. Wedzicha J.A., Calverley P.M., Seemungal T.A. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (1): 19–26. DOI: 10.1164/rccm.200707-973OC.
 25. Cheyne L., Irvin-Sellers M.J., White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2015 (9): CD009552. DOI: 10.1002/14651858.CD009552.pub3.
 26. Griffin J., Lee S., Caiado M. et al. Comparison of tiotropium bromide and combined ipratropium/salbutamol for the treatment of COPD: a UK General Practice Research Database 12-month follow-up study. *Prim. Care Respir. J.* 2008; 17 (2): 104–110. DOI: 10.3132/pcrj.2008.00024.
 27. Chapman K.R., Beeh K.M., Beier J. et al. A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 4. DOI: 10.1186/1471-2466-14-4.
 28. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 199–209. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
 29. Beier J., Kirsten A.M., Mróz R. et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week, randomized, controlled phase IIIb study. *COPD.* 2013; 10 (4): 511–522. DOI: 10.3109/15412555.2013.814626.
 30. Titova O.N., Kuzubova N.A., Kozyrev A.G., Shumilov A.A. [Bronchodilator therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: what should be considered in clinical practice when choosing a dosing regimen?]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (1): 44–50. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-44-50 (in Russian).
 31. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (15): 1543–1554. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800.
 32. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A., Nannini L.J. et al. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respir. Res.* 2009; 103 (10): 1421–1429. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.05.020.
 33. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (16): 1491–1501. DOI: 10.1056/NEJMoa1303342.
 34. Halpin D.M., Dahl R., Hallmann C. et al. Tiotropium HandiHaler® and Respimat® in COPD: a pooled safety analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 239–259. DOI: 10.2147/COPD.S75146.
 35. Anzueto A., Wise R., Calverley P. et al. The Tiotropium safety and performance in Respimat® (TIOPIR®) trial: spirometry outcomes. *Respir. Res.* 2015; 16 (1): 107. DOI: 10.1186/s12931-015-0269-4.
 36. Capstick T.G., Clifton I.J. Inhaler technique and training in people with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Expert Rev. Respir. Med.* 2012; 6 (1): 91–101. DOI: 10.1586/ers.11.89.
 37. State Register of Medicines. [Information about the drug Respium®]. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D0%9B%D0%9F-006263&m=RegistrationCertificateNumber> (in Russian).
 38. The COPD Assessment Test (CAT). Available at: <https://www.catesonline.org/>
 39. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC. Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *Br. Med. J.* 1960; 2 (5213): 1665. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2098438/?page=1>

Received: October 30, 2023

Accepted for publication: November 22, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Титова Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-40; e-mail: titova-on@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

Olga N. Titova, Doctor of Medicine, Professor, Director, Research Institute of Pulmonology, Scientific and Clinical Research Center, 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) 338-78-40; e-mail: titova-on@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

Кузубова Наталия Анатольевна — д. м. н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812)

338-66-16; e-mail: kuzubova@mail.ru (SPIN: 4461-0180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>)

Nataliya A. Kuzubova, Doctor of Medicine, Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-66-16; e-mail: kuzubova@mail.ru (SPIN: 4461-0180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>)

Козырев Андрей Геннадьевич — к. м. н., руководитель отдела хронической обструктивной патологии легких Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-89; e-mail: kozyrev@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9270-3779>)

Andrey G. Kozyrev, Candidate of Medicine, Head of the Department of Chronic Obstructive Pulmonary Pathology, Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-78-89; e-mail: kozyrev@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9270-3779>)

Участие авторов

Титова О.Н. — концепция обзора

Кузубова Н.А. — редактирование статьи, формирование выводов

Козырев А.Г. — сбор и анализ материала, написание текста

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

Authors Contribution

Titova O.N. — concept of the review

Kuzubova N.A. — article editing, conclusions

Kozyrev A.G. — collection and analysis of the material, writing the text

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

Живи легко!



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

Опубликовано на правах рекламы, в соответствии ФЗ «О рекламе» от 13 марта 2006 года № 38-ФЗ



ПСК
ФАРМА

Легочное кровотечение при муковисцидозе: обзор актуальных данных

М.М.Федотова ✉, А.А.Доронина

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

Резюме

Легочное кровотечение (ЛК), распространенность которого достигает 9,1 %, является серьезным осложнением при муковисцидозе (МВ). По данным Регистра пациентов с МВ Российской Федерации (2020), распространенность ЛК составила 1,5 %, а среди пациентов старше 18 лет – 6,5 %. Несмотря на актуальность данной проблемы, в настоящее время систематизированная информация о ЛК при МВ отсутствует. **Целью** работы явился обзор актуальных данных о патогенезе, факторах риска и подходах к лечению ЛК у пациентов с МВ. Поиск информации проводился по электронным базам данных *eLibrary* и *PubMed*. **Результаты.** По результатам анализа литературных источников обобщены и систематизированы накопленные научные данные в отношении ЛК при МВ. Установлено, что основной патогенез ЛК является хроническое воспаление в стенке бронхов, которое сопровождается повышенной продукцией факторов ангиогенеза и приводит к образованию извилистых тонкостенных сосудов. Обострение воспалительного процесса в стенке бронхов и механические нагрузки способствуют эрозии и повреждению хрупких сосудов и становятся причиной развития ЛК. Основными факторами риска данного осложнения являются колонизация *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, наличие сахарного диабета, снижение объема форсированного выдоха в 1-ю секунду < 70 %. При комплексной терапии ЛК применяются антибактериальные и антифибринолитические препараты; также опубликованы схемы использования β-блокаторов, VII фактора свертывания крови. Данные об эффективности витамина К неоднозначны, однако указанный препарат также используется в составе комплексной терапии данного осложнения. При массивных ЛК (МЛК) рекомендуется временно прекратить ингаляции гипертонического раствора и кинезиотерапевтические приемы с положительным давлением на выдохе. При рецидивирующих МЛК выполняется эмболизация бронхиальных артерий, в исключительных случаях проводится резекция легкого. **Заключение.** Кровохарканье при МВ представляет собой сложную клиническую проблему, при решении которой требуется мультидисциплинарный подход. В настоящее время важные аспекты патогенеза ЛК остаются недостаточно изученными. Учитывая увеличение продолжительности жизни пациентов с МВ и связанное с возрастом повышение риска развития ЛК, актуальным является изучение различных патогенетических аспектов данного осложнения для последующей разработки эффективных и обоснованных алгоритмов лечения.

Ключевые слова: муковисцидоз, кровохарканье, легочные осложнения, легочное кровотечение, лечение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

© Федотова М.М., Доронина А.А., 2023

Для цитирования: Федотова М.М., Доронина А.А. Легочное кровотечение при муковисцидозе: обзор актуальных данных. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 820–831. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-820-831

Pulmonary hemorrhage in cystic fibrosis: a review of current data

Marina M. Fedotova ✉, Aleksandra A. Doronina

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

Abstract

Pulmonary hemorrhage is a serious complication of cystic fibrosis (CF) with a prevalence up to 9.1%. According to the Registry of Patients with Cystic Fibrosis of the Russian Federation for 2020, the prevalence of pulmonary hemorrhage was 1.5% in the general population, and 6.5% in patients over 18 years of age. Despite the importance of this problem, there is no systematic information on pulmonary hemorrhage in CF. **Aim.** The purpose of this study was to review current data on the pathogenesis, risk factors, and approaches to the treatment of pulmonary hemorrhage in patients with CF. Information was searched in *eLibrary* and *PubMed* databases. **Results.** During the literature review, we summarized and systematized the collected scientific data on pulmonary hemorrhage in CF. The pathogenesis of pulmonary hemorrhage is chronic inflammation in the bronchial wall accompanied by increased angiogenesis factors that promote neovascularization with development of many tortuous, thin-walled vessels. Exacerbation of bronchial inflammation and mechanical strain contribute to erosion and damage of fragile vessels and cause the bleeding. The main risk factors for pulmonary hemorrhage were colonization with *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, diabetes mellitus, and FEV1 < 70%. Complex therapy for pulmonary hemorrhage includes the use of antibiotics and antifibrinolytic agents. Some of the published regimens use β-blockers and blood coagulation factor VII. Data on the efficacy of vitamin K are unclear, but it is also used in the treatment of pulmonary hemorrhage. In cases of massive bleeding, temporarily discontinuation of inhalations of hypertonic solution and kinesiotherapy is recommended. In case of recurrent massive bleedings, bronchial artery embolization is performed and lung resection can be done in extreme cases. **Conclusion.** Hemoptysis in CF is a complex clinical problem that requires a multidisciplinary approach. Currently, important aspects of the pathogenesis of pulmonary hemorrhage remain unclear. Given the increasing life expectancy of CF patients

and the age-related risk of pulmonary hemorrhage, it is important to investigate the pathogenetic aspects of this complication for the subsequent development of effective and justified treatment algorithms.

Key words: cystic fibrosis, hemoptysis, pulmonary complications, pulmonary hemorrhage, treatment.

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

Funding. The study did not have financial support.

© Fedotova M.M., Doronina A.A., 2023

For citation: Fedotova M.M., Doronina A.A. Pulmonary hemorrhage in cystic fibrosis: a review of current data. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 820–831 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-820-831

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз, — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, сопровождающееся нарушением клиренса слизи из дыхательных путей [1–4]. Легочное кровотечение (ЛК) является одним из серьезных осложнений при МВ, которое наблюдается примерно у 0,87 % пациентов ежегодно, при этом у 1 из 100 больных регистрируется эпизод массивного ЛК (МЛК) [5]. Даже незначительное кровохарканье является тревожным симптомом как для пациента, так и для врача. МЛК может представлять угрозу для жизни пациента, в отсутствие лечения данное осложнение приводит к летальному исходу в 75 % случаев [6]. Показано, что ЛК послужило причиной смерти 8,5 % пациентов с МВ, у которых трансплантация легких не проводилась [7]. Появление МЛК сопряжено с ухудшением прогноза заболевания в связи со снижением функции легких, а также сопровождается повышением 2-летнего риска смерти с 5,8 до 16 % по сравнению с таковым при аналогичных показателях объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) у пациентов без ЛК [5].

По данным Регистра пациентов с МВ Российской Федерации (2011–2020), распространенность ЛК в общей популяции пациентов составляет 0,9–2,6 % (табл. 1) [8].

Таким образом, проблема ЛК при МВ, несомненно актуальна для клинической практики, однако в настоящее время систематизированная информация о данном осложнении при МВ отсутствует.

Целью данной работы явились изучение и анализ накопленных данных о патогенезе, распространенности, факторах риска и подходах к лечению ЛК при МВ.

Этиология и патогенез легочного кровотечения при муковисцидозе

В контексте этиологии ЛК важно напомнить о двойном кровоснабжении легких: легочные вены и артерии малого круга кровообращения обеспечивают оксигенацию крови, а питание собственно бронхиального дерева осуществляется артериями большого круга кровоснабжения. Необходимо отметить, что ЛК при МВ в подавляющем большинстве случаев происходит из артерий большого круга кровообращения [6].

Патофизиология и механизмы кровохарканья при МВ до конца не изучены. Известно, что хроническое воспаление слизистой респираторного тракта приводит к ремоделированию бронхиального дерева и развитию бронхоэктазов. Персистирующее воспаление в сочетании с гипоксией стимулируют продукцию

Таблица 1
Распространенность легочного кровотечения при муковисцидозе по данным Регистра пациентов с муковисцидозом Российской Федерации за 2011–2020 гг. [8]

Table 1

The prevalence of pulmonary hemorrhage according to the Register of patients with cystic fibrosis of the Russian Federation for 2011 – 2020 [8]

Год	Показатели распространенности, %		
	общая группа	дети	взрослые
2020	1,5	0,5	6,1
2019	1	0,47	2,4
2018	0,91	0,6	1,84
2017	1,46	0,76	3,93
2016	1,65	0,71	4,73
2015	1,4	0,8	3,1
2014	1,3	0,5	3,2
2013	1,8	0,4	5,2
2012	2,1	0,6	6,0
2011	2,6	1,5	6,5

факторов роста, способствующих активному ангиогенезу, в связи с этим в стенках бронхиального дерева формируется сеть извилистых, увеличенных, тонкостенных патологических сосудов, что сопровождается значительным увеличением кровотока [6, 9–11]. Бронхиальные артерии, кровоснабжающие дыхательные пути, отходят от грудной аорты и представляют собой сосуды малого калибра, объем кровотока в которых составляет $\leq 1\%$ сердечного выброса [6, 12]. Однако при развитии бронхоэктазов с сетью извилистых патологических сосудов емкость бассейна бронхиальных артерий значительно возрастает и может достигать 35 % от общего сердечного выброса [6, 13]. Развитие ЛК предполагает сочетание воспалительных и механических нагрузок, ослабляющих стенки кровеносных сосудов, при этом гипертрофированные и рыхлые подслизистые артерии разрушаются и кровоточат в дыхательные пути [5, 6, 11]. ЛК потенциально является источником железа для потребления и развития биопленок бактериями *Pseudomonas aeruginosa* в дыхательных путях, усугубляя воспаление и создавая условия для обострений, ведущих к снижению функции легких [14].

Известно также, что на фоне обострения МВ может изменяться агрегационная функция тромбоцитов, что может выражаться, с одной стороны, активацией тромбоцитов с последующей гиперагрегацией и тромбообразованием, а с другой — развитием геморрагических осложнений. Однако влияние агрегационных свойств тромбоцитов на развитие ЛК в настоящее время изучено недостаточно, требуются дальнейшие исследования [15, 16].

Роль витамина К в патогенезе легочных кровоотечений

Одним из проявлений синдрома мальабсорбции у больных МВ является дефицит витамина К, обеспечивающего образование плазменных факторов свертывания крови. В контексте ЛК, безусловно, возникает вопрос о связи данного осложнения с недостаточностью витамина К [17]. Однако накопленные научные данные по этому вопросу неоднозначны. С одной стороны, по данным ряда исследований показано изменение коагуляционного гемостаза у пациентов, не получающих витамин К, либо получающих небольшие дозы [18, 19]. С другой стороны, клинические проявления кровоточивости, обусловленные дефицитом витамина К, встречаются крайне редко: описанные в литературе единичные случаи обычно регистрировались у детей раннего возраста, преимущественно в виде геморрагической болезни новорожденных [17, 20, 21]. При изучении факторов риска ЛК у пациентов с МВ не показано ассоциации дефицита витамина К с развитием данного осложнения (табл. 2). В частности, по данным израильского исследования отмечено, что у пациентов с МВ с симптомами ЛК и без таковых показатели коагулограммы не различались [22]. Таким образом, в настоящее время нет убедительных данных о влиянии дефицита витамина К, а также дефицита витамин К-зависимых факторов свертывания на развитие ЛК.

Распространенность и факторы риска

Исследования, посвященные изучению распространенности и факторов риска ЛК у пациентов с МВ, немногочисленны и очень разнородны по дизайну, составу выборки и методам статистического анализа (см. табл. 2).

Наиболее часто отмечаются симптомы ЛК легкой или средней степени тяжести, в то время как эпизоды МЛК регистрируются значительно реже [23, 24]. Манифестация симптомов, как правило, происходит у молодых людей до 25 лет, при этом риск развития ЛК увеличивается с возрастом: у взрослых пациентов вероятность возникновения данного осложнения почти в 4 раза выше, чем у детей [23]. Так, отмечен более поздний дебют симптомов у лиц мужского пола по сравнению с таковым у женщин, хотя по данным других исследований указанная закономерность не прослеживается [25].

До 90 % случаев ЛК возникают на фоне обострения. При этом отмечено, что ЛК примерно у 1 из 100 пациентов относится к категории МЛК [5, 23, 27–29]. По данным ряда исследований отмечается ассоциация ЛК со снижением ОФВ₁ $< 70\%$ и наличием *P. aeruginosa* в посевах мокроты при сравнении с пациентами без данных симптомов (см. табл. 2).

Важно отметить, что развитие ЛК сопряжено с наличием МВ-ассоциированного сахарного диабета (см. табл. 2), что, очевидно, обусловлено специфическими диабетическими изменениями сосудистой стенки [22, 26]. *O. Efrati* также показано, что в анамнезе у пациентов с ЛК цирроз печени встречается чаще по сравнению с лицами без данного осложнения [22]. Печень, являясь органом синтеза всех факторов свертывания, играет ключевую роль в реализации первичного и вторичного гемостаза. Цирроз печени приводит к комплексным нарушениям в системе гемостаза, однако при этом не всегда развиваются спонтанные ЛК, поскольку сохраняется баланс между свертывающей и противосвертывающей системами со сниженным резервом. Обострение инфекции является одним из факторов, смещающих баланс в сторону гипокоагуляции, при этом значительно ухудшается процесс свертывания крови [29–31].

Интересно, что при анализе факторов риска только для МЛК статистически значимой ассоциации с синегнойной инфекцией не выявлено, а в качестве факторов риска отмечаются колонизация *S. aureus* и наличие сахарного диабета (см. табл. 2). Более того, по результатам масштабного ретроспективного исследования с использованием данных Американского национального регистра пациентов с МВ показано, что колонизация *P. aeruginosa* и *B. cepacia* статистически значимо ассоциирована с более низким риском МЛК [5]. Таким образом, предрасположенность к проявлениям ЛК тяжелой степени связана не с синегнойной инфекцией, а с другими факторами, в частности изменением состояния сосудистой стенки при сахарном диабете. Предполагается, что ассоциация колонизации *S. aureus* с риском МЛК определяется особенностями патофизиологии микроорганизма —

Таблица 2
Распространенность и факторы риска легочного кровотечения при муковисцидозе

Table 2
Prevalence and risk factors for pulmonary hemorrhage in cystic fibrosis

Автор, год, страна	Участники, число пациентов, дизайн исследования	Распространенность ЛК	Возраст манифестации, годы	Исследование факторов риска
O.Efrati (2008), Израиль [22]	Дети, взрослые (n = 440)	9,1 %, из них:	18,4 ± 7,4	Наличие ассоциированных заболеваний (СД, портальная гипертензия): 57,5 % vs 5,2 % в контрольной группе; $p < 0,001$ (критерий Фишера)
	Ретроспективный обзор по данным регистра пациентов с МВ (2001–2005)	42,5 % – незначительное		Цирроз печени: 12,5 % vs 1,7 %; $p = 0,04$ (критерий Фишера)
		32,5 % – умеренное		ОФВ ₁ : 65,4 % vs 62,4 %; $p > 0,05$ (t-критерий Стьюдента)
		22,5 % – МЛК		<i>P. aeruginosa</i> : 100 % vs 93 %; $p > 0,05$ (критерий Фишера) Частичное протромбиновое время: 28,1 с vs 26,2 с; $p > 0,05$ (t-критерий Стьюдента)
V.Thompson (2015), США [23]	Дети, взрослые (n = 1 008)	8 %, из них:	–	Возраст > 18 лет: RR – 9,44; ДИ – 5,5–15,96; $p < 0,001$
	Ретроспективное когортное исследование по данным клинических исследований у пациентов с МВ (2000–2012)	15 % – легкой степени		ОФВ ₁ < 70 %: RR 5,89; ДИ – 3,46–10,16; $p < 0,001$
		76 % – средней степени		<i>P. aeruginosa</i> : RR – 11,23; ДИ – 4,41–31,80; $p < 0,001$
		9 % – МЛК		<i>S. aureus</i> : RR – 0,48; ДИ – 0,21–1,07; $p = 0,072$
И.В. Филинов (2019), Россия [24]	Дети (n = 219)	6,4 %, из них:	14	–
	Ретроспективный обзор медицинских записей пациентов с МВ (2008–2019)	35,7 % – скудное и незначительное		
		28,6 % – умеренное		
		35,7 % – МЛК		
J.U.Barben (2003), Австралия [25]	Дети < 18 лет (n = 750)	6 % – МЛК	Пол:	–
	Ретроспективный обзор медицинских записей пациентов с МВ (1980–1999)		16,2 – мужской 13,5 – женский	
Исследования массивных легочных кровотечений				
P.A.Flume (2005), США [5]	Дети, взрослые (n = 28 858)	4,1 % – МЛК	24,2 ± 8,7	<i>S. aureus</i> : OR – 1,29; ДИ – 1,204–1,396; $p < 0,001$
	Ретроспективное когортное исследование по данным Национального регистра пациентов с МВ (1990–1999)	Среднегодовая частота – 0,87 %		СД: OR – 1,15; ДИ – 1,017–1,297; $p = 0,03$
				<i>P. aeruginosa</i> : OR – 0,42; ДИ – 0,393–0,459; $p < 0,001$
				<i>Burkholderia cepacia</i> : OR – 0,49; ДИ – 0,433–0,566; $p < 0,001$
G.Pavaut (2020), Франция [26]	Взрослые > 18 лет с симптомами ЛК (n = 62)	24,2 % – МЛК	19,0 (16,0–22,0)	Дорназа альфа: OR – 0,67; ДИ – 0,51–0,89; $p = 0,007$
	Ретроспективный анализ данных пациентов с МВ с симптомами ЛК (2008–2018)			Тобрамицин (ингаляционная форма): OR – 0,57; ДИ – 0,43–0,74; $p < 0,001$
				Аллергический бронхолегочный аспергиллез: HR – 6,03; ДИ – 1,97–18,45; $p = 0,002$
				СД: HR – 5,66; ДИ – 1,84–17,42; $p = 0,002$
				ОФВ ₁ < 70 %: HR – 1,01; ДИ – 0,98–1,03; $p = 0,55$
				<i>P. aeruginosa</i> : HR – 0,46; ДИ – 0,15–1,38; $p = 0,17$
				MSSA: HR – 1,53; ДИ – 0,53–4,42; $p = 0,43$
				MRSA: HR – 1,17; ДИ – 0,14–9,41; $p = 0,88$
				<i>Aspergillus</i> : HR – 0,88; ДИ – 0,20–3,96; $p = 0,87$
				Дорназа альфа: HR – 2,19; ДИ – 0,28–16,85; $p = 0,45$
				Тобрамицин: HR – 1,26; ДИ – 0,34–4,71; $p = 0,73$
				Колистиметат: HR – 1,05; ДИ – 0,33–3,36; $p = 0,93$

Примечание: МВ – муковисцидоз; СД – сахарный диабет; ЛК – легочное кровотечение; МЛК – массивное легочное кровотечение; OR (odds ratio) – отношение шансов; HR (hazard ratio) – отношение рисков; RR (relative risk) – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; MSSA (Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*) – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк; MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) – метициллин-резистентный золотистый стафилококк.

выработкой экзотоксинов и способностью вызывать легочную деструкцию [5, 32]. Снижение риска МЛК, ассоциированное с колонизацией *P. aeruginosa* и *B. ceratiae*, возможно, обусловлено интенсивной антибактериальной терапией (АБТ), при которой эффективно контролируется хроническое воспаление слизистой бронхиального дерева.

По результатам ряда исследований отмечается более высокий риск развития МЛК у лиц с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (АБЛА) [26, 33]. Патогенез АБЛА включает в себя разрушение эпителиального покрова и нарушение мукоцилиарного клиренса в связи с прорастанием в эпителий спор грибов *Aspergillus fumigatus*. В ответ на повреждение формируется мощный провоспалительный ответ, что приводит к развитию прогрессирующего фиброза и бронхоэктатической болезни [34]. В целом присоединение АБЛА сопровождается прогрессирующим ухудшением клинического течения МВ и, в частности, повышается риск развития ЛК за счет разрушения эпителия и усиления активности хронического воспаления в ткани легких.

Показано, что вероятность развития ЛК не зависит от вида мутации, этнической принадлежности и пола пациентов [5, 22, 23, 26]. Имеются также убедительные доказательства того, что при применении ингаляционных препаратов дорназы альфа, тобрамицина, колистина риск развития ЛК не повышается [5, 26], что свидетельствует в пользу возможности продолжения ингаляционной терапии на фоне данного обострения.

Классификация и диагностика

В соответствии с действующими зарубежными рекомендациями по лечению ЛК при МВ выделяются ЛК легкой (до 5 мл), средней (5–240 мл) степени и МЛК (> 240 мл крови за 24 ч) [11, 27]. С целью диагностики источника ЛК рекомендуется проведение спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением, а также ангиографии бронхиальных артерий [6, 11, 27, 35]. Бронхоскопия, по мнению экспертов, не является достаточно информативным методом для установления локализации источника кровопотери [6, 11, 27].

Лечение

Существующие подходы к лечению ЛК у пациентов с МВ, представленные как в отечественных, так и в зарубежных клинических рекомендациях, обладают слабой доказательной базой и основаны на экспертном мнении ключевых специалистов [3, 11, 27, 28]. Такая ситуация связана с отсутствием достаточного количества клинических исследований, по результатам которых оценивалась эффективность того или иного вида терапии при кровохарканье у пациентов с МВ. Немногочисленные исследования по изучению различных методов медикаментозного лечения выполнены на малочисленных выборках без группы сравнения, необходимой для получения обоснованных выводов об эффективности или неэффективности терапии.

Обращение за медицинской помощью и госпитализация. При незначительном кровохарканье (мокрота с прожилками крови < 5 мл) обычно не требуется специального лечения, рекомендуется обращаться за медицинской помощью, если речь идет об эпизоде, впервые возникшем в жизни, либо если симптомы продолжаются и становятся регулярными. Госпитализация при скудном ЛК необязательна [11, 27, 28].

В случае симптомов ЛК ≥ 5 мл рекомендуется обращаться за медицинской помощью всегда, однако эксперты не пришли к единому мнению относительно необходимости госпитализации, конкретный пороговый объем ЛК для госпитализации таких пациентов не определен. Необходима индивидуальная оценка рисков в каждом конкретном случае, в отдельных случаях допускается лечение пациента в амбулаторных условиях [11, 27, 28]. При МЛК (240 мл за 1 стуки) всегда рекомендуется госпитализация [11, 27, 28].

Продолжение регулярной терапии. Вопрос о продолжении ингаляционной терапии и кинезиотерапии на фоне ЛК при МВ является дискуссионным, однозначного заключения коллегии экспертов по данной проблеме нет, что отражено в опубликованных материалах [27, 28]. С одной стороны, прекращение мероприятий по очищению дыхательных путей способствует поддержанию воспалительного процесса в легких, а с другой — кашель и интенсивное отхождение мокроты препятствуют укреплению тромба в месте кровотечения. Рекомендации ключевых экспертов по данному вопросу, изложенные в согласительных документах «Стандарты помощи и качественной клинической практики для проведения физиотерапии при муковисцидозе» и «Руководство по лечению легочных осложнений муковисцидоза: кровохарканье и пневмоторакс», обобщены в табл. 3 [28, 36]. Вопрос о коррекции кинезиотерапии в связи с кровохарканьем должен решаться в зависимости от интенсивности кровотечения с учетом индивидуальных особенностей и потребностей пациента. При кровотечении небольшого объема, как правило, не требуется изменения объема кинезиотерапии, снижения физической активности и отмены ингаляционной терапии. При умеренном кровотечении можно продолжать использование ингаляционных препаратов при тщательном контроле над состоянием пациента, также рекомендуется применение методов активного цикла дыхания и аутогенного дренажа (см. табл. 3), однако нет данных о том, что при использовании этих техник наносится меньший вред по сравнению с другими дренажными упражнениями [36]. В случае массивного кровохарканья следует прекратить ингаляции гипертонического раствора, однако единое мнение относительно других препаратов отсутствует [27, 28]. Активные приемы кинезиотерапии (дыхание с постоянным и переменным положительным давлением на выдохе, аутогенный дренаж), а также использование виброжелеза и физические упражнения следует прекратить до остановки кровотечения / или проведения эмболизации бронхиальных артерий (ЭБА) [27, 28].

Таблица 3
Рекомендации по лечению пациентов в зависимости от интенсивности легочного кровотечения [28, 36]

Table 3
Guidelines for pulmonary hemorrhage treatment in accordance with severity of the symptoms [28, 36]

Объем ЛК	Кинезиотерапия (физические упражнения)	Ингаляционная терапия	АБТ	НПВП
Скудное кровохарканье (< 5 мл, прожилки в мокроте)	В обычном объеме с тщательным мониторингом симптомов		Не рекомендуется, если нет других признаков обострения	Обязательная отмена
Легкое ЛК (5–50 мл в течение 24 ч)	В обычном объеме с тщательным мониторингом симптомов		Рекомендуется	
Умеренное ЛК (50–250 мл в течение 24 ч)	• Приостановить использование методов с постоянным или переменным положительным давлением на выдохе в течение 24–48 ч	• Продолжение всех видов ингаляционной терапии	Рекомендуется	
	• Допустимо использование техник активного дыхательного цикла, аутогенного дренажа, при которых используется контролируемый кашель (необходимо свести к минимуму сильный или чрезмерный кашель)	• Если ингаляции каких-либо препаратов являются триггером неконтролируемого кашля или дальнейшего ЛК, рассмотреть вопрос об их прекращении до остановки ЛК, взвесив потенциальные риск и пользу		
	• Прекращение физических упражнений в течение 24–48 ч			
	• Постельный режим не показан, необходимо поддержание умеренной физической активности с тщательным контролем над состоянием пациента			
	• Временное прекращение неинвазивной вентиляции легких, однако если это является нежелательным для конкретного пациента, рекомендуется рассмотреть возможность временного снижения давления на вдохе до остановки ЛК			
Выраженное ЛК (> 250 мл за 24 ч)	• Прекратить кинезиотерапию и физические упражнения до остановки ЛК	• Прекратить ингаляцию гипертонического раствора до остановки ЛК	Рекомендуется	
	• Временное прекращение неинвазивной вентиляции легких, однако если это является нежелательным для конкретного пациента, рассмотреть возможность временного снижения давления на вдохе до остановки ЛК	• Если ингаляции каких-либо препаратов являются триггером неконтролируемого кашля или дальнейшего ЛК, рассмотреть вопрос об их прекращении до остановки ЛК, взвесив потенциальные риск и пользу		
	• Рекомендуется положение на боку, на стороне поражения			
	• Постепенно возобновить процедуры по очистке дыхательных путей после остановки ЛК / ЭБА			
	• Если боль в груди ограничивает эффективную очистку дыхательных путей, необходимо обеспечить адекватную аналгезию			

Примечание: АБТ – антибактериальная терапия; ЛК – легочное кровотечение; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ЭБА – эмболизация бронхиальных артерий.

Рекомендуется прекратить прием нестероидных противовоспалительных препаратов, антикоагулянтов или антиагрегантов независимо от интенсивности ЛК [28].

Причинами рецидивирующих ЛК могут быть следующие факторы, сопровождающиеся увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) [36]:

- применение сальбутамола;
- физическая нагрузка;
- употребление напитков на основе кофеина;
- эмоциональные переживания;
- тревога.

Предполагается, что в результате повышения ЧСС происходит увеличение кровотока в бронхиальных артериях, что вызывает прорывное ЛК в мелких сосу-

дах вокруг очагов инфекции, при этом рекомендуется исключить факторы, провоцирующие увеличение ЧСС. Если тахикардия, вызванная сальбутамолом, является причиной кровохарканья, необходимо рассмотреть возможность снижения дозы препарата или подобрать альтернативный бронходилататор. В случаях четкой связи ингаляционной терапии и ЛК необходимо рассмотреть преимущества и риски отмены ингаляционной терапии. Также рекомендуется исключить употребление кофеин-содержащих напитков. В том случае, если триггером кровохарканья является физическая нагрузка, рекомендуется избегать увеличения ЧСС более чем на 20–30 в минуту по сравнению с ЧСС в покое, при этом максимальные значения ЧСС должны быть < 120–130 в минуту. При ЧСС в покое

> 100 в минуту рекомендуется ограничивать физическую активность для сохранения минимальных значений ЧСС во время острой фазы рецидивирующего кровохарканья [36].

Применение антибактериальных препаратов.

По мнению специалистов экспертной группы, единственный эпизод скудного ЛК не является достаточным основанием для назначения антибактериальных препаратов (АБП) [28]. Инициация курса АБТ уместна в случае продолжающихся и стойких симптомов кровохарканья (при переходе в другую категорию тяжести кровотечения), при наличии в анамнезе рецидивирующих ЛК у пациента, а также при сочетании с другими признаками обострения воспалительного процесса в легких.

В случае средних по интенсивности и МЛК в комплексную терапию должны быть включены АБП, поскольку данный вид осложнения связан с обострением воспалительного процесса в легких [28, 37]. Учитывая ассоциацию колонизации *S. aureus* с высоким риском развития МЛК, высказывалось мнение о целесообразности назначения противостафилококковых препаратов [5, 11, 27]. Однако в целом выбор АБП должен проводиться в соответствии с рекомендациями по лечению обострения, изложенными в действующем консенсусе по МВ, с учетом микробного профиля пациента и результатов посевов, предшествующих обострению / кровотечению [4, 11, 37].

Витамин К. Применение витамина К является распространенным методом лечения кровохарканья у пациентов с МВ. Однако в действующих согласительных документах отсутствуют однозначные данные в отношении эффективности витамина К при ЛК, равно как и информация о дозировках и схемах применения препарата [3, 28, 37]. В одном из исследований описано использование 10 мг витамина К при кровохарканье легкой и средней степени ежедневно перорально, либо в виде внутривенной инъекции в течение 5 дней (табл. 4), после чего доза препарата снижалась с последующей отменой. На фоне описанной схемы отмечалось клиническое улучшение в виде уменьшения или прекращения ЛК в течение 5 дней [38]. Важно отметить, что при проведении данного исследования не предусматривалось наличие группы сравнения, пациенты которой получали бы плацебо, либо другое вмешательство, поэтому оценить эффективность предложенного лечения сложно. Также авторы отмечают, что не проводилось исследование специфичных маркеров дефицита витамина К, и подчеркивают необходимость разработки обоснованных схем лечения легочного кровотечения у пациентов с муковисцидозом [38].

Антифибринолитическая терапия. Применение антифибринолитических препаратов (транексамовой (ТК) или аминокапроновой (АКК) кислоты) является распространенным методом купирования ЛК различной локализации с доказанной эффективностью [39, 40]. Однако данные об использовании указанных препаратов для лечения ЛК у пациентов с МВ немногочисленны. Пульмологами и гематологами Гарвардской медицинской школы, работающими с пациентами с МВ, разработан алгоритм лечения ЛК

для взрослых пациентов [41], согласно которому назначался антифибринолитический препарат (ТК или АКК) коротким курсом в дозировке, соответствующей интенсивности ЛК (см. табл. 4). При первых признаках повторного ЛК пациенту рекомендовалось возобновление приема препарата в выбранной дозировке сроком до 5 дней. Согласно опубликованным данным, предложенный алгоритм позволяет эффективно контролировать ЛК даже в амбулаторных условиях. При последующем длительном наблюдении (54 мес.) у пациентов данной группы показано значительное снижение частоты госпитализаций по причине рецидивирующего ЛК [41].

Также доступны результаты исследования с применением ингаляционной формы ТК для купирования ЛК [42]. Так, предложена схема лечения с применением витамина К и ТК в ингаляционной или пероральной форме в зависимости от степени тяжести ЛК (см. табл. 4) [43].

β-Блокаторы. Хроническое воспаление при МВ сопровождается развитием бронхоэктазов и активным ангиогенезом, что приводит к увеличению кровотока в бронхиальных артериях [6, 12, 13]. *J. Moua et al.* предположили, что при назначении β-блокаторов при МВ снижается среднее артериальное давление, уменьшая кровоток и давление в бронхиальных артериях и бронхолегочных коллатералях, что приводит к уменьшению частоты и объема ЛК. В ходе интервенционного исследования эффективности β-блокаторов для лечения рецидивирующего ЛК у пациентов с МВ (см. табл. 4) пациентам назначался атенолол в стартовой дозе 12,5 мг 1 раз в день в течение первых 24 ч после начала ЛК [44]. Доза препарата постепенно повышалась до прекращения ЛК. Согласно опубликованным данным, на фоне предложенного метода лечения наблюдалось прекращение либо значительное уменьшение объема ЛК, а также отмечено статистически значимое снижение частоты госпитализаций [44].

Помимо этого, известен значительный эффект β-блокаторов в отношении лечения гемангиом, связанный со способностью вызывать вазоконстрикцию, ингибировать ангиогенез и индуцировать апоптоз эндотелиальных клеток [45, 46]. Подчеркивается необходимость экспериментальных и клинических исследований эффективности препаратов данной группы в отношении лечения ЛК [44].

Несмотря на ряд ограничений данного исследования, таких как маленькая выборка, непродолжительный период наблюдения, предложенный метод лечения можно применять в составе комплексного лечения в случае стойких эпизодов ЛК, в т. ч. после ЭБА [44].

Рекомбинантный активированный VII фактор свертывания крови. Для лечения стойкого кровохарканья может быть использован рекомбинантный активированный VII фактор свертывания крови (rFVIIa). Данный препарат показан для лечения кровотечения у больных гемофилией, однако он широко используется при кровотечениях другой этиологии [47]. *E.M.T.Lau et al.* сообщается о пациентах ($n = 4$), по-

Таблица 4
Схемы медикаментозного лечения кровотечения, используемые разными центрами лечения муковисцидоза

Table 4
Treatment regimens for pulmonary hemorrhage used by various cystic fibrosis treatment centers

Автор, год, страна	Число участников, возраст	Схема медикаментозного лечения кровохарканья			Результаты лечения
<i>E.M.Gavioli</i> (2021), США [38]	<i>n</i> = 38 > 18 лет	Витамин К 10 мг 1 раз в день в течение 5 дней перорально или внутривенно			Средняя продолжительность ЛК – 5 дней
<i>H.Al-Samkari</i> (2019), США [41]	<i>n</i> = 21 > 18 лет Наблюдение: 54 мес.	Легкое ЛК	ТК 650–1 300 мг перорально 3 раза в день 5 дней или АКК 500–1 000 мг перорально 4 раза в день 5 дней	Повторить 5-дневный курс амбулаторно при первых признаках повторного ЛК	Средняя продолжительность ЛК – 2 дня Частота госпитализаций снизилась с 2,44 до 1,23 раза в год ($p = 0,0024$)
		Умеренное ЛК	ТК 1 300 мг перорально 3 раза в день 5 дней или АКК 1 000 мг перорально 4 раза в день 5 дней		
		МЛК	АКК 4 000–5 000 мг внутривенно каждые 4–6 ч до контроля затем ТК 1 300 мг перорально 3 раза в день 5 дней или АКК 1 000 мг перорально 4 раза в день 5 дней		
<i>J.Moua</i> (2013), США [44]	<i>n</i> = 12 13–40 лет Наблюдение: 3 мес.		Атенолол 12,5 мг 1 раз в день до остановки ЛК		Средняя продолжительность ЛК – 3 дня Снизилась частота ($p = 0,02$) и интенсивность кровохарканья ($p = 0,004$)
<i>E.M.Gavioli</i> (2020), США [43]	–	Легкое ЛК	Витамин К внутривенно 10 мг в день	Повторить 5-дневный курс при первых признаках повторного ЛК	
		Умеренное ЛК	Витамин К внутривенно 10 мг в день + ТК ингаляционно 550 мг 3 раза в день		
		МЛК	Витамин К внутривенно 10 мг в день + ТК перорально 1 300 мг 3 раза в день 5 дней + ЭБА		

Примечание: ТК – транексамовая кислота; АКК – аминокaproновая кислота; ЛК – легочное кровотечение; МЛК – массивное легочное кровотечение; ЭБА – эмболизация бронхиальных артерий.

лучавших успешное лечение rFVIIa по причине продолжающегося ЛК после ЭБА. Использование rFVIIa может быть рассмотрено у пациентов с рефрактерным кровотечением, а также в качестве экстренной терапии при МЛК, когда немедленное проведение ЭБА невозможно [48].

Эмболизация бронхиальных артерий. В соответствии с зарубежными рекомендациями по лечению легочных осложнений МВ, ЭБА является рекомендуемой процедурой для клинически нестабильных пациентов с МЛК [28]. По данным ряда исследований показано, что по сравнению с консервативной терапией у пациентов с МВ, перенесших ЭБА, отмечается увеличение продолжительности и улучшение качества жизни, снижается количество легочных обострений [49–54]. Немедленная эффективность ЭБА (в течение 24 ч) при лечении МЛК составляет 73–100 % [51–54], од-

нако в долгосрочной перспективе риск повторных ЛК после ЭБА достигает 46–67 % и сопоставим с частотой рецидивов при консервативном лечении [24, 50, 53]. Более низкая частота рецидивов отмечается при непродолжительном периоде наблюдения [51]. Причиной повторных ЛК является наличие большого количества анастомозов вдоль стенки бронха и аортобронхиальных коллатеральных сосудов, которые позволяют быстро обходить обтурированную бронхиальную артерию. Кроме того, некоторые эмболизирующие агенты (например, на основе желатина) склонны к реканализации, что становится причиной недолговечности окклюзии [52–54].

ЭБА также может рассматриваться как метод лечения необильных, но повторяющихся ЛК, устойчивых к консервативной терапии. По результатам ретроспективного исследования с участием пациентов, перенес-

ших ЭБА по поводу немассивного рецидивирующего кровохарканья, отмечено меньшее количество кровотечений и легочных обострений, лучшее качество жизни по сравнению с лицами, получавшими только консервативное лечение [55].

В редких случаях, когда ЛК невозможно контролировать с помощью консервативных мер или ЭБА, единственным эффективным методом лечения может быть резекция легкого [24, 28].

Легочные кровотечения, сопряженные с периодом менструаций у женщин. Отдельного внимания заслуживает доступная в научной литературе информация об эпизодах ЛК, совпадающих с менструальным циклом (МЦ) у женщин. Данный вариант осложнения в настоящее время описан у 4 женщин с МВ [56]. Согласно опубликованным данным, ЛК умеренной и выраженной интенсивности возникали у женщин с МВ ежемесячно в соответствии с МЦ в течение нескольких лет. При этом геморрагические проявления были устойчивы к консервативной терапии (витамины К, антифибринолитические препараты) и инвазивным мероприятиям (ЭБА и резекции легкого) [56]. Предполагаемой причиной ЛК в описанных случаях является эктопия эндометрия — легочный эндометриоз, однако допускается также наличие других причин ЛК. На основании полученных недавно данных о том, что содержание провоспалительных маркеров в мокроте у женщин с МВ меняется в соответствии с фазами МЦ, можно предположить, что циклическое кровохарканье было связано с изменением интенсивности воспаления дыхательных путей, вызванным гормональными колебаниями [57].

Для лечения ЛК, ассоциированного с МЦ, эффективно применение оральных контрацептивов, назначенных по схеме, подавляющей наступление менструации, а также препаратов для лечения эндометриоза [56]. Отмечено, что длительный прием оральных контрацептивов сопряжен с риском тромбозов, при котором требуются контроль над показателями свертываемости крови и при необходимости — назначение антикоагулянтов. Значительное улучшение в отношении кровохарканья отмечалось после начала терапии регулятором трансмембранной проводимости [56]. Пошаговая стратегия лечения ЛК, ассоциированных с МЦ, включает в себя оптимизацию приема витамина К с ТК или без таковой, применение препаратов для лечения эндометриоза или гормональных контрацептивов, введение регуляторов трансмембранной проводимости, когда это возможно, ЭБА, когда ЛК не контролируется, в крайнем случае — хирургическая резекция.

В настоящее время ЛК, ассоциированные с МЦ, описаны только у 4 пациенток с МВ и они представляют собой тяжелые клинические случаи. Не исключено, что при целенаправленном сборе анамнеза будет выявлено большее количество таких случаев с менее выраженными клиническими проявлениями. Примечательно, что по данным одного из исследований, менструальный период как триггерный фактор кровохарканья указан у 16 % респондентов с симптомами ЛК [29].

Заключение

ЛК при МВ представляет собой сложную клиническую проблему, при решении которой требуется мультидисциплинарный подход. С одной стороны, алгоритмы купирования ЛК при МВ сходны с таковыми при других заболеваниях: необходимы коррекция гиповолемии, применение антифибринолитических препаратов, факторов свертывания крови, ЭБА и др. С другой стороны, при лечении ЛК при МВ требуется специфичный подход, при котором необходима АБТ и в отдельных случаях — коррекция комплекса ингаляционных и кинезиотерапевтических процедур.

Отмечено, что важные аспекты патогенеза ЛК остаются не до конца изученными. Учитывая наблюдаемое в последние десятилетия увеличение продолжительности жизни пациентов с МВ, следует ожидать повышения распространенности различных осложнений, ассоциированных с прогрессированием заболевания, поэтому актуальным является исследование патогенетических основ ЛК для дальнейшей разработки эффективных и обоснованных алгоритмов лечения.

Литература

1. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., ред. Муковисцидоз. 2-е изд. М.: Медпрактика-М; 2021.
2. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боргес; 2019. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf
3. Клинические рекомендации. Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/KP372.pdf>
4. Kapnadak S.G., Dimango E., Hadjiliadis D. et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (3): 344–354. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.02.015.
5. Flume P.A., Yankaskas J.R., Ebeling M. et al. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest.* 2005; 128 (2): 729–738. DOI: 10.1378/chest.128.2.729.
6. Monroe E.J., Pierce D.B., Ingraham C.R. et al. An Interventionalist's guide to hemoptysis in Cystic Fibrosis. *Radiographics.* 2018; 38 (2): 624–641. DOI: 10.1148/rg.2018170122.
7. Martin C., Hamard C., Kanaan R. et al. Causes of death in French cystic fibrosis patients: The need for improvement in transplantation referral strategies! *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (2): 204–212. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.09.002.
8. Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом. Регистры больных муковисцидозом в Российской Федерации. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/mukovistsidoz-v-rossii.html>
9. McColey S.A., Stellmach V., Boas S.R. et al. Serum vascular endothelial growth factor is elevated in cystic fibrosis and decreases with treatment of acute pulmonary exacerbation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (6): 1877–1880. DOI: 10.1164/ajrcm.161.6.9905022.
10. McDonald D.M. Angiogenesis and remodeling of airway vasculature in chronic inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (10, Pt 2): S39–45. DOI: 10.1164/ajrcm.164.supplement_2.2106065.
11. Hurt K., Simmonds N.J. Cystic fibrosis: management of haemoptysis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2012; 13 (4): 200–205. DOI: 10.1016/j.prrv.2012.01.003.
12. McCullagh A., Rosenthal M., Wanner A. et al. The bronchial circulation—worth a closer look: a review of the relationship between the bronchial vasculature and airway inflammation. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 45 (1): 1–13. DOI: 10.1002/ppul.21135.
13. Charan N.B., Baile E.M., Paré P.D. Bronchial vascular congestion and angiogenesis. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (5): 1173–1180. DOI: 10.1183/09031936.97.10051173.

14. Zhang Y., Pan X., Wang L., Chen L. Iron metabolism in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm and the involved iron-targeted anti-biofilm strategies. *J. Drug. Target.* 2021; 29 (3): 249–258. DOI: 10.1080/1061186X.2020.1824235.
15. Гордеева О., Ботвиньева В., Симонова О. и др. Агрегационная функция тромбоцитов у детей с муковисцидозом на фоне терапии. *Врач.* 2014; 25 (2): 62–64. <https://journals.eco-vector.com/0236-3054/article/view/115955>
16. Гордеева О.Б., Ботвиньева В.В., Симонова О.И. и др. Состояние системы первичного гемостаза при муковисцидозе у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2014; 11 (1): 66–68. DOI: 10.15690/pf.v11i1.899.
17. Hatziparasides G., Loukou I., Moustaki M., Douros K. Vitamin K and cystic fibrosis: a gordian knot that deserves our attention. *Respir. Med.* 2019; 155: 36–42. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.07.005.
18. Krzyżanowska P., Drzymala-Czyż S., Rohovik N. et al. Prevalence of vitamin K deficiency and associated factors in non-supplemented cystic fibrosis patients. *Arch. Argent. Pediatr.* 2018; 116 (1): e19–25. DOI: 10.5546/aap.2018.eng.e19.
19. Dougherty K.A., Schall J.I., Stallings V.A. Suboptimal vitamin K status despite supplementation in children and young adults with cystic fibrosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 92 (3): 660–667. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29350.
20. McPhail G.L. Coagulation disorder as a presentation of cystic fibrosis. *J. Emerg. Med.* 2010; 38 (3): 320–322. DOI: 10.1016/j.jemermed.2007.10.038.
21. Ngo B., Van Pelt K., Labarque V. et al. Late vitamin K deficiency bleeding leading to a diagnosis of cystic fibrosis: a case report. *Acta. Clin. Belg.* 2011; 66 (2): 142–143. DOI: 10.2143/ACB.66.2.2062536.
22. Efrati O., Harash O., Rivlin J. et al. Hemoptysis in Israeli CF patients—prevalence, treatment, and clinical characteristics. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7 (4): 301–306. DOI: 10.1016/j.jcf.2007.11.007.
23. Thompson V., Mayer-Hamblett N., Kloster M. et al. Risk of hemoptysis in cystic fibrosis clinical trials: a retrospective cohort study. *J. Cyst. Fibros.* 2015; 14 (5): 632–628. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.02.003.
24. Филинов И.В., Гарбузов Р.В., Поляев Ю.А. и др. Рентгеноэндоваскулярное лечение кровохарканья при муковисцидозе. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2019; 13 (Прил. 2.2.). Доступно на: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46356113>
25. Barben J.U., Ditchfield M., Carlin J.B. et al. Major haemoptysis in children with cystic fibrosis: a 20-year retrospective study. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2 (3): 105–111. DOI: 10.1016/S1569-1993(03)00066-3.
26. Pavaut G., Kyheng M., Le Rouzic O. et al. Predictors of massive haemoptysis after a first episode of mild-to-moderate haemoptysis in patients with cystic fibrosis. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (3): 00382–2020. DOI: 10.1183/23120541.00382-2020.
27. Garcia B., Flume P.A. Pulmonary complications of cystic fibrosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 40 (6): 804–809. DOI: 10.1055/s-0039-1697639.
28. Flume P.A., Mogayzel P.J. Jr, Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (9): 802–808. DOI: 10.1164/rccm.200812-1845PP.
29. Román C.M., Loughlin H.C., Aliaj E. et al. Hemoptysis from the perspective of people with cystic fibrosis. *Clin. Respir. J.* 2020; 14 (3): 299–303. DOI: 10.1111/crj.13132.
30. O'Shea R.S., Davitkov P., Ko C.W. et al. AGA Clinical practice guideline on the management of coagulation disorders in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2021; 161 (5): 1615–1627.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.08.015.
31. Минов А.Ф., Дзялзко А.М., Руммо О.О. Нарушения гемостаза при заболеваниях печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2010; 12 (2): 82–91. DOI: 10.15825/1995-1191-2010-2-82-91.
32. Löffler B., Tuscherr L. Staphylococcus aureus toxins: promoter or handicap during Infection? *Toxins (Basel).* 2021; 13 (4): 287. DOI: 10.3390/toxins13040287.
33. Mastella G., Rainisio M., Harms H.K. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: a European epidemiological study. Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (3): 464–471. DOI: 10.1034/j.1399-3003.2000.016003464.x.
34. Wark P. Pathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis and an evidence-based review of azoles in treatment. *Respir. Med.* 2004; 98 (10): 915–923. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.07.002.
35. Васильев И.В., Ли В.Ф., Скороход А.А. и др. Клинические рекомендации по тактике лечения больных легочным кровотечением. *Медицинский альянс.* 2017; (1): 74–81. Доступно на: <https://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/28/788>
36. Morrison L., Parrott H., eds. Cystic fibrosis our focus. Standards of care and good clinical practice for the physiotherapy management of cystic fibrosis. 4th Edn. London; 2020. Available at: <https://goo.su/dVr3sX>
37. King C.S., Brown A.W., Aryal S. et al. Critical care of the adult patient with cystic fibrosis. *Chest.* 2019; 155 (1): 202–214. DOI: 10.1016/j.chest.2018.07.025.
38. Gavioli E.M., Pao K., Harrington M. A retrospective evaluation of vitamin K for hemoptysis in adult cystic fibrosis patients. *Hosp. Pract. (1995).* 2021; 49 (4): 262–265. DOI: 10.1080/21548331.2021.1905413.
39. Ockerman A., Vanassche T., Garip M. et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of bleeding in surgery, trauma and bleeding disorders: a narrative review. *Thromb. J.* 2021; 19 (1): 54. DOI: 10.1186/s12959-021-00303-9.
40. Dionne J.C., Oczkowski S.J.W., Hunt B.J. et al. Tranexamic acid in gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.* 2022; 50 (3): e313–319. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005362.
41. Al-Samkari H., Shin K., Cardoni L. et al. Antifibrinolytic agents for hemoptysis management in adults with cystic fibrosis. *Chest.* 2019; 155 (6): 1226–1233. DOI: 10.1016/j.chest.2019.02.010.
42. Wand O., Guber E., Guber A. et al. Inhaled tranexamic acid for hemoptysis treatment: a randomized controlled trial. *Chest.* 2018; 154 (6): 1379–1384. DOI: 10.1016/j.chest.2018.09.026.
43. Gavioli E., Aung C.C. Haemoptysis management in cystic fibrosis: a case report and treatment pathway. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2020; 45 (4): 845–847. DOI: 10.1111/jcpt.13179.
44. Moua J., Nussbaum E., Liao E., Randhawa I.S. Beta-blocker management of refractory hemoptysis in cystic fibrosis: a novel treatment approach. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2013; 7 (4): 217–223. DOI: 10.1177/1753465813482744.
45. Makkeyah S.M., Elseedawy M.E., Abdel-Kader H.M. et al. Vascular endothelial growth factor response with propranolol therapy in patients with infantile hemangioma. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2022; 39 (3): 215–224. DOI: 10.1080/08880018.2021.1961956.
46. Sommers Smith S.K., Smith D.M. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* 2002; 38 (5): 298–304. DOI: 10.1290/1071-2690(2002)038<0298:BB IAIC>2.0.CO;2.
47. Neufeld E.J., Négrier C., Benchikh El. Fegoun S. et al. Recombinant activated factor VII in approved indications: Update on safety. *Haemophilia.* 2018; 24 (4): e275–277. DOI: 10.1111/hae.13547.
48. Lau E.M.T., Yozghatlian V., Kosky C. et al. Recombinant activated factor VII for massive hemoptysis in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2009; 136 (1): 277–281. DOI: 10.1378/chest.08-2948.
49. Barben J., Robertson D., Olinsky A., Ditchfield M. Bronchial artery embolization for hemoptysis in young patients with cystic fibrosis. *Radiology.* 2002; 224 (1): 124–130. DOI: 10.1148/radiol.2241010654.
50. Martin L.N., Higgins L., Mohabir P. et al. Bronchial artery embolization for hemoptysis in cystic fibrosis patients: a 17-year review. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2020; 31 (2): 331–335. DOI: 10.1016/j.jvir.2019.08.028.
51. Corr P.D. Bronchial artery embolization for life-threatening hemoptysis using tris-acryl microspheres: short-term result. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2005; 28 (4): 439–441. DOI: 10.1007/s00270-004-0227-x.
52. van den Heuvel M.M., Els Z., Koegelenberg C.F. et al. Risk factors for recurrence of haemoptysis following bronchial artery embolisation for life-threatening haemoptysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2007; 11 (8): 909–914. Available at: <https://www.ingentaconnect.com/contentone/iatld/ijtld/2007/00000011/00000008/art00014>
53. Flight W.G., Barry P.J., Bright-Thomas R.J. et al. Outcomes following bronchial artery embolisation for haemoptysis in Cystic Fibrosis. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2017; 40 (8): 1164–1168. DOI: 10.1007/s00270-017-1626-0.
54. Vidal V., Therasse E., Berthiaume Y. et al. Bronchial artery embolization in adults with cystic fibrosis: impact on the clinical course and survival. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2006; 17 (6): 953–958. DOI: 10.1097/01.RVI.0000222822.82659.50.

55. Antonelli M., Midulla F., Tancredi G. et al. Bronchial artery embolization for the management of nonmassive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest*. 2002; 121 (3): 796–801. DOI: 10.1378/chest.121.3.796.
56. Bozkanat K.M., West N.E., Ladores S. et al. Catamenial haemoptysis in females with cystic fibrosis: a case series with review of management strategies. *Respirol. Case Rep.* 2021; 9 (6): e00755. DOI: 10.1002/rcr2.755.
57. Holtrop M., Heltshe S., Shabanova V. et al. A prospective study of the effects of sex hormones on lung function and inflammation in women with cystic fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18 (7): 1158–1166. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202008-1064OC.

Поступила: 15.10.22
Принята к печати: 02.02.23

References

1. Kashirskaia N.Yu., Kapranov N.I., Kondratyeva E.I., eds. [Cystic fibrosis]. 2nd Edn. Moscow: Medpraktika-M; 2021 (in Russian).
2. Kondratyeva E.I., Kashirskaia N.Yu., Kapranov N.I., eds. [National consensus “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy”]. Moscow: Borges; 2019. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf (in Russian).
3. Clinical recommendations. [Cystic fibrosis]. 2021. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf (in Russian).
4. Kapnadak S.G., Dimango E., Hadjiliadis D. et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (3): 344–354. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.02.015.
5. Flume P.A., Yankaskas J.R., Ebeling M. et al. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest*. 2005; 128 (2): 729–738. DOI: 10.1378/chest.128.2.729.
6. Monroe E.J., Pierce D.B., Ingraham C.R. et al. An Interventionalist’s guide to hemoptysis in Cystic Fibrosis. *Radiographics*. 2018; 38 (2): 624–641. DOI: 10.1148/rg.2018170122.
7. Martin C., Hamard C., Kanaan R. et al. Causes of death in French cystic fibrosis patients: The need for improvement in transplantation referral strategies! *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (2): 204–212. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.09.002.
8. All-Russian Association for Patients with Cystic Fibrosis. [Registers of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation]. Available at: <https://mukoviscidoz.org/mukovistsidoz-v-rossii.html> (in Russian).
9. McColley S.A., Stellmach V., Boas S.R. et al. Serum vascular endothelial growth factor is elevated in cystic fibrosis and decreases with treatment of acute pulmonary exacerbation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (6): 1877–1880. DOI: 10.1164/ajrcm.161.6.9905022.
10. McDonald D.M. Angiogenesis and remodeling of airway vasculature in chronic inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (10, Pt 2): S39–45. DOI: 10.1164/ajrcm.164.supplement_2.2106065.
11. Hurt K., Simmonds N.J. Cystic fibrosis: management of haemoptysis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2012; 13 (4): 200–205. DOI: 10.1016/j.prrv.2012.01.003.
12. McCullagh A., Rosenthal M., Wanner A. et al. The bronchial circulation—worth a closer look: a review of the relationship between the bronchial vasculature and airway inflammation. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 45 (1): 1–13. DOI: 10.1002/ppul.21135.
13. Charan N.B., Baile E.M., Paré P.D. Bronchial vascular congestion and angiogenesis. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (5): 1173–1180. DOI: 10.1183/09031936.97.10051173.
14. Zhang Y., Pan X., Wang L., Chen L. Iron metabolism in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm and the involved iron-targeted anti-biofilm strategies. *J. Drug. Target.* 2021; 29 (3): 249–258. DOI: 10.1080/1061186X.2020.1824235.
15. Gordeyeva O., Botvinyeva V., Simonova O. et al. [Platelet aggregation function in children with cystic fibrosis during therapy]. *Vrach.* 2014; 25 (2): 62–64. Available at: <https://journals.eco-vector.com/0236-3054/article/view/115955> (in Russian).
16. Gordeeva O.B., Botvinyeva V.V., Simonova O.I. et al. [Primary hemostatic system condition in mucoviscidosis in children]. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2014; 11 (1): 66–68. DOI: 10.15690/pf.v11i1.899 (in Russian).
17. Hatziparasides G., Loukou I., Moustaki M., Douros K. Vitamin K and cystic fibrosis: a gordian knot that deserves our attention. *Respir. Med.* 2019; 155: 36–42. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.07.005.
18. Krzyżanowska P., Drzymala-Czyż S., Rohovyk N. et al. Prevalence of vitamin K deficiency and associated factors in non-supplemented cystic fibrosis patients. *Arch. Argent. Pediatr.* 2018; 116 (1): e19–25. DOI: 10.5546/aap.2018.eng.e19.
19. Dougherty K.A., Schall J.I., Stallings V.A. Suboptimal vitamin K status despite supplementation in children and young adults with cystic fibrosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 92 (3): 660–667. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29350.
20. McPhail G.L. Coagulation disorder as a presentation of cystic fibrosis. *J. Emerg. Med.* 2010; 38 (3): 320–322. DOI: 10.1016/j.jemermed.2007.10.038.
21. Ngo B., Van Pelt K., Labarque V. et al. Late vitamin K deficiency bleeding leading to a diagnosis of cystic fibrosis: a case report. *Acta. Clin. Belg.* 2011; 66 (2): 142–143. DOI: 10.2143/ACB.66.2.2062536.
22. Efrati O., Harash O., Rivlin J. et al. Hemoptysis in Israeli CF patients—prevalence, treatment, and clinical characteristics. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7 (4): 301–306. DOI: 10.1016/j.jcf.2007.11.007.
23. Thompson V., Mayer-Hamblett N., Kloster M. et al. Risk of hemoptysis in cystic fibrosis clinical trials: a retrospective cohort study. *J. Cyst. Fibros.* 2015; 14 (5): 632–628. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.02.003.
24. Filinov I.V., Garbuzov R.V., Polyayev Y.A., et al. [Radiological endovascular treatment of hemoptysis in cystic fibrosis]. *Diagnosticheskaya i intervensionnaya radiologiya.* 2019; 13 (Suppl. 2.2). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46356113> (in Russian).
25. Barben J.U., Ditchfield M., Carlin J.B. et al. Major haemoptysis in children with cystic fibrosis: a 20-year retrospective study. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2 (3): 105–111. DOI: 10.1016/S1569-1993(03)00066-3.
26. Pavaut G., Kyheng M., Le Rouzic O. et al. Predictors of massive haemoptysis after a first episode of mild-to-moderate haemoptysis in patients with cystic fibrosis. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (3): 00382–2020. DOI: 10.1183/23120541.00382-2020.
27. Garcia B., Flume P.A. Pulmonary complications of cystic fibrosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 40 (6): 804–809. DOI: 10.1055/s-0039-1697639.
28. Flume P.A., Mogayzel P.J. Jr, Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (9): 802–808. DOI: 10.1164/rccm.200812-1845PP.
29. Román C.M., Loughlin H.C., Aliaj E. et al. Hemoptysis from the perspective of people with cystic fibrosis. *Clin. Respir. J.* 2020; 14 (3): 299–303. DOI: 10.1111/crj.13132.
30. O’Shea R.S., Davitkov P., Ko C.W. et al. AGA Clinical practice guideline on the management of coagulation disorders in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2021; 161 (5): 1615–1627.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.08.015.
31. Minov A.F., Dzyadko A.M., Rummo O.O. [Hemostasis disorders in liver diseases]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2010; 12 (2): 82–91. DOI: 10.15825/1995-1191-2010-2-82-91 (in Russian).
32. Löffler B., Tuchscher L. Staphylococcus aureus toxins: promoter or handicap during Infection? *Toxins (Basel).* 2021; 13 (4): 287. DOI: 10.3390/toxins13040287.
33. Mastella G., Rainisio M., Harms H.K. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: a European epidemiological study. Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (3): 464–171. DOI: 10.1034/j.1399-3003.2000.016003464.x.
34. Wark P. Pathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis and an evidence-based review of azoles in treatment. *Respir. Med.* 2004; 98 (10): 915–923. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.07.002.
35. Vasiliev I.V., Li V.F., Skorokhod A.A. et al. [Summary of recommendations for management of patients with pulmonary bleeding]. *Meditsinskiy al’ians.* 2017; (1): 74–81. Available at: <https://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/28/788> (in Russian).
36. Morrison L., Parrott H., eds. Cystic fibrosis our focus. Standards of care and good clinical practice for the physiotherapy management of cystic fibrosis. 4th Edn. London; 2020. Available at: <https://goo.su/dVr3sX>
37. King C.S., Brown A.W., Aryal S. et al. Critical care of the adult patient with cystic fibrosis. *Chest*. 2019; 155 (1): 202–214. DOI: 10.1016/j.chest.2018.07.025.
38. Gavioli E.M., Pao K., Harrington M. A retrospective evaluation of vitamin K for hemoptysis in adult cystic fibrosis patients. *Hosp. Pract. (1995).* 2021; 49 (4): 262–265. DOI: 10.1080/21548331.2021.1905413.

39. Ockerman A., Vanassche T., Garip M. et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of bleeding in surgery, trauma and bleeding disorders: a narrative review. *Thromb. J.* 2021; 19 (1): 54. DOI: 10.1186/s12959-021-00303-9.
40. Dionne J.C., Oczkowski S.J.W., Hunt B.J. et al. Tranexamic acid in gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.* 2022; 50 (3): e313–319. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005362.
41. Al-Samkari H., Shin K., Cardoni L. et al. Antifibrinolytic agents for hemoptysis management in adults with cystic fibrosis. *Chest.* 2019; 155 (6): 1226–1233. DOI: 10.1016/j.chest.2019.02.010.
42. Wand O., Guber E., Guber A. et al. Inhaled tranexamic acid for hemoptysis treatment: a randomized controlled trial. *Chest.* 2018; 154 (6): 1379–1384. DOI: 10.1016/j.chest.2018.09.026.
43. Gavioli E., Aung C.C. Haemoptysis management in cystic fibrosis: a case report and treatment pathway. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2020; 45 (4): 845–847. DOI: 10.1111/jcpt.13179.
44. Moua J., Nussbaum E., Liao E., Randhawa I.S. Beta-blocker management of refractory hemoptysis in cystic fibrosis: a novel treatment approach. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2013; 7 (4): 217–223. DOI: 10.1177/1753465813482744.
45. Makkeyah S.M., Elseedawy M.E., Abdel-Kader H.M. et al. Vascular endothelial growth factor response with propranolol therapy in patients with infantile hemangioma. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2022; 39 (3): 215–224. DOI: 10.1080/08880018.2021.1961956.
46. Sommers Smith S.K., Smith D.M. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* 2002; 38 (5): 298–304. DOI: 10.1290/1071-2690(2002)038<0298:BB IAIC>2.0.CO;2.
47. Neufeld E.J., Négrier C., Benchikh El. Fegoun S. et al. Recombinant activated factor VII in approved indications: Update on safety. *Haemophilia.* 2018; 24 (4): e275–277. DOI: 10.1111/hae.13547.
48. Lau E.M.T., Yozghatlian V., Kosky C. et al. Recombinant activated factor VII for massive hemoptysis in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2009; 136 (1): 277–281. DOI: 10.1378/chest.08-2948.
49. Barben J., Robertson D., Olinsky A., Ditchfield M. Bronchial artery embolization for hemoptysis in young patients with cystic fibrosis. *Radiology.* 2002; 224 (1): 124–130. DOI: 10.1148/radiol.2241010654.
50. Martin L.N., Higgins L., Mohabir P. et al. Bronchial artery embolization for hemoptysis in cystic fibrosis patients: a 17-year review. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2020; 31 (2): 331–335. DOI: 10.1016/j.jvir.2019.08.028.
51. Corr P.D. Bronchial artery embolization for life-threatening hemoptysis using tris-acryl microspheres: short-term result. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2005; 28 (4): 439–441. DOI: 10.1007/s00270-004-0227-x.
52. van den Heuvel M.M., Els Z., Koegelenberg C.F. et al. Risk factors for recurrence of haemoptysis following bronchial artery embolisation for life-threatening haemoptysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2007; 11 (8): 909–914. Available at: <https://www.ingentaconnect.com/contentone/iatld/ijtld/2007/00000011/00000008/art00014>
53. Flight W.G., Barry P.J., Bright-Thomas R.J. et al. Outcomes following bronchial artery embolisation for haemoptysis in Cystic Fibrosis. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2017; 40 (8): 1164–1168. DOI: 10.1007/s00270-017-1626-0.
54. Vidal V., Therasse E., Berthiaume Y. et al. Bronchial artery embolization in adults with cystic fibrosis: impact on the clinical course and survival. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2006; 17 (6): 953–958. DOI: 10.1097/01.RVI.0000222822.82659.50.
55. Antonelli M., Midulla F., Tancredi G. et al. Bronchial artery embolization for the management of nonmassive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest.* 2002; 121 (3): 796–801. DOI: 10.1378/chest.121.3.796.
56. Bozkanat K.M., West N.E., Ladores S. et al. Catamenial haemoptysis in females with cystic fibrosis: a case series with review of management strategies. *Respirol. Case Rep.* 2021; 9 (6): e00755. DOI: 10.1002/rcr2.755.
57. Holtrop M., Heltshe S., Shabanova V. et al. A prospective study of the effects of sex hormones on lung function and inflammation in women with cystic fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18 (7): 1158–1166. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202008-1064OC.

Received: October 15, 2022

Accepted for publication: February 02, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Федотова Марина Михайловна — доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 901-101 (доб. 1734); e-mail: fedotova.letter@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7655-7911>; SPIN: 1488-8189)

Marina M. Fedotova, Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics with a course of childhood diseases, Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (3822) 901-101 (доб. 1734); e-mail: fedotova.letter@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7655-7911>; SPIN: 1488-8189)

Доронина Александра Артуровна — ординатор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01 (доб. 1734); e-mail: sasha_dorn98@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1321-8909>)

Aleksandra A. Doronina, Resident, Department of Faculty Pediatrics with a course of childhood diseases, Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (3822) 90-11-01 (доб. 1734); e-mail: sasha_dorn98@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1321-8909>)

Участие авторов

Федотова М.М. — научное руководство, написание текста рукописи, обсуждение, обзор публикаций по теме статьи
Доронина А.А. — обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи, обсуждение
 Оба автора внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Marina M. Fedotova — scientific guidance, writing the text, discussion, review of publications on the topic of the article
Aleksandra A. Doronina — review of publications on the topic of the article, text editing, discussion
 Both 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.

Диагностика, комбинированное лечение и длительное наблюдение за пациентом с тимомой

Н.В. Чичкова¹ ✉, Е.А. Коган¹, В.В. Фомин¹, В.Д. Паршин^{1,2}, Е.В. Фоминых¹, Ю.М. Бычков³,
Н.В. Морозова¹, А.Б. Пономарев¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, 86

Резюме

Среди первичных опухолей средостения 20–25 % составляют новообразования вилочковой железы. Их клиническая симптоматика неспецифична, в связи с этим актуальной является проблема поздней диагностики тимомы. Методом выбора при лечении тимомы остается хирургическое удаление опухоли. Вместе с тем при наличии нерезектабельной опухоли необходимо проведение комбинированной терапии. Используемые в настоящее время различные комбинации противоопухолевых препаратов позволяют добиться уменьшения размеров новообразования, остановить метастазирование, сохранить нормальное качество жизни пациентов с тимомой. **Целью** работы явилось описание клинического наблюдения за пациентом, особенностями которого были длительный бессимптомный период болезни, дебют симптоматики после перенесенного COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019) и успешная полихимиотерапия тимомы типа В3 с инвазией в окружающие органы и метастатическим поражением плевры. На примере клинического наблюдения обсуждаются причины позднего установления диагноза, а также недостаточной онкологической настороженности при оценке результатов лабораторно-инструментальных тестов. **Заключение.** При правильной диагностике и успешном лечении требуется мультидисциплинарный подход с участием врачей различных специальностей: терапевтов, онкологов, хирургов, рентгенологов и морфологов.

Ключевые слова: опухоли средостения, тимома, диагностика опухоли средостения, химиотерапия опухолей средостения, паллиативное лечение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. У пациента, данные которого использованы в приведенном клиническом наблюдении, получено письменное добровольное информированное согласие.

© Чичкова Н.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Чичкова Н.В., Коган Е.А., Фомин В.В., Паршин В.Д., Фоминых Е.В., Бычков Ю.М., Морозова Н.В., Пономарев А.Б. Диагностика, комбинированное лечение и длительное наблюдение за пациентом с тимомой. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 832–840. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-832-840

Diagnosis, combined treatment, and long-term follow-up of a thymoma patient

Natalia V. Chichkova¹ ✉, Evgenia A. Kogan¹, Victor V. Fomin¹, Vladimir D. Parshin^{1,2}, Ekaterina V. Fominykh¹,
Yuri M. Bychkov³, Natalia V. Morozova¹, Andrey B. Ponomarev¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

³ Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Russian Scientific Center of Roentgenoradiology): ul. Profsoyuznaya 86, Moscow, 117997, Russia

Abstract

Thymic neoplasms account for 20 – 25% of primary mediastinal tumors. Nonspecific clinical symptoms are often associated with delayed diagnosis of thymoma, leading to a distinctive problem of late diagnosis. Nowadays, surgical removal of the tumor is the method of choice for thymoma treatment. Combination treatment is indicated in the case of an unresectable tumor. Modern therapy (various combinations of anticancer drugs) helps reduce neoplasm size, stop metastasis, and maintain good quality of life in patients with thymoma. **Aim.** The presented clinical case of type B3 thymoma (with invasion into surrounding organs and metastatic pleura) is characterized by a long asymptomatic period of the disease, the onset of symptoms after suffering COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019) and successful long-term polychemotherapy. The causes of late diagnosis, as well as insufficient oncologic vigilance in evaluating the results of laboratory and instrumental tests, are discussed based on this clinical case. **Conclusion.**

A correct diagnosis, as well as successful treatment, requires a multidisciplinary approach involving physicians from different specialties — general practitioners, oncologists, surgeons, radiologists, and morphologists.

Key words: mediastinal tumors, thymoma, diagnostics of mediastinal tumors, chemotherapy of mediastinal tumors, palliative treatment.

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

Funding. There was no sponsorship for the study.

Ethical expertise. Written voluntary informed consent was obtained from the patient whose data was used in the above clinical case.

© Chichkova N.V. et al., 2023

For citation: Chichkova N.V., Kogan E.A., Fomin V.V., Parshin V.D., Fominykh E.V., Bychkov Yu.M., Morozova N.V., Ponomarev A.B. Diagnosis, combined treatment, and long-term follow-up of a thymoma patient. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 832–840 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-832-840

Опухоли средостения — это группа доброкачественных и злокачественных опухолей различной структуры неорганного происхождения, локализованных в анатомических пределах средостения. В 25 % случаев при патогистологическом исследовании выявляются опухоли вилочковой железы (ВЖ) различной степени злокачественности. В настоящее время опухоли тимуса подразделяются на 3 подгруппы:

- тимомы;
- тимические карциномы (рак тимуса);
- нейроэндокринные новообразования.

Тимомы представляют собой злокачественные новообразования ВЖ эпителиальной природы, характеризуются относительно медленным ростом и склонностью к инвазии в органы грудной клетки (ОГК). По данным Российского общества клинической онкологии, заболеваемость тимомами составляет 1,5 случая на 1 млн. До сих пор этиологические факторы развития болезни достоверно неизвестны. Данное заболевание встречается у лиц 40–70 лет, крайне редко — в детском и подростковом возрасте [1]. В настоящее время известны несколько классификаций тимомы. Сложность создания единой классификации обусловлена наличием гистоморфологической гетерогенности опухолевых клеток тимуса. В отличие от рака тимуса, тимомы редко метастазируют, а прогноз течения заболевания во многом зависит от степени инвазии в окружающие органы и ткани. А.Масаока *et al.* (1981) предложена система стадирования тимомы, а К.Коба *et al.* (1984) данная клиническая классификация была дополнена. При помощи классификации Масаока — Коба можно определить стадию развития опухоли в зависимости от инвазии в органы плевральной полости, перикард, легкое, магистральные сосуды средостения и наличия лимфо- и гематогенной диссеминации.

Современная система стадирования TNM (T (*tumor*) — размер первичной опухоли, N (*nodes*) — вовлеченность регионарных лимфатических узлов, M (*metastasis*) — наличие отдаленных метастазов) при тимоме основана на объединенных данных Международной группы по изучению опухолей вилочковой железы и Международной ассоциации по изучению рака легкого. В клинической практике возможно использование обеих классификаций. Однако не менее актуальной в настоящее время остается морфологическая классификация тимом, предложенная Всемирной организацией здравоохранения (1999, пересмотр 2021), рамках которой выделяются 6 типов тимом: А, АВ, В1, В2, В3, С. Выбор лечебной тактики определяется морфологическим типом тимомы. По мере

прогрессирования от А до С отмечается ухудшение прогноза заболевания, а также снижение общей и безрецидивной выживаемости [1, 2].

Клинические проявления тимомы неспецифичны, до 50 % случаев протекают бессимптомно и могут быть выявлены при диспансерном обследовании больного [2]. Вместе с тем инвазивный рост опухоли, затрагивающий разные ОГК, а также ее метастазирование определяют появление разнообразных болей в грудной клетке, кашля, одышки. При больших размерах опухоли развиваются симптомы сдавления, в частности «синдром верхней полой вены», проявляющийся одутловатостью и цианозом лица, шеи, верхней половины грудной клетки. Особая клиническая симптоматика формируется при развитии различных вариантов паранеопластических аутоиммунных синдромов (ПНАС). Опухолевое поражение ВЖ приводит к нарушению регуляции активности лимфоцитов, что определяет возникновение аутоиммунных реакций. Наиболее часто тимомы сочетаются с миастенией (*myasthenia gravis*) — аутоиммунным нервномышечным заболеванием, связанным с повреждением нервномышечного синапса в результате выработки аутоантител, наиболее значимыми из которых являются антитела к рецептору ацетилхолина [3, 4]. У пациентов с тимомой описаны более редкие ПНАС. Среди них дермато- и полимиозит, аплазия красного ростка кроветворения, полиорганное аутоиммунное поражение с вовлечением кожи, желудочно-кишечного тракта, развитием гипогаммоглобулинемии и др. [5–7]. S.K.Padda *et al.* проведен ретроспективный анализ историй болезни (1951–2012) пациентов ($n = 6\,670$) с тимомой. Выявлено, что ПНАС ассоциируются с молодым возрастом, женским полом, более ранней стадией заболевания, при этом определялась возможность полной резекции опухоли. Наиболее распространенным гистотипом опухоли являлся В2 [8].

Для оценки размеров опухоли и ее инвазии в окружающие ткани показано проведение мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) ОГК с внутривенным контрастированием. Используются также другие методы визуализации: магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ. Дифференциальный диагноз следует проводить с лимфомами и внегрудными дисгерминогенными опухолями внутригрудной локализации. Это принципиально для определения тактики лечения, поскольку она значительно отличается от терапии тимом. Решающую роль при этом играет морфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ)

исследование биоптата опухоли. При наличии резектабельной опухоли хирургическое лечение является методом выбора на первом этапе лечения, даже при местнораспространенных вариантах с прорастанием в соседние органы. Иногда рассматривается неoadъювантная терапия до операции. Однако в настоящее время убедительные данные об онкологической целесообразности дооперационной химиолучевой терапии отсутствуют. Цель оперативного вмешательства — удаление опухолевой массы с ВЖ, окружающей клетчатки и лимфатических узлов. Послеоперационная терапия определяется с учетом гистологического типа опухоли и стадии заболевания. Адъювантно проводятся полихимиотерапия (ПХТ), лучевая терапия или их сочетание. При рефрактерной тимоме возможно также назначение Эверолимуса — противоопухолевого препарата, являющегося ингибитором протеинкиназы. При невозможности резекции опухоли основным методом лечения является ПХТ [9, 10], которую следует рассматривать как паллиативное лечение, проводимое на фоне симптоматической терапии. Радикальное излечение добиться не удастся, однако ПХТ может существенно продлить жизнь пациента и улучшить его функциональную активность.

Целью работы явилось описание клинического наблюдения за пациентом, особенностями которого были длительный бессимптомный период болезни, дебют симптоматики после перенесенного COVID-19 и успешная ПХТ тимомы типа ВЗ с инвазией в окружающие органы и метастатическим поражением плевры.

На примере клинического наблюдения обсуждаются причины позднего установления диагноза, а также недостаточной онкологической настороженности при оценке результатов лабораторно-инструментальных тестов. Примером подобной тактики и результата лечения является данное клиническое наблюдение, которое может быть полезно для врачей первичного звена, онкологов, торакальных хирургов, а также специалистов лучевой и патоморфологической диагностики.

Клиническое наблюдение

Пациент К. 67 лет 29.09.21 госпитализирован в Факультетскую терапевтическую клинику имени В.Н.Виноградова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) с жалобами на кашель с трудноотделяемой мокротой, заложенность в грудной клетке, прогрессирующую слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам и аппетита. Из анамнеза известно, что в течение многих лет страдает поллинозом, атопической бронхиальной астмой, по поводу которой в период цветения использовал комбинации длительно действующих β_2 -агонистов аденорецепторов / ингаляционных глюкокортикостероидов в низких дозах и антигистаминные препараты с положительным эффектом. В июне 2020 г. перенес новую коронавирусную инфекцию (COVID-19 — *CO*rona*V*irus *D*isease 2019), что подтверждено

положительным результатом теста, проведенного методом полимеразной цепной реакции; лечился амбулаторно, КТ легких не выполнялась. С июля 2020 г. стал отмечать постепенно нарастающую слабость, снижение толерантности к физической нагрузке. В августе 2021 г. обратился к терапевту по месту жительства в связи с появившимся приступообразным кашлем. При обследовании выявлено повышение уровня D-димера до 500 нг / мл (норма — до 246 нг / мл), назначен апиксабан в дозе 5 мг в сутки. В связи с ухудшением состояния, нарастанием слабости в сентябре 2021 г. больной госпитализирован в клинику. При госпитализации в объективном статусе значимой патологии не выявлено, в легких дыхание жесткое, хрипов нет. При лабораторном обследовании обнаружено повышение воспалительных маркеров крови:

- С-реактивный белок — 21 мг / л;
- фибриноген 5,8 г / л;
- скорость оседания эритроцитов — 35 мм / ч;
- более чем 2-кратное повышение уровня D-димера — 1,26 мкг / мл (норма — < 0,5 мкг / мл);

По данным мультиспиральной КТ ОГК выявлено образование переднего средостения больших размеров, множественные образования париетальной плевры справа с инвазией в грудную стенку, вероятнее всего, вторичного генеза (рис. 1А).

У пациента проведен тщательный онкопоиск, патологических изменений в других органах не обнаружено. Дифференциальный диагноз проводился между опухолью ВЖ и лимфопролиферативным заболеванием. Вместе с тем нельзя было исключить другие новообразования: внегрудную дисгерминогенную опухоль, нейрофибром и некоторые другие, которые встречаются крайне редко. Основной акцент при дифференциальной диагностике был сделан на морфологической верификации. От трансторакальной пункционной биопсии опухоли принято решение воздержаться, а использовать видеоторакоскопический способ биопсии, при котором возможно получить фрагмент опухоли большего размера, что облегчает морфологическую диагностику, включающую ИГХ-исследование. Больной переведен в Факультетскую хирургическую клинику Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), где выполнялась видеоторакоскопия. При осмотре плевральной полости в переднем средостении обнаружена бугристая опухоль крупных размеров, множество различного диаметра узлов, располагавшихся по париетальной и висцеральной плевре с прорастанием в ткань легкого (рис. 2).

С грудной стенки удалены 2 образования париетальной плевры диаметром $\leq 1,5$ см каждый для морфологического исследования. Учитывая достаточный объем полученной опухолевой ткани, от биопсии непосредственно опухоли переднего средостения принято решение отказаться. При морфологическом исследовании биоптата обнаружено, что опухоль образована полигональными клетками с полиморфными ядрами (рис. 3А). Клетки формируют солидные пласты, разделенные септами различной толщины (см. рис. 3В).

Лимфоцитарная инфильтрация — минимальная. Видны признаки инвазии фиброзной капсулы. Таким образом, у больного диагностирована тимомы, тип ВЗ, стадия II.

При ИГХ-исследовании использовались антитела для выявления уровня виментина, панцитокератина, хромогранина, Ki-67. При исследовании уровня виментина и панцитокератина уточнен гистогенез опухоли. Виментин — это

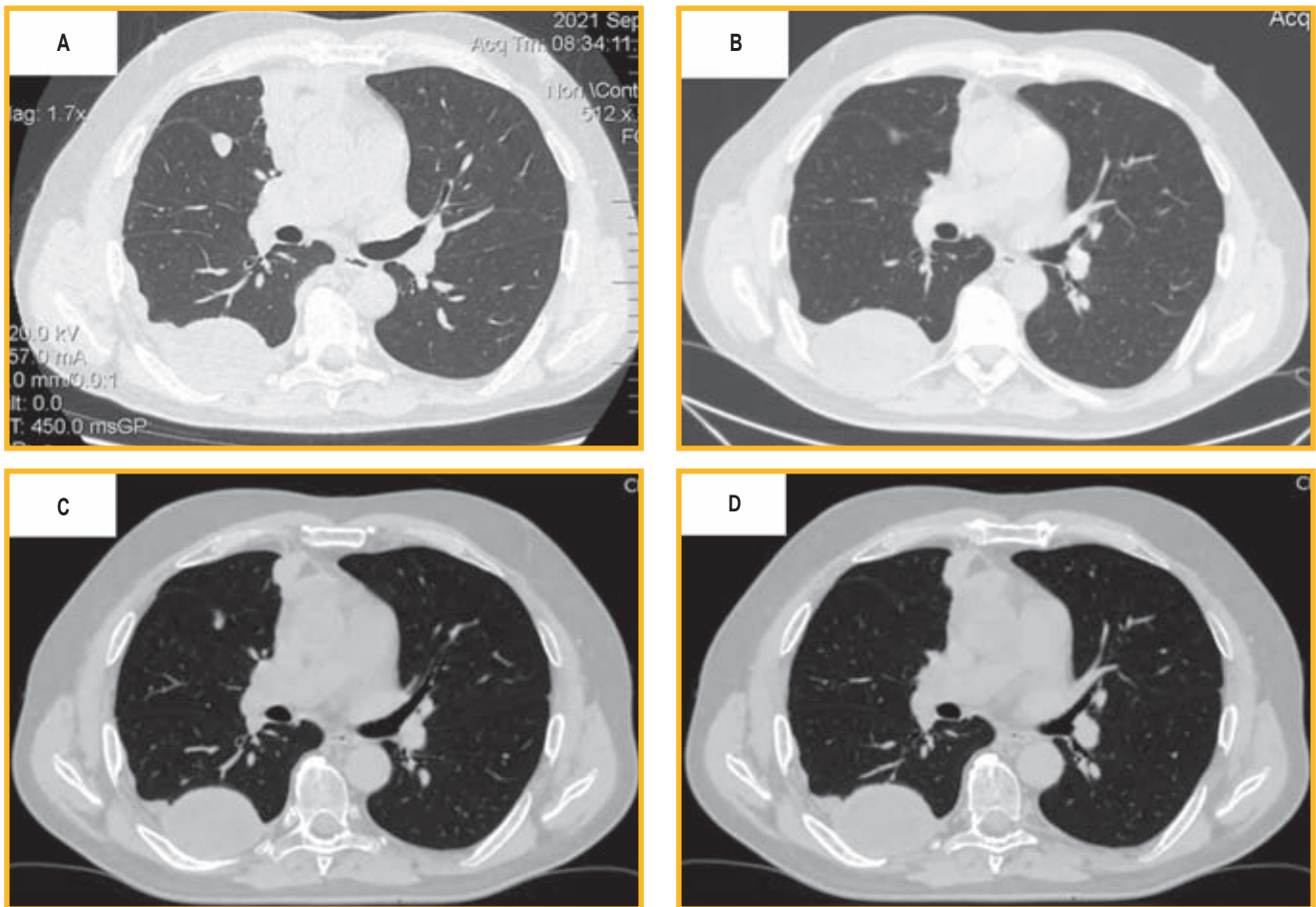


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента К., 67 лет: А — визуализируется образование переднего средостения больших размеров, множественные образования парietальной плевры справа с инвазией в грудную стенку (при госпитализации); В — уменьшение размеров опухоли в переднем средостении, количества метастазов плевры (после 8 курсов полихимиотерапии I линии); С — стабилизация размеров опухоли, отмечен рост метастазов по плевре (через 6 мес. после окончания курса полихимиотерапии); D — стабилизация размеров опухоли, уменьшение размеров метастазов плевры (через 18 мес. в после начала лечения)

Figure 1. Multi-slice computed tomography of the chest organs of patient K., 67 years old: A, a large anterior mediastinal formation, multiple formations of the parietal pleura on the right with invasion into the chest wall (during hospitalization); B, reduction in tumor size in the anterior mediastinum, number of pleural metastases (after 8 courses of first-line chemotherapy); C, stabilization of the tumor size, growth of metastases in the pleura (6 months after the end of polychemotherapy course); D, stabilization of tumor size, reduction in the size of pleural metastases (18 months after the start of treatment)

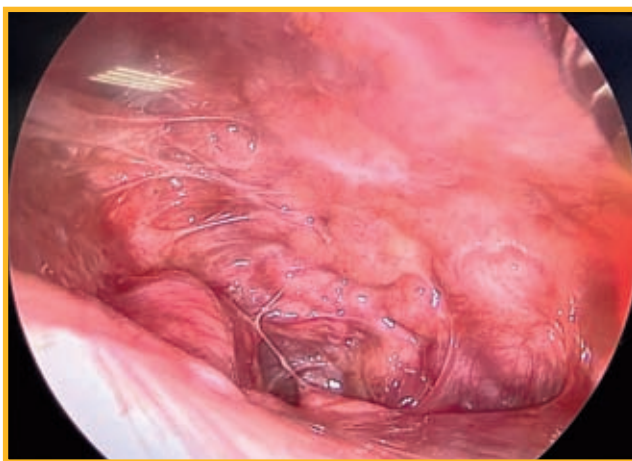


Рис. 2. Результаты видеоторакоскопии пациента К., 67 лет: в переднем средостении визуализируются бугристая опухоль крупных размеров, а также многочисленные узлы разного диаметра по парietальной и висцеральной плевре с прорастанием в ткань легкого

Figure 2. Results of videothoracoscopy of patient K., 67 years old: a large nodular tumor in the anterior mediastinum, numerous nodes of different diameters in the parietal and visceral pleura with invasion into the lung tissue

белок промежуточного филамента с экспрессией преимущественно клетками мезенхимального происхождения. Эпителиальные опухоли обычно негативны к виментину. В данном наблюдении виментин выявлен в клетках стромы и лимфоидных элементах. Опухолевые клетки оказались негативными к виментину (рис. 4А). Панцитокератин включает в себя множество цитокератинов и, следовательно, более чувствителен, чем отдельный тип кератина. При выявлении экспрессии панцитокератина в большинстве опухолевых клеток подтвержден гистогенез новообразования из эпителия (см. рис. 4В). Хромогранин — это маркер клеток с нейроэндокринной дифференцировкой. Карциноидная опухоль или высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома может поражать переднее средостение, более того, возможен совместный рост тимомы и карциноида. Однако в представленном наблюдении хромогранин в клетках опухоли отсутствовал (см. рис. 4С). Ki-67 — маркер клеточной пролиферации. В опухоли ВЖ пациента К. выявлен относительно высокий пролиферативный индекс Ki-67 (21 %), что может указывать на злокачественный вариант новообразования (см. рис. 4D).

Таким образом, окончательный диагноз был сформулирован следующим образом: тимома, тип В3, стадия II. $T_3N_0M_1$. Метастатическое поражение плевры справа.

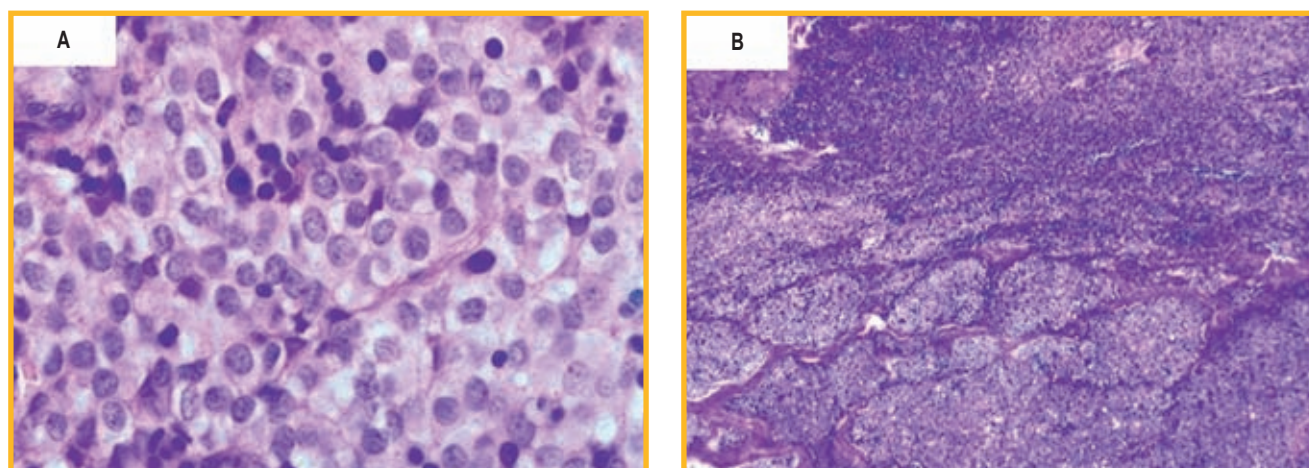


Рис. 3. Морфологическое исследование тимомы: А — опухоль образована полигональными клетками с полиморфными ядрами, лимфоцитарная инфильтрация минимальная; $\times 600$; В — клетки формируют солидные пласты, разделенные септами различной толщины, признаки инвазии фиброзной капсулы; $\times 100$

Figure 3. Morphological examination of thymoma: A, the tumor is formed by polygonal cells with polymorphic nuclei, and the lymphocytic infiltration is minimal; $\times 600$; B, cells form solid layers separated by septa of varying thickness, signs of invasion of the fibrous capsule; $\times 100$

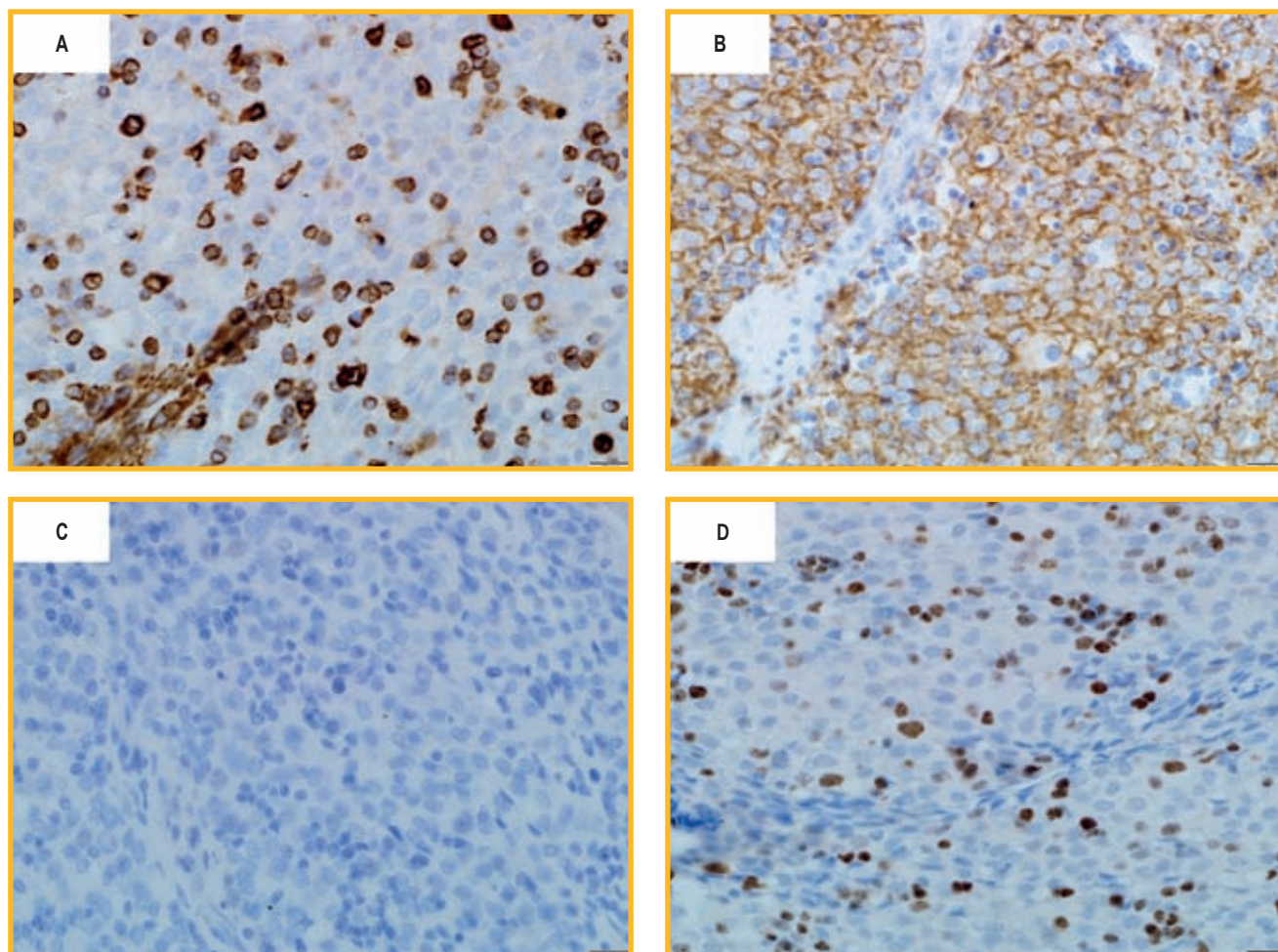


Рис. 4. Иммуногистохимическая характеристика тимомы: А — виментин отсутствует в тканях опухоли; $\times 100$; В — экспрессия панцитокератина в большинстве опухолевых клеток; $\times 100$; С — в ткани опухоли хромогранин не определяется; $\times 100$; D — Ki-67 в клетках тимомы; $\times 100$

Figure 4. Immunohistochemical characteristics of thymoma: A, vimentin is absent in tumor tissues; $\times 100$; B, pancytokeratin is expressed in the majority of tumor cells; $\times 100$; C, chromogranin is not detected in tumor tissue; $\times 100$; D, Ki-67 is present in thymoma cells; $\times 100$

Учитывая объем поражения, прорастание опухоли в грудную стенку, метастатическое поражение легкого, онкологическим консилиумом процесс признан неопера-

бельным и иницированы нехирургические методы лечения. Для осуществления комбинированного лечения (на 1-м этапе — химио-, а в дальнейшем, возможно, лучевой

терапии) больной направлен в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Проведено 8 курсов ПХТ I линии по схеме EP — этопозид 100 мг / м² в сочетании с карбоплатином AUC5 — с положительным эффектом. При контрольной КТ ОГК (см. рис. 1B) установлено отчетливое уменьшение размера опухоли в переднем средостении, уменьшение метастазов плевры. Пациент чувствовал себя хорошо, но при контрольном КТ-обследовании отмечено прогрессирование заболевания в виде продолженного роста метастазов по плевре (см. рис. 1C), в связи с этим были проведены 4 курса ПХТ II линии — палитаксел 175 мг / м² в сочетании с карбоплатином AUC5 периодичностью 1 раз в 21 день. Отмечена стабилизация процесса. В феврале 2023 г. проведено плановое динамическое наблюдение. По данным КТ у пациента выявлено увеличение количества метастазов по плевре. Проведены 3 курса ПХТ III линии — карбоплатин AUC5 в сочетании с этопозидом 130 мг / м². При контрольном обследовании отмечены стабилизация процесса, уменьшение размеров метастазов по плевре (см. рис. 1D). Переносимость курсов ПХТ относительно удовлетворительная. Проводится симптоматическая терапия системными ГКС (дексаметазон) в сочетании с антиэметическими препаратами (ондасертон или метоклопрамид). Регулярно после курсов ПХТ проводится лечение стимуляторами гемопоэза (филграстил) в связи с развитием цитопении.

Таким образом, в момент написания данной статьи, спустя 18 мес. после установления диагноза нерезектабельная тимомы, пациент продолжает получать плановую ПХТ, при которой опухолевый процесс стабилизировался.

Самочувствие больного остается относительно удовлетворительным, сохраняется умеренная слабость, что не ограничивает его функциональную активность. Сохраняется также умеренное повышение уровня D-димера — 0,7–0,8 мкг / мл (норма — 0,5 мкг / мл). Респираторные жалобы, а также признаки компрессионного внутригрудного синдрома отсутствуют.

Обсуждение

Представлен случай поздней диагностики тимомы с инвазией опухоли в грудную стенку, легкое и метастазами в плевру. Особенностью данного клинического наблюдения является практически полное отсутствие клинических проявлений заболевания в течение длительного времени, что, к сожалению, часто встречается при данных опухолях. Постепенное медленное нарастание астенического синдрома длительно связывалось пациентом и лечащими врачами с перенесенной новой коронавирусной инфекцией, хотя визуализация ОГК и легких не проводилась. Вместе с тем у пациента в течение года наблюдения отмечено достоверное повышение уровня D-димера крови, что на начальном этапе могло быть расценено как COVID-19-ассоциированная коагулопатия. Известно, что при COVID-19 наряду с поражением легочной ткани значимые изменения развиваются в свертывающей системе крови. Вирусное повреждение эндотелия легочных сосудов приводит к ангиопатии и, как следствие, агрегации тромбоцитов с формированием тромбов. Вместе с тем при системной гиперкоагуляции, развивающейся при COVID-19, повышается вероятность как артериальных, так и венозных тромбозов.

Повышение концентрации D-димера при новой коронавирусной инфекции определяется развитием преимущественно внутриальвеолярного фибринолиза в результате SARS-CoV-2-индуцируемого тромбоспаления. По данным многочисленных исследований показано, что повышенный уровень D-димера у больных COVID-19 ассоциируется с повышенной смертностью. Другая наиболее частая причина повышения концентрации D-димера — злокачественные новообразования. Основу патогенеза ассоциированного со злокачественными новообразованиями тромбоза составляют 3 взаимосвязанных процесса тромбоза:

- снижение скорости движения крови по сосудам в случае сдавления опухолью;
- повреждение и воспаление эндотелия сосуда за счет прорастания опухоли;
- процессы гиперкоагуляции, обусловленные развитием злокачественного новообразования.

В настоящее время доминирующей концепцией является «триада Вирхова». Аномалии в одном или нескольких коагуляционных тестах являются общими для всех онкологических больных даже без явных тромботических и / или геморрагических проявлений. Это связано с тем, что активация коагуляции стимулирует рост опухоли и неоангиогенез, причем эта зависимость значимо выражена у пациентов с метастатическим вариантом заболевания (тромбоз и рак). Повышение уровня D-димера в случае ассоциированного со злокачественными новообразованиями нарушения коагуляции обусловлено внесосудистым фибринолизом в ткани опухоли, обусловленным неопластическим процессом [11].

При ретроспективной оценке клинического наблюдения становится очевидным, что повышение концентрации D-димера у пациента с большей долей вероятности определялось постепенным ростом тимомы. Неясным остается вопрос о возможной связи развития тимомы с перенесенной новой коронавирусной инфекцией. Несомненно, невозможность хирургического лечения была обусловлена большим размером опухоли.

В настоящее время даже большие, а в ряде случаев — гигантские размеры внутригрудных опухолей не являются противопоказанием для операции [12]. При развитии современной торакальной хирургии и использовании мультидисциплинарного подхода с привлечением хирургов смежных специальностей (кардио-, нейрохирурги, сосудистые хирурги и т. п.) возможно радикально удалить местнораспространенную внутригрудную опухоль с реконструкцией смежных органов, крупных сосудов, позвоночника и т. д. [13]. Данная агрессивная хирургическая тактика позволяет обеспечить на практике важный прогностический фактор у больных, получивших лечение по поводу тимомы, — радикальное хирургическое лечение.

ческое лечение. В случае полной резекции опухоли 5-летняя выживаемость составляет 90, 90, 60 и 25 % при I, II, III и IV стадиях соответственно [1, 2, 9, 14]. Лучевая терапия может быть также использована после проведения хирургического лечения. Наиболее сложной задачей является лечение пациентов с нерезектабельными опухолями, при котором требуется высокая квалификация химиотерапевтов для подбора режимов ПХТ, а также минимизация побочных эффектов проводимого лечения. У пациентов с потенциально резектабельными опухолями возможно проведение неoadъювантной ПХТ с последующим решением вопроса о полном удалении опухоли. Для пациентов с метастатическим поражением ПХТ является единственно возможным методом лечения. Предпочтение отдается препаратам платины (цисплатин-содержащие режимы). Эффективность применения препаратов I линии составляет 35 %, II линии — 4–21 %. Дальнейшие схемы лечения устанавливаются индивидуально и зависят, прежде всего, от времени до прогрессирования процесса [15].

В представленном клиническом наблюдении на фоне длительной ПХТ различными комбинациями противоопухолевых средств отмечена умеренная положительная динамика, а в настоящее время — стабилизация процесса.

В последние годы появились данные о возможности использования таргетной и иммунотерапии в лечении пациентов с тимомой. Показано возрастание концентрации в плазме факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) — VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) и VEGFR3 (FLT4), в особенности при раке тимуса, но также при тимоме III и IV стадии. Вместе с тем по данным представленных исследований с участием небольшого числа пациентов показано отсутствие оснований использования этих препаратов в реальной клинической практике.

По результатам международного клинического исследования REMORA (II фаза) показана эффективность и безопасность применения ленватимиба — ингибитора факторов роста эндотелия сосудов и других киназ — у пациентов с метастатической карциномой ВЖ [16]. Рассматривается также возможность использования моноклональных антител, в частности ингибитора поверхностного белка иммунных и опухолевых клеток PD-1 пембролизумаба в комбинации с ленватимибом. В 2021 г. завершено мультицентровое клиническое исследование PECATI (II фаза) по изучению эффективности и безопасности комбинации ленватимиба и пембролизумаба у пациентов с метастатической тимомой ВЗ или карциномой ВЖ. Лечение прекращалось в случае прогрессирования опухолевого процесса или при выраженных побочных эффектах проводимого лечения. Максимальная длительность лечения составила 2 года. Первичная конечная точка оценивалась через 5 мес. лечения [17]. По данным указанных исследований, несмотря на малый размер выборки, в целом изучение данного патогенетически оправданного лечения является несомненно перспективным.

Заключение

Особенностью представленного клинического наблюдения является длительный бессимптомный период заболевания. Единственным патологическим отклонением явилось повышение уровня Д-димера без клинических признаков тромбоза. Очевидным является необходимость проведения диспансерных обследований с обязательной лучевой визуализацией ОГК для ранней диагностики различных новообразований, в частности, средостения. Морфологическое исследование биоптата опухоли средостения является принципиальным с точки зрения определения дальнейшей тактики лечения. Лимфогенные опухоли средостения и дисгерминогенные внегонадные внутригрудные новообразования подлежат химиолучевой терапии. При этом торакальная хирургия ограничивается получением биоптатов, достаточных для ИГХ-исследования. При тимоме методом выбора остается хирургическое удаление. При диссеминированных вариантах показана химиолучевая терапия, которую следует рассматривать как паллиативное лечение. При использовании в настоящее время различных комбинаций противоопухолевых препаратов у больных тимомой отмечается уменьшение размеров опухоли, приостановка ее метастазирования, сохраняется нормальное качество жизни.

Литература

1. Барболина Т.Д., Бычков М.Б., Аллахвердиев А.К. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей вилочковой железы (тимомы и рак тимуса). *Злокачественные опухоли*. 2020; 10 (3s2-1): 603–614. Доступно на: <https://rosoncower.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-35.pdf>
2. Robinson S.P., Akhondi Y. Thymoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559291/>
3. Yildirim F., Mutlu M.Y., Içaçan O.C., Bes C. Dermatomyositis associated with thymoma: a case report and literature review. *Clin. Ter.* 2023; 174 (2): 115–120. DOI: 10.7417/CT.2023.2506.
4. Álvarez-Velasco R., Gutiérrez-Gutiérrez G., Trujillo J.C. et al. Clinical characteristics and outcomes of thymoma-associated myasthenia gravis. *Eur. J. Neurol.* 2021; 28 (6): 2083–2091. DOI: 10.1111/ene.14820.
5. Liao C.H., Lyu S.Y., Chen Y.C. et al. Thymoma-related paraneoplastic syndrome mimicking reactive arthritis. *Medicina*. 2021; 57 (9): 932. DOI: 10.3390/medicina57090932.
6. Hung C.T., Tsai T.F., Chen J.S. et al. Thymoma-associated multiorgan autoimmunity. *BMJ Case Rep.* 2019; 12 (8): e229163. DOI: 10.1136/bcr-2018-229163.
7. Suzuki M., Watari T. Thymoma-associated pure red cell aplasia following femoral neck fracture. *Cureus*. 2022; 14 (2): e21836. DOI: 10.7759/cureus.21836.
8. Padda S.K., Yao X., Antonicelli A. et al. Paraneoplastic syndromes and thymic malignancies: an examination of the International thymic malignancy interest group retrospective database. *J. Thorac. Oncol.* 2018; 13 (3): 436–446. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.11.118.
9. Roden A.C. Mediastinum: Thymoma. PathologyOutlines.com, Inc, 2023. Available at: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/mediastinumthymoma.html>
10. Александров О.А., Рябов А.Б., Пикин О.В. Тимомы (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал*. 2017; 16 (4): 76–83. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-76-83.
11. Brito-Dellán N., Tsoukalas N., Font C. Thrombosis, cancer, and COVID-19. *Sup. Care Cancer*. 2022; 30 (10): 8491–8500. DOI: 10.1007/s00520-022-07098-z.

12. Паршин В.Д., Мирзоян О.С., Титов В.А. и др. Хирургическое лечение гигантской тимомы, осложненной компрессионным синдромом органов груди. *Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова*. 2019; (12): 132–136. DOI: 10.17116/hirurgia2019121132.
13. Чхиквадзе В.Д., Колесников П.Г., Ковбасюк Д.А. Редкое наблюдение торпидного течения рецидивирующей тимомы. *Онкология. Журнал им. П.А.Герцена*. 2019; 8 (1): 45–47. DOI: 10.17116/onkolog201901145.
14. Ak N., Tokar A., Kara M. et al. Outcomes of thymoma after multimodal therapy and determinants of survival: A 16-year experience of tertiary cancer center. *Turk. J. Thorac. Cardiovasc. Surgery*. 2021; 29 (4): 487–495. DOI: 10.5606/tgkdc.dergoso.2021/20529.
15. Wrona E., Debska-Szmich S., Pastuszka M. et al. Remission of thymoma on steroid therapy in a patient with atypical thymoma-associated multiorgan autoimmunity: a case report and literature review. *Front. Immunol.* 2021; 12: 584703. DOI: 10.3389/fimmu.2021.584703.
16. Sato J., Satouchi S., Itoh S. et al. Lenvatinib in patients with advanced or metastatic thymic carcinoma (REMORA): a multicenter, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (6): 843–850. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30162-5.
17. Remon J., Girard N., Novello S. et al. PECATI: a multicentric, open-label, single-arm phase II study to evaluate the efficacy and safety of pembrolizumab and lenvatinib in pretreated B3-thymoma and thymic carcinoma patients. *Clin. Lung Cancer*. 2022; 23 (3): e243–246. DOI: 10.1016/j.clcc.2021.07.008.
18. Liao C.H., Lyu S.Y., Chen Y.C. et al. Thymoma-related paraneoplastic syndrome mimicking reactive arthritis. *Medicina*. 2021; 57 (9): 932. DOI: 10.3390/medicina57090932.
19. Hung C.T., Tsai T.F., Chen J.S. et al. Thymoma-associated multiorgan autoimmunity. *BMJ Case Rep.* 2019; 12 (8): e229163. DOI: 10.1136/bcr-2018-229163.
20. Suzuki M., Watari T. Thymoma-associated pure red cell aplasia following femoral neck fracture. *Cureus*. 2022; 14 (2): e21836. DOI: 10.7759/cureus.21836.
21. Padda S.K., Yao X., Antonicelli A. et al. Paraneoplastic syndromes and thymic malignancies: an examination of the International thymic malignancy interest group retrospective database. *J. Thorac. Oncol.* 2018; 13 (3): 436–446. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.11.118.
22. Roden A.C. Mediastinum: Thymoma. PathologyOutlines.com, Inc, 2023. Available at: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/mediastinumthymoma.html>
23. Aleksandrov O.A., Ryabov A.B., Pikin O.V. Thymoma (review of the literature). *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2017; 16 (4): 76–83. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-76-83 (in Russian).
24. Brito-Dellán N., Tsoukalas N., Font C. Thrombosis, cancer, and COVID-19. *Sup. Care Cancer*. 2022; 30 (10): 8491–8500. DOI: 10.1007/s00520-022-07098-z.
25. Parshin V.D., Mirzoyan O.S., Titov V.A. et al. [Surgical treatment of giant thymoma complicated by intrathoracic compression syndrome]. *Khirurgiya. Zhurnal im.N.I.Pirogova*. 2019; (12): 132–136. DOI: 10.17116/hirurgia2019121132 (in Russian).
26. Chkhikvadze V.D., Kolesnikov P.G., Kovbasyuk D.A. [A rare case of torpid recurrent thymoma]. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A.Gertsena*. 2019; 8 (1): 45–47. DOI: 10.17116/onkolog201901145 (in Russian).
27. Ak N., Tokar A., Kara M. et al. Outcomes of thymoma after multimodal therapy and determinants of survival: A 16-year experience of tertiary cancer center. *Turk. J. Thorac. Cardiovasc. Surgery*. 2021; 29 (4): 487–495. DOI: 10.5606/tgkdc.dergoso.2021/20529.
28. Wrona E., Debska-Szmich S., Pastuszka M. et al. Remission of thymoma on steroid therapy in a patient with atypical thymoma-associated multiorgan autoimmunity: a case report and literature review. *Front. Immunol.* 2021; 12: 584703. DOI: 10.3389/fimmu.2021.584703.
29. Sato J., Satouchi S., Itoh S. et al. Lenvatinib in patients with advanced or metastatic thymic carcinoma (REMORA): a multicenter, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (6): 843–850. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30162-5.
30. Remon J., Girard N., Novello S. et al. PECATI: a multicentric, open-label, single-arm phase II study to evaluate the efficacy and safety of pembrolizumab and lenvatinib in pretreated B3-thymoma and thymic carcinoma patients. *Clin. Lung Cancer*. 2022; 23 (3): e243–246. DOI: 10.1016/j.clcc.2021.07.008.

Поступила: 11.07.23
Принята к печати: 08.09.23

References

1. Barbolina T.D., Bychkov M.B., Allakhverdiyev A.K. et al. [Practical recommendations for drug treatment of thymus tumors (thymomas and thymic cancer). *Zlokhachesivnyye opukholi*. 2020; 10 (3s2-1): 603–614. Available at: <https://rosencoweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-35.pdf> (in Russian).
2. Robinson S.P., Akhondi Y. Thymoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559291/>
3. Yıldırım F., Mutlu M.Y., İçaçaan O.C., Bes C. Dermatomyositis associated with thymoma: a case report and literature review. *Clin. Ter.* 2023; 174 (2): 115–120. DOI: 10.7417/CT.2023.2506.
4. Álvarez-Velasco R., Gutiérrez-Gutiérrez G., Trujillo J.C. et al. Clinical characteristics and outcomes of thymoma-associated myasthenia gravis. *Eur. J. Neurol.* 2021; 28 (6): 2083–2091. DOI: 10.1111/ene.14820.
5. Liao C.H., Lyu S.Y., Chen Y.C. et al. Thymoma-related paraneoplastic syndrome mimicking reactive arthritis. *Medicina*. 2021; 57 (9): 932. DOI: 10.3390/medicina57090932.
6. Hung C.T., Tsai T.F., Chen J.S. et al. Thymoma-associated multiorgan autoimmunity. *BMJ Case Rep.* 2019; 12 (8): e229163. DOI: 10.1136/bcr-2018-229163.
7. Suzuki M., Watari T. Thymoma-associated pure red cell aplasia following femoral neck fracture. *Cureus*. 2022; 14 (2): e21836. DOI: 10.7759/cureus.21836.
8. Padda S.K., Yao X., Antonicelli A. et al. Paraneoplastic syndromes and thymic malignancies: an examination of the International thymic malignancy interest group retrospective database. *J. Thorac. Oncol.* 2018; 13 (3): 436–446. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.11.118.
9. Roden A.C. Mediastinum: Thymoma. PathologyOutlines.com, Inc, 2023. Available at: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/mediastinumthymoma.html>
10. Aleksandrov O.A., Ryabov A.B., Pikin O.V. Thymoma (review of the literature). *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2017; 16 (4): 76–83. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-76-83 (in Russian).
11. Brito-Dellán N., Tsoukalas N., Font C. Thrombosis, cancer, and COVID-19. *Sup. Care Cancer*. 2022; 30 (10): 8491–8500. DOI: 10.1007/s00520-022-07098-z.
12. Parshin V.D., Mirzoyan O.S., Titov V.A. et al. [Surgical treatment of giant thymoma complicated by intrathoracic compression syndrome]. *Khirurgiya. Zhurnal im.N.I.Pirogova*. 2019; (12): 132–136. DOI: 10.17116/hirurgia2019121132 (in Russian).
13. Chkhikvadze V.D., Kolesnikov P.G., Kovbasyuk D.A. [A rare case of torpid recurrent thymoma]. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A.Gertsena*. 2019; 8 (1): 45–47. DOI: 10.17116/onkolog201901145 (in Russian).
14. Ak N., Tokar A., Kara M. et al. Outcomes of thymoma after multimodal therapy and determinants of survival: A 16-year experience of tertiary cancer center. *Turk. J. Thorac. Cardiovasc. Surgery*. 2021; 29 (4): 487–495. DOI: 10.5606/tgkdc.dergoso.2021/20529.
15. Wrona E., Debska-Szmich S., Pastuszka M. et al. Remission of thymoma on steroid therapy in a patient with atypical thymoma-associated multiorgan autoimmunity: a case report and literature review. *Front. Immunol.* 2021; 12: 584703. DOI: 10.3389/fimmu.2021.584703.
16. Sato J., Satouchi S., Itoh S. et al. Lenvatinib in patients with advanced or metastatic thymic carcinoma (REMORA): a multicenter, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (6): 843–850. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30162-5.
17. Remon J., Girard N., Novello S. et al. PECATI: a multicentric, open-label, single-arm phase II study to evaluate the efficacy and safety of pembrolizumab and lenvatinib in pretreated B3-thymoma and thymic carcinoma patients. *Clin. Lung Cancer*. 2022; 23 (3): e243–246. DOI: 10.1016/j.clcc.2021.07.008.

Received: July 11, 2023

Accepted for publication: September 08, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Чичкова Наталья Васильевна — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-77-47; e-mail: nvchichkova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6962-3260>)

Natalia V. Chichkova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Faculty Therapy, Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-77-47; e-mail: nvchichkova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6962-3260>)

Коган Евгения Алтаровна — д. м. н., профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-51-43; e-mail: koganevg@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>)

Evgenia A. Kogan, Doctor of Medicine, Professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-51-43; e-mail: koganevg@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>)

tion of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-51-43; e-mail: koganevg@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>)

Фомин Виктор Викторович — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 622-95-20; e-mail: fomin_v_v1@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>)

Victor V. Fomin, Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Professor, Vice-Rector for Clinical Affairs and Additional Professional Education, Head of the Department of Faculty Therapy No.1, Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 622-95-20; e-mail: fomin_v_v1@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>)

Паршин Владимир Дмитриевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, хирург-онколог хирургического онкологического отделения Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); заведующий кафедрой торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 248-58-08; e-mail: vdparshin@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0104-481X>)

Vladimir D. Parshin, Doctor of Medicine, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Surgeon-oncologist, Surgical Oncology Department, University Clinical Hospital No.1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Head of the Department of Thoracic Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education", Ministry of Health of Russia; tel.: (499) 248-58-08; e-mail: vdparshin@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0104-481X>)

Фоминых Екатерина Викторовна — к. м. н., заведующая отделением лучевой диагностики Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-59-26; e-mail: evfominykh@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3733-4381>)

Ekaterina V. Fominykh, Candidate of Medicine, Head of the Department of Radiology, University Clinical Hospital No.1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-59-26; e-mail: evfominykh@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3733-4381>)

Бычков Юрий Маркович — к. м. н., заведующий дневным стационаром химиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (985) 195-99-60; e-mail: bychkovy@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0020309-639X>)

Yuri M. Bychkov, Candidate of Medicine, Head of the Chemotherapy day Hospital Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Russian Scientific Center of Roentgenoradiology); tel.: (985) 195-99-60; e-mail: bychkovy@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0020309-639X>)

Морозова Наталия Владимировна — к. м. н., заведующая терапевтическим отделением Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-45-23; e-mail: nv-morozova@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9717-8998>)

Natalia V. Morozova, Candidate of Medicine, Head of the Therapeutic Department of University Clinical Hospital No.1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-45-23; e-mail: nv-morozova@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9717-8998>)

Пономарев Андрей Борисович — к. м. н., доцент, врач-патологоанатом Института клинической морфологии и цифровой патологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-51-43; e-mail: ponomarev_a_b@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4242-5723>)

Andrey B. Ponomarev, Candidate of Medicine, Associate Professor, Pathologist, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-51-43; e-mail: ponomarev_a_b@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4242-5723>)

Участие авторов

Чичкова Н.В. — идея статьи, поиск научной литературы, написание статьи

Коган Е.А. — идея статьи, осуществление морфологических и иммуногистохимических исследований

Фомин В.В. — определение и разработка концепции статьи

Паршин В.В. — редактирование текста статьи

Фоминых Е.В. — подбор иллюстративного материала, работа с ним, редактирование статьи

Бычков Ю.М., Морозова Н.В. — редактирование текста статьи

Пономарев А.Б. — подбор иллюстративного материала, редактирование текстат статьи

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку и написание статьи, прочли и одобрили текст публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Chichkova N.V. — idea of the article, scientific literature search, article writing

Kogan E.A. — idea of the article, conduction of morphological and immunohistochemical studies

Fomin V.V. — definition and development of the article concept

Parshin V.V. — editing the article text

Fominykh E.V. — selection and processing of illustrative material, editing the article

Bychkov Yu.M., Morozova N.V. — editing the article text

Ponomarev A.B. — selection of illustrative material, editing the article text

All authors made a significant contribution to the preparation and writing of the article, read and approved the text of the publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

Интерстициальные заболевания легких у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

Е.В. Корж^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М.Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 283003, Россия, Донецкая Народная Республика, Донецк, пр. Ильича, 16

² Республиканская клиническая туберкулезная больница Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики: 283001, Россия, Донецкая Народная Республика, Донецк, пр. Ильича, 104а

Резюме

Вопросы диагностики интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), остаются недостаточно изученными. **Целью** работы явилась демонстрация подходов к диагностике ИЗЛ у ВИЧ-инфицированных больных при различных уровнях CD4-лимфоцитов. Представлен анализ литературных данных, приведены клинические наблюдения ИЗЛ у ВИЧ-инфицированных лиц ($n = 2$), содержание CD4-лимфоцитов у которых составляло 677 (37,5 %) и 1 (0,21 %) кл. / мкл. Пациенты длительное время наблюдались и лечились у специалистов пульмонологического профиля, в т. ч. получали противотуберкулезную химиотерапию. У пациента с уровнем CD4-лимфоцитов 677 кл. / мкл в отсутствие микобактерий туберкулеза в мокроте при прогрессирующем развитии дыхательной недостаточности (ДН), динамике компьютерно-томографического паттерна от обширных зон «матового стекла» до формирования в течение 2 лет ретикулярных изменений и «сотового» легкого установлен диагноз идиопатический легочный фиброз. У пациентки с уровнем CD4-лимфоцитов 1 кл. / мкл, характерными клиническими проявлениями нарастающей ДН на фоне диффузного интерстициального пневмофиброза, при отсутствии бактериовыделения, эффекта от антимикобактериального, антибактериального и противогрибкового лечения на протяжении 7 мес., исключении других причин поражения легких диагностирована неспецифическая интерстициальная пневмония. **Заключение.** Продемонстрировано развитие интерстициального фиброзирующего легочного процесса неинфекционной этиологии у ВИЧ-инфицированных пациентов с различным состоянием Т-хелперного звена иммунитета. При исключении оппортунистических инфекций и влияния других факторов и сопутствующих заболеваний у данных пациентов диагностированы различные формы идиопатической интерстициальной пневмонии. Вместе с тем, согласно сообщениям о прямом повреждающем воздействии вируса на легочную паренхиму, следует также предположить возможность ВИЧ-ассоциированного интерстициального легочного фиброза.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция).

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка отсутствовала.

Этическая экспертиза. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. От пациентов У. и Д. получено письменное добровольное информированное согласие (от 29.11.21 и 03.10.22 соответственно) на публикацию описания клинического наблюдения, результатов обследования и лечения.

© Корж Е.В., 2023

Для цитирования: Корж Е.В. Интерстициальные заболевания легких у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 841–848. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-841-848

Interstitial lung diseases in persons infected with human immunodeficiency virus

Elena V. Korzh^{1, 2}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “M.Gorky Donetsk National Medical University”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: pr. Il'icha 16, Donetsk, 283003, Donetsk People's Republic, Russia

² Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Healthcare Ministry of the Donetsk People's Republic: pr. Il'icha 104a, Donetsk, 283001, Donetsk People's Republic, Russia

Abstract

Diagnosis of interstitial lung diseases (ILD) in individuals infected with the human immunodeficiency virus (HIV) remains poorly understood. **The purpose** of the work was to demonstrate approaches to the diagnosis of ILD in HIV-infected patients with different levels of CD4 lymphocytes. An analysis of literature data and clinical observations of ILD in HIV-infected individuals ($n = 2$) whose CD4 lymphocyte count was 677 (37.5%) and 1 (0.21%) cells/ μ l are presented. The patients were observed and treated for a long time by pulmonology specialists, including anti-tuberculosis chemotherapy. The patient with CD4 lymphocyte count of 677 cells/ μ l in the absence of *Mycobacterium tuberculosis* in the sputum had an established diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with the progressive development of respiratory failure and progression of the computed tomographic pattern from large areas of “ground glass” to the formation of reticular changes and “honeycomb” lung within 2 years. The patient with CD4 count of 1 cell/ μ l was diagnosed with nonspecific interstitial pneumonia based on characteristic clinical manifestations of increasing respiratory failure against the background of diffuse interstitial pneumofibrosis in the absence of bacterial excretion, the effects of antimycobacterial, antibacterial and antifungal treatment for 7 months, and excluding other causes of lung damage. **Conclusion.** The development of interstitial fibrosing pulmonary process of non-infectious etiology in HIV-infected patients with different states of T-helper immunity has been demonstrated. After excluding opportunistic infections, the influence of other factors, and concomitant diseases, these patients were diagnosed with various forms

of idiopathic interstitial pneumonia. However, existing reports of the direct damaging effects of the virus on the pulmonary parenchyma also suggest the possibility of HIV-associated interstitial pulmonary fibrosis.

Key words: interstitial lung diseases, HIV infection.

Funding. There was no financial support for the study.

Conflict of interests. The author did not declare any conflicts of interest.

Ethical expertise. This study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association. Informed voluntary consents were signed by patient U. and patient D. on 29.11.21 and 03.10.22, respectively, for the publication of the clinical case, the results of examination, and treatment.

© Korzh E.V., 2023

For citation: Korzh E.V. Interstitial lung diseases in persons infected with human immunodeficiency virus. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 841–848 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-841-848

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) включают в себя большое количество клинических форм патологии органов дыхания, основу которых составляет поражение преимущественно легочного интерстиция. В настоящее время наиболее распространена классификация, согласно которой, ИЗЛ подразделяются на 4 большие группы:

- ИЗЛ с известными причинами;
- идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП);
- гранулематозы;
- редкие ИЗЛ [1].

Наиболее многочисленную группу представляют ИИП, основу которых составляет неинфекционное воспаление легочного интерстиция с исходом в распространенный пневмофиброз и нарушение архитектоники легочной ткани. ИИП являются заболеваниями неизвестной природы с общими клиническими проявлениями в виде прогрессирующей дыхательной недостаточности (ДН), схожими компьютерно-томографическими (КТ) и гистологическими признаками [2, 3]. Механизмы развития, факторы риска, принципы классификации, диагностики и лечения ИИП остаются неясными и продолжают широко обсуждаться в международных научных кругах [4]. Среди ИИП наиболее часто (40–60 %) встречается идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), диагноз устанавливается при исключении других причин развития пневмофиброза и основывается на характерных данных КТ высокого разрешения (КТВР) с наличием картины обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [3, 5, 6]. По современным представлениям, характерная картина ОИП по данным КТВР согласуется с гистологическими признаками ОИП в 90–100 % случаев и включает в себя базальные и периферические ретикулярные изменения, «сотовое» легкое в виде субплевральных кист диаметром 3–10 мм с четкими толстыми стенками, тракционные бронхоэктазы. Наличие достоверных КТ-признаков признается достаточным для диагностики ИЛФ без биопсии легкого [5, 7]. У большинства пациентов ИЛФ протекает прогрессивно, ремиссия заболевания наблюдается редко. Обострение проявляется нарастанием одышки и ДН, появлением новых зон уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» на фоне уже имеющихся ретикулярных изменений и «сотового легкого» [8]. В последние годы появляются сообщения, что в некоторых случаях ИЛФ может наступить длительная ремиссия со стабилизацией процесса. Общим мнением является необходимость дальнейшего совершенствования

клинических алгоритмов диагностики и ведения пациентов с ИИП, особенно при отсутствии морфологической верификации диагноза и характерных изменений по данным КТВР [4].

Наряду с ИЛФ одной из наиболее часто встречающихся форм ИИП является неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), морфологический паттерн которой может быть как идиопатическим, так и свойственным другим известным заболеваниям [9]. Существуют различные гипотезы развития НСИП, важная роль отводится иммунологическим нарушениям с вовлечением Т-лимфоцитов, хроническому воспалению и персистирующим вирусным инфекциям, способным поддерживать патологические аутоиммунные реакции. КТ-картина НСИП представлена смешанным паттерном выраженных в той или иной степени феноменов «матового стекла», участков консолидации, симметричных ретикулярных изменений в периферических субплевральных отделах. Подчеркивается, что для окончательной верификации диагноза необходима биопсия легких.

Ведущим клиническим симптомом всех ИИП является прогрессирующая ДН, которая выражается в нарушении показателей функции внешнего дыхания, однако диагностически значимыми считаются морфологические и рентгенологические критерии. Несмотря на множество одинаковых моментов, морфологическая картина, обуславливающая особенности клинической картины, ответ на терапию и прогноз выделяемых форм ИИП, принципиально разная [10]. Основными паттернами при диагностике различных форм ИИП с помощью спиральной КТ (СКТ) считаются «матовое стекло», «сотовое легкое», тракционные бронхоbronхиолоэктазы и ретикулярные изменения [3, 6]. Показано, что выделение отдельных форм ИИП основано на различных сочетаниях указанных признаков, наличие и степень выраженности которых могут определяться не столько нозологической формой, сколько стадией заболевания и фазой его течения (острое, подострое, хроническое, обострение) [2]. На основании этого, а также с учетом отсутствия принципиальных различий между входящими в группу формами ИИП ставится под сомнение их нозологическая самостоятельность, а используемые морфологические и КТ-критерии диагностики рассматриваются как индивидуальный ответ легочной ткани на различные повреждающие факторы [2, 11]. Предполагается, что различные варианты ИИП отражают определенные стадии одного заболевания,

которое можно назвать идиопатической фиброзирующей болезнью легких. В качестве дополнительного аргумента приводятся данные, что с течением времени КТ-паттерн одной ИИП способен переходить в паттерн другой ИИП, а в пределах 1 доли легкого выявляются морфологические изменения, присущие 2–3 формам ИИП [2, 6, 11]. У некоторых больных из-за смешанного характера поражения легких возникают трудности в определении варианта ИИП, при этом признается возможность прогрессирования процесса до терминального пневмофиброза [4, 12]. В свете этих представлений ИЛФ может быть конечной стадией далеко зашедшего фиброзирующего процесса, который клинически проявляется тяжелой ДН с неблагоприятным прогнозом. Отдельно от этих форм стоит НСИП, особенностью которой, в отличие от ИЛФ, является униформность морфологической картины в легких [9].

ВИЧ-инфицированные лица представляют собой особый контингент, здоровье которых в значительной мере зависит от состояния Т-хелперного звена иммунитета и степени вирусной нагрузки. В плане патологии легких типичными осложнениями ВИЧ-инфекции считаются туберкулез, бактериальная и пневмоцистная пневмония, лимфомы, первичная легочная гипертензия [13]. Среди ВИЧ-инфицированных также широко распространены бронхит, хронические обструктивные заболевания легких, рак, легочный фиброз.

При наличии ВИЧ-инфекции в качестве наиболее вероятных причин развития ИЗЛ традиционно рассматриваются многочисленные оппортунистические инфекции: вирусы, грибки, туберкулезные и нетуберкулезные микобактерии, что особенно актуально при развитии глубокой иммуносупрессии [13, 14]. Механизмы развития, особенности течения и подходы к диагностике ИЗЛ другой этиологии у ВИЧ-инфицированных лиц остаются малоизученными.

Сообщается, что при ВИЧ-инфекции повышается риск развития неинфекционных интерстициальных процессов в легких, в частности неспецифического интерстициального и лимфоцитарно-интерстициального пневмонита, о чем косвенно свидетельствует уменьшение частоты таких случаев после внедрения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [15, 16]. При выполнении КТВР в легких у ВИЧ-инфицированных больных с умеренно выраженными респираторными жалобами определяются зоны «матового стекла», участки консолидации, «сотовое легкое». По данным исследования [16] отмечено, что возможно прямое повреждающее воздействие вируса на легочную паренхиму с развитием интерстициальной пневмонии, гистологический субстрат которой представлен клеточной инфильтрацией интерстиция. Предполагается, что ВИЧ не только стимулирует макрофаги, тромбоциты и лимфоциты, способствуя выработке провоспалительных и профибротических цитокинов, но и ингибирует апоптоз фибробластов, что в конечном итоге усиливает воспаление и способствует легочному фиброзу.

У 29,4 % ВИЧ-инфицированных лиц без заметных клинических симптомов респираторных нарушений

отмечены признаки диффузного пневмосклероза, наличие которого прямо коррелировало с вирусной нагрузкой и курением [17, 18]. Более частое развитие фиброза легких регистрировалось у ВИЧ-инфицированных лиц, перенесших ранее пневмоцистную пневмонию или другие инфекции, протекавшие с вовлечением легочного интерстиция. Также высказывается мнение, что повреждение паренхимы легкого, воспалительный процесс и эмфизема являются общепризнанными осложнениями ВИЧ-инфекции, обусловленными дисрегуляцией местного легочного иммунитета [19]. Склонность ВИЧ-инфицированных лиц к легочному фиброзу объяснялась повышенным уровнем трансформирующего фактора роста (TGF- β), контролирующего пролиферацию и клеточную дифференцировку [17, 20]. Под его влиянием стимулируются синтез и отложение коллагена фибробластами, что играет важную роль в развитии необратимого фиброза кишечника, вторичных лимфоидных органов и легких. По сравнению с серонегативными лицами, уровни TGF- β у ВИЧ-инфицированных пациентов остаются более высокими, независимо от проведения ВААРТ и подавления вирусной нагрузки [21]. Показана также корреляция вирусной нагрузки с развитием пневмофиброза, что, однако, не зависело от ВААРТ и количества CD4-лимфоцитов [17].

В отношении неинфекционных ИЗЛ описаны случаи развития лимфоцитарной интерстициальной пневмонии (ЛИП), которая рассматривается как ВИЧ-ассоциированная патология [22]. ЛИП развивается преимущественно у ВИЧ-инфицированных детей, однако заболевание встречается и у взрослых, при этом до 85 % заболевших взрослых составляют молодые женщины [15, 22]. В отсутствие альтернативного диагноза по результатам гистологического исследования легочной ткани, полученной с помощью трансбронхиальной биопсии, на основании выявления морфологических маркеров в виде лимфоцитарной инфильтрации идентифицирована определенная ЛИП. Связи заболевания с вирусом Эпштейна–Барр не установлено, а при назначении ВААРТ с последующим ростом количества CD4-лимфоцитов и подавлением вирусной нагрузки отмечено улучшение состояния пациентов и замедление прогрессирования ЛИП.

Представленное наблюдение случая острой интерстициальной пневмонии, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, успешно излеченной с применением системных глюкокортикостероидов (ГКС) и симптоматической терапии, позволило исключить инфекционный характер интерстициального легочного процесса [23].

Целью данной работы явилась демонстрация подходов к диагностике ИЗЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов при различном уровне CD4-лимфоцитов.

При наличии у ВИЧ-инфицированного больного нормального количества CD4-лимфоцитов можно ожидать, что диагностика ИЗЛ основывается на общепринятых критериях с учетом характерных клинико-лучевых признаков и динамики процесса с течением времени. В качестве иллюстрации приводятся собственные клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение № 1

Больной У. 40 лет поступил в противотуберкулезное отделение Республиканской клинической туберкулезной больницы Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики (РКТБ Минздрава ДНР) (Донецк, Россия) с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, невозможность сделать глубокий вдох, чувство стеснения в груди, приступообразный непродуктивный кашель, повышение температуры тела до 37,1–37,6 °C во второй половине дня.

Трудовой стаж – 8 лет (сварщик), в настоящее время – инвалид III группы по туберкулезу. Семь лет назад несколько раз болел пневмонией, перенес опоясывающий лишай, тогда же выявлена ВИЧ-инфекция. Сразу начал ВААРТ (тенофовир, эмтрицитабин, эфавиренз). Два года назад получал лечение в стационаре по поводу пневмоцистной пневмонии. Курит до 1 пачки сигарет в день. Алкоголем не злоупотребляет; 10 лет назад употреблял внутривенно наркотические вещества, прием которых в настоящее время отрицает.

Считает себя больным в течение последних 7 лет, когда впервые появился малый субфебрилитет по вечерам (37,2–37,4 °C) и умеренно выраженная одышка. Субфебрилитет расценивался как вариант нормы, одышка связывалась с избыточной массой тела. Тогда же перенес левостороннюю нижнедолевую пневмонию, при лечении антибактериальными препаратами отмечен незначительный клинический эффект, контрольная рентгенография не выполнялась. В дальнейшем в течение 5 лет сохранялись периодический субфебрилитет и одышка, к врачу не обращался. Состояние постепенно ухудшалось, усилился кашель, из-за одышки пришлось ограничивать физическую активность.

При обращении к участковому терапевту выполнена рентгенография легких, по данным которой определялось диффузное усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента, в связи с этим получил курс лечения по поводу бронхита с частичным клиническим эффектом. В течение следующего года значительно усилилась одышка, температура тела стойко повысилась до 37,8–38,2 °C, рентгенологически определялось дальнейшее нарастание

в легких диффузных интерстициальных изменений с появлением участков инфильтрации. Содержание CD4-лимфоцитов на тот момент составляло 400 кл. / мкл. Несмотря на достаточно высокий уровень CD4, заболевание расценено как пневмоцистная пневмония, назначены бисептол в лечебных дозах, затем – цефтриаксон и кларитромицин. Лечение оказалось неэффективным, больной направлен к пульмонологу. Для уточнения диагноза выполнена СКТ органов грудной клетки (ОГК). По данным КТ в легких определялись выраженные интерстициальные изменения, участки «матового стекла» и ячеистой структуры в нижних отделах (рис. 1).

Пульмонологом впервые был заподозрен неспецифический интерстициальный процесс в легких, назначены высокие дозы ГКС в течение 1 мес. В результате наступило заметное клиническое улучшение с уменьшением респираторных нарушений и нормализацией температуры тела. В течение последующих 6 мес. состояние оставалось относительно удовлетворительным, после чего вновь усилились одышка и кашель, при рентгенографии определялось дальнейшее диффузное усиление интерстициальных изменений с появлением мелкоочаговых теней и мелких воздушных полостей.

Больной направлен к фтизиатру, диагностирован диссеминированный туберкулез легких, назначена противотуберкулезная терапия препаратами I-й линии (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол). Пациент получил полный курс специфической химиотерапии в течение 8 мес., однако рентгенологические изменения в легких оставались стабильными, сохранялись одышка, непродуктивный кашель и субфебрилитет по вечерам. За весь период лечения при исследовании мокроты методами микроскопии, *полимеразной цепной реакции*, посева на питательные среды Миддлбрук и Левенштейна–Йенсена микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*) не обнаружены. По окончании противотуберкулезного лечения в течение полугода отмечено дальнейшее нарастание одышки, появление эпизодов лихорадки до 38,0–38,5 °C. Из-за прогрессирующей одышки бригадой скорой медицинской помощи пациент доставлен в поликлинику по месту жительства, где выполнена рентгенография ОГК, выявлено прогрессирование процесса.

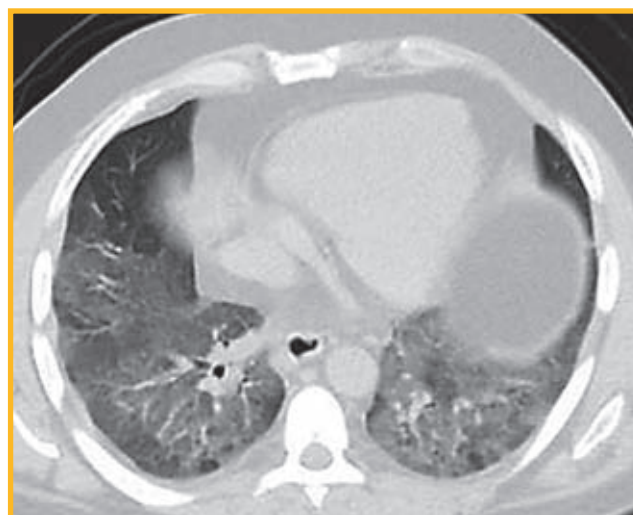
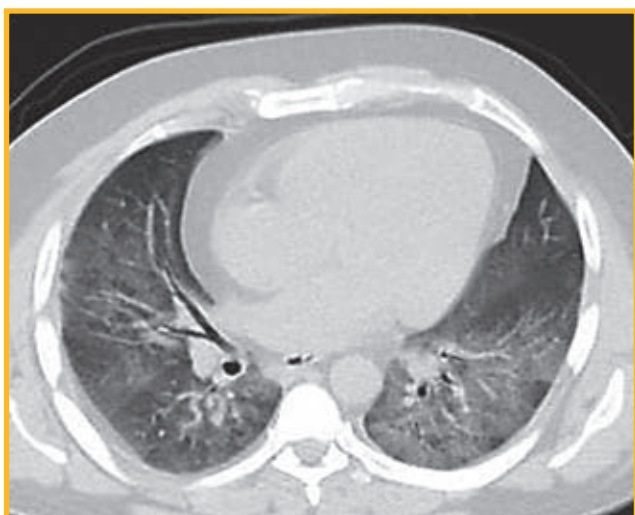


Рис. 1. Спиральная компьютерная томограмма органов грудной клетки больного У. при первом обращении к пульмонологу: диффузные интерстициальные изменения, двусторонние интерстициальные инфильтраты по типу «матового стекла»

Figure 1. Spiral computed tomogram of the chest organs of patient U. at the first visit to a pulmonologist: diffuse interstitial changes, bilateral interstitial ground-glass infiltrates

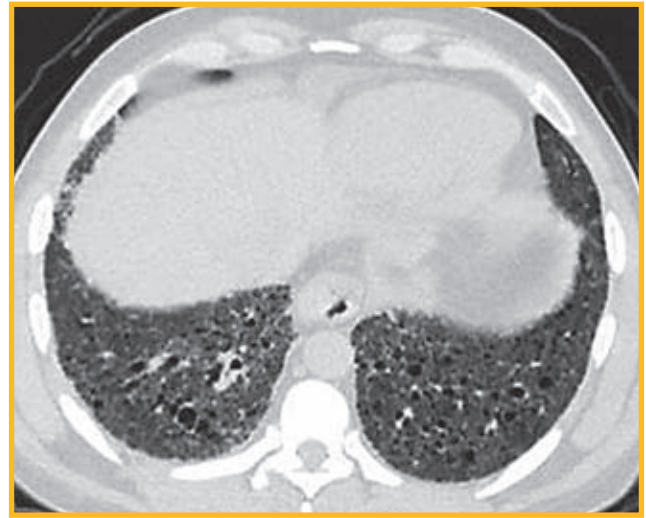


Рис. 2. Спиральная компьютерная томограмма органов грудной клетки больного У. через 2 года после первого обследования: прогрессирование процесса в виде диффузного легочного фиброза с формированием «сотового легкого»

Figure 2. Spiral computed tomogram of the chest organs of patient U. 2 years after the first examination: progression of the diffuse pulmonary fibrosis with the formation of a “honeycomb lung”

Консультирован фтизиатром РКТБ Минздрава ДНР, госпитализирован в стационарное отделение для обследования и лечения. При этом ВААРТ не прерывалась, содержание CD4 на момент госпитализации составляло 677 кл. / мкл (37,5 %), вирусная нагрузка — < 40 РНК-копий / мл.

При поступлении в РКТБ Минздрава ДНР — состояние тяжелое, одышка при разговоре. Пациент гиперстенического телосложения, повышенного питания. Кожа и видимые слизистые чистые, бледные. Диффузный теплый цианоз, цианоз носогубного треугольника, акроцианоз. Пальцы в виде «барабанных палочек», ногти в виде «часовых стекол». Периферические лимфатические узлы не увеличены, частота дыхания — 38 в минуту. Сатурация кислородом — 83–85 %. В легких — дыхание жесткое, с обеих сторон ниже угла лопатки и по боковой поверхности выслушиваются грубые хрипы по типу «треска целлофана». Границы сердца расширены в поперечнике, тоны приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений — 110 в минуту, артериальное давление — 130 / 80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает на 2–3 см из-под реберной дуги, плотная, селезенка не увеличена. Стопы пастозны.

В отделении из-за нехарактерной клинικο-лучевой картины и динамики процесса диагноз туберкулез был подвергнут сомнению, заподозрен диффузный интерстициальный процесс. Для уточнения диагноза выполнена СКТ ОГК, по данным которой выявлены диффузный интерстициальный пневмофиброз и «сотовое легкое» в динамике нарастания изменений по сравнению с предыдущей СКТ, а также расширение отделов сердца (рис. 2).

С учетом нехарактерной клинικο-рентгенологической картины и отсутствия бактериовыделения при исследовании мокроты всеми методами активный туберкулез легких был исключен. С учетом доминирующего синдрома прогрессирующей ДН, СКТ-паттерна с наличием ретикулярных изменений и формированием «сотового легкого» в базальных отделах, динамики процесса за период наблюдения, нормального иммунного статуса, исключающего развитие атипичной пневмонии инфекционного генеза, а также отсутствия других причин поражения легких установлен диагноз ИЛФ. Для дальнейшего обследования и лечения больной переведен в отделение пульмонологии.

При тяжелом угнетении иммунитета у ВИЧ-инфицированных больных и снижении уровня CD4 < 200 кл. / мкл из-за высокой вероятности развития патологии легких, вызванной возбудителями многочисленных оппортунистических инфекций, верификация ИЗЛ значительно усложняется. При проведении дифференциальной диагностики следует учитывать, что течение атипичных пневмоний, вызванных инфекционным агентом, у ВИЧ-инфицированных лиц на стадии глубокой иммуносупрессии носит злокачественный характер и без специфического лечения заканчивается фатально в течение короткого периода. В таких случаях диагноз верифицируется при аутопсии.

В следующем клиническом наблюдении в динамике диагностировать НСИП у пациентки с крайне тяжелым угнетением иммунитета позволили характерная клинικο-лучевая картина, максимально возможное исключение инфекционной этиологии и других причин легочного поражения.

Клиническое наблюдение № 2

Больная Д. 41 года, служащая, поступила с противотуберкулезное отделение РКТБ Минздрава ДНР с подозрением на диссеминированный туберкулез легких. При поступлении жаловалась на затрудненный вдох и одышку при незначительной физической нагрузке, кашель с отхождением небольшого количества слизистой мокроты, боль под лопатками при кашле, лихорадку до 39,0 °C в течение дня.

Трудовой стаж — 18 лет (провизор). Туберкулезом ранее не болела, 4 года назад перенесла негоспитальную левостороннюю верхнедолевую пневмонию, излечена. Со слов пациентки (данные не предоставлены), последнее флюорографическое обследование выполнялось 1 год назад, изменений в легких не выявлено. Вредные привычки отрицает.

Считает себя больной в течение последних 8 мес., когда после вакцинации от COVID-19 в тот же день появились слабость, недомогание и субфебрильная температура тела. Спустя 2–3 дня общее состояние нормализовалось, однако

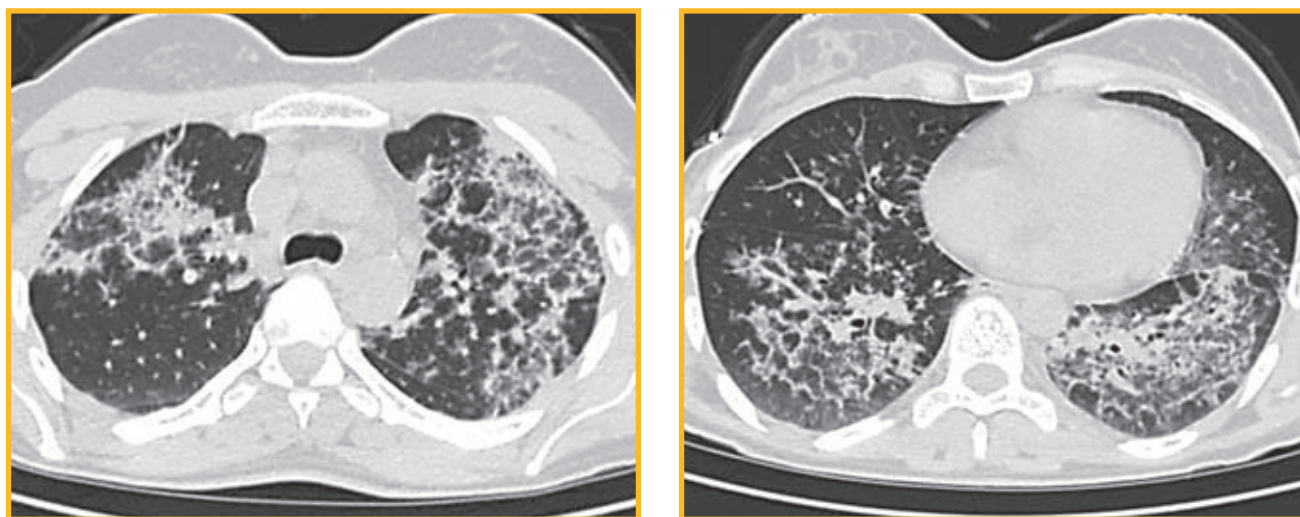


Рис. 3. Спиральная компьютерная томограмма органов грудной клетки больной Д.: диффузные интерстициальные изменения, участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»

Figure 3. Spiral computed tomogram of the chest organs of patient D.: diffuse interstitial changes, areas of “ground glass” compaction of the lung tissue

сохранялась субфебрильная температура тела ($37,0\text{--}37,4\text{ }^{\circ}\text{C}$) по вечерам, затем через 2 нед. присоединились сухой кашель, потеря обоняния и вкуса. Самостоятельно принимала арбидол, отхаркивающие сиропы, парацетамол, продолжала работать. Спустя 2 мес. на фоне сохраняющейся субфебрильной температуры тела появились эпизоды подъема температуры до $38,0\text{--}38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$. На пике лихорадки пациентка ощущала одышку, проходящую при снижении температуры после приема нимесулида. За медицинской помощью не обращалась, ежедневно принимала жаропонижающие препараты, трудоспособность сохранялась. За 3 мес. до госпитализации значительно усилилась одышка, которая теперь стала беспокоить при умеренной физической нагрузке, заставляя больную ограничивать двигательную активность. Тогда же при профилактической флюорографии выявлены изменения в легких. Выполнена рентгенография, по данным которой обнаружены очаги диссеминации, участки уплотнения легочной ткани в нижних отделах, умеренно выраженная внутригрудная лимфаденопатия. Консультирована пульмонологом, назначен курс лечения предполагаемой пневмонии (цефепим, дексаметазон). На этом фоне в течение первых суток нормализовалась температура тела, улучшилось общее состояние, однако после завершения лечения сохранялись сухой кашель и одышка. По результатам контрольной рентгенографии изменения в легких оставались стабильными, в связи с этим был назначен повторный курс антибактериальной терапии моксифлоксацином, который также был неэффективным. Больше пациентка за медицинской помощью не обращалась, продолжала работать, самостоятельно 2 раза в сутки принимала нимесулид, через небулайзер ингалировала дексаметазон. На фоне ингаляций отмечала кратковременное облегчение дыхания, что позволило летом в течение 1 мес. отдохнуть на море. Однако после возвращения с отдыха почувствовала резкое ухудшение в виде появления стабильной фебрильной лихорадки (до $39,0\text{--}40,0\text{ }^{\circ}\text{C}$) и значительного усиления одышки. Больная обратилась к пульмонологу. Для уточнения диагноза выполнена СКТ ОГК, по данным которой выявлен диффузный интерстициальный процесс (рис. 3).

По поводу изменений в легких консультирована фтизиатром, госпитализирована в легочно-хирургическое отделение РКТБ Минздрава ДНР для открытой биопсии легкого,

однако из-за тяжелой ДН исследование не выполнено. При госпитализации впервые выявлена ВИЧ-инфекция, содержание CD4 составляло 1 кл. / мкл ($0,21\%$). Заподозрены диссеминированный туберкулез легких и пневмоцистная пневмония, не исключался инвазивный кандидоз. Назначены противотуберкулезные препараты 1-й линии — бисептол и флуконазол в лечебных дозах. На фоне лечения состояние не улучшалось, незначительное уменьшение одышки наблюдалось лишь на фоне высоких доз дексаметазона ($20\text{--}24\text{ мг}$ в сутки) и носило кратковременный эффект. Для дальнейшего лечения больная переведена в туберкулезно-легочное отделение для взрослых, где с учетом несвойственной туберкулезу и пневмоцистозу клинико-лучевой картины, динамики процесса, отсутствия микобактерий туберкулеза при исследовании мокроты методами микроскопии и полимеразной цепной реакции предварительные диагнозы были поставлены под сомнение. Связь заболевания с провоцирующим фактором (вакцинация), прогрессирующее развитие ДН в течение 7 мес., характерный для диффузного интерстициального фиброза СКТ-паттерн, отсутствие эффекта от всех видов проводимого лечения и положительная реакция на ГКС позволили предположить НСИП. При консультации ревматолога диагноз подтвердился, больная направлена на стационарное лечение.

Обсуждение

Таким образом, у пациента с уровнем CD4-лимфоцитов 677 кл. / мкл (клиническое наблюдение № 1) в течение 7 лет на фоне неинфекционного диффузного интерстициального процесса с исходом в пневмофиброз и формированием «сотового легкого» преимущественно в базальных отделах постепенно прогрессировали явления ДН. Данные изменения наиболее полно укладывались в картину ИЛФ, при этом в связи с отсутствием иммуносупрессии дифференциальная диагностика с инфекционными атипичными пневмониями не требовалась. Динамика КТ-паттерна от обширных зон уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» до формирования через 2 года выраженных ретикулярных изменений и «сотового

легкого» согласуется с предложением рассматривать выделяемые формы ИИП как возможные стадии одного идиопатического ИЗЛ [2, 11]. При глубоком угнетении иммунитета (CD4 — 1 кл. / мкл) (клиническое наблюдение № 2) отмечены существенные трудности в диагностике, однако при длительности заболевания > 7 мес., прогрессирующей ДН, отсутствии эффекта от антибактериального, антимикобактериального лечения, исключении других причин поражения легких сделан вывод об идиопатическом характере заболевания. С учетом существующих сообщений о возможности прямого воздействия ВИЧ-инфекции на ткань легких не исключалась возможность развития ВИЧ-ассоциированного пневмофиброза. У обоих пациентов диагностика ИЗЛ основывалась на критериях, актуальных для ВИЧ-негативных лиц и не подтверждалась результатами гистологического исследования, при низком уровне CD4 проводилась дифференциальная диагностика с легочными заболеваниями, вызываемыми наиболее часто встречающимися оппортунистическими инфекциями.

Заключение

На примере представленных клинических наблюдений продемонстрировано развитие интерстициального фиброзирующего легочного процесса неинфекционной этиологии у ВИЧ-инфицированных пациентов с различным состоянием Т-хелперного звена иммунитета. При исключении оппортунистических инфекций и влияния других факторов и сопутствующих заболеваний у данных пациентов диагностированы различные формы ИИП. Вместе с тем, по данным литературных источников о прямом повреждающем воздействии ВИЧ-инфекции на легочную паренхиму есть основание также предположить возможность ВИЧ-ассоциированного интерстициального легочного фиброза.

Литература

- Белевский А.С., Чикина С.Ю. Фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (обзор литературы). *Практическая пульмонология*. 2020; (1): 60–66. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_60.pdf
- Илькович М.М., Новикова Л.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии: объединительная концепция. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (3): 333–336. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200660.
- Карнаушкина М.А., Аверьянов А.В., Лесняк В.Н. Синдром «матового стекла» при оценке КТ-изображений органов грудной клетки в практике клинициста: патогенез, значение, дифференциальный диагноз. *Архивъ внутренней медицины*. 2018; 8 (3): 165–175. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-165-175.
- Новая классификация идиопатических интерстициальных пневмоний: совместный документ Американского торакального и Европейского респираторного обществ. *Пульмонология*. 2013; (5): 9–24. Доступно на: https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/274?locale=ru_RU
- Бровко М.Ю., Акулкина Л.А., Шоломова В.И., Лебедева М.В. Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ): современный подход к классификации и диагностике (обзор литературы). *Клиническая фармакология и терапия*. 2018; 27 (2): 1–7. Доступно на: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-2/idiopatcheskij-legochnyj-fibroz-ilf-sovremennyy-podhod-k-klassifikatsii-i-dagnostike/>

- Сперанская А.А., Новикова Л.Н. Компьютерно-томографические паттерны идиопатического легочного фиброза. *Практическая пульмонология*. 2018; (1): 73–80. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2018_73.pdf
- Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
- Akira M., Kozuka T., Yamamoto S., Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 178 (4): 372–378. DOI: 10.1164/rccm.200709-1365OC.
- Авдеев С.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии. В кн.: Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. Т. 3: 13–30.
- Вершинина М. В. Идиопатические интерстициальные пневмонии. *Лечащий врач*. 2013; (1): 70–74. Доступно на: <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435609>
- Илькович М. М., Новикова Л. Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии: объединительная концепция. *Доктор.Ру*. 2018; 148 (4): 14–17. Доступно на: <https://journaldoctor.ru/catalog/terapiya/idiopatcheskie-interstitsialnye/?ysclid=lm63k5e5n926412386>
- Raghu G., Rochwerg B., Zhang Y. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: executive summary an update of the 2011 clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2015; 192 (2): e3–19. DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
- Мишин В.Ю., Протасов А.Д., Жестков А.В. Заболевания легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В кн.: Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. Т. 3: 251–263.
- Викторова И.Б., Зимина В.Н., Дегтярева С.Ю., Кравченко А.В. Заболевания легких при ВИЧ-инфекции (обзор литературы). *Журнал инфектологии*. 2020; 12 (4): 5–18. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-5-18.
- Doffman S.R., Miller R.F. Interstitial lung disease in HIV. *Clin. Chest Med*. 2013; 34 (2): 293–306. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.01.012.
- Huang W.J., Tang, X.X. Virus infection induced pulmonary fibrosis. *J. Transl. Med*. 2021; 19 (1): 496. DOI: 10.1186/s12967-021-03159-9.
- Leader J.K., Crothers K., Huang L. et al. Risk factors associated with quantitative evidence of lung emphysema and fibrosis in an HIV-infected cohort. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2016; 71 (4): 420–427. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000894.
- Twigg H.L.^{3rd}, Spain B.A., Soliman D.M. et al. Impaired IgG production in the lungs of HIV-infected individuals. *Cell. Immunol*. 1996; 170 (1): 127–133. DOI: 10.1006/cimm.1996.0142.
- Alexandrova Y., Costiniuk C.T., Jenabian M.A. Pulmonary immune dysregulation and viral persistence during HIV infection. *Front. Immunol*. 2021; (12): 808722. DOI: 10.3389/fimmu.2021.808722.
- Osuji F.N., Onyenekwe C.C., Ahaneku J.E., Ukibe N.R. The effects of highly active antiretroviral therapy on the serum levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in HIV infected subjects. *J. BioMed. Sci*. 2018; 25 (1): 88. DOI: 10.1186/s12929-018-0490-9.
- Theron A.J., Anderson R., Rossouw T.M., Steel H.C. The role of transforming growth factor beta-1 in the progression of HIV/AIDS and development of non-AIDS-defining fibrotic disorders. *Front. Immunol*. 2017; 8: 1461. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01461.
- Van Zyl-Smit R.N., Naidoo J., Wainwright H. et al. HIV associated lymphocytic interstitial pneumonia: a clinical, histological and radiographic study from an HIV endemic resource-poor setting. *BMC Pulm. Med*. 2015; 15: 38. DOI: 10.1186/s12890-015-0030-2.
- Мирихулава Н.Г. Случай острой интерстициальной пневмонии, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией. *Практическая пульмонология*. 2014; (3): 51–53. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_3_2014_51.pdf

Поступила: 12.01.23

Принята к печати: 14.04.23

References

- Belevskiy A.S., Chikina S.Yu. [Fibrotic interstitial lung disease (literature review)]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2020; (1): 60–66.

- Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_60.pdf (in Russian).
- Il'kovich M.M., Novikova L.N. [Idiopathic interstitial pneumonia: a unifying concept]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021; 93 (3): 333–336. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200660 (in Russian).
 - Karnaushkina M.A., Aver'yanov A.V., Lesnyak V.N. [Ground glass opacities on CT of the chest in the practice of the clinician: pathogenesis, significance, differential diagnose]. *Arkhir vnutrenney meditsiny*. 2018; 8 (3): 165–175. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-165-175 (in Russian).
 - [Novel classification of idiopathic interstitial pneumonias: statement of American Thoracic Society]. *Pul'monologiya*. 2013; (5): 9–24. Available at: https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/274?locale=ru_RU (in Russian).
 - Brovko M.Yu., Akulkina L.A., Sholomova V.I., Lebedeva M.V. [Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): a modern approach to classification and diagnosis (literature review)]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018; 27 (2): 1–7. Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-2/idiopaticheskij-legochnyj-fibroz-ilf-sovremennyj-podhod-k-klassifikatsii-i-diagnostike/> (in Russian).
 - Speranskaya A.A., Novikova L.N. [Computed tomographic patterns of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018; (1): 73–80. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2018_73.pdf (in Russian).
 - Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
 - Akira M., Kozuka T., Yamamoto S., Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 178 (4): 372–378. DOI: 10.1164/rccm.200709-1365OC.
 - Avdeev S.N. [Idiopathic interstitial pneumonia]. In: Chuchalin A.G., ed. [Respiratory medicine: a guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. Vol. 3: 13–30 (in Russian).
 - Vershinina M.V. [Idiopathic interstitial pneumonia]. *Lechashchiy vrach*. 2013; (1): 70–74. Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435609> (in Russian).
 - Il'kovich M.M., Novikova L.N. [Idiopathic interstitial pneumonia: a unifying concept]. *Doktor.Ru*. 2018; 148 (4): 14–17. Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/terapiya/idiopaticheskie-interstitsialnye/?ysclid=lnn63k5e5n926412386> (in Russian).
 - Raghu G., Rochwerf B., Zhang Y. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: executive summary an update of the 2011 clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2015; 192 (2): e3–19. DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
 - Mishin V.Yu., Protasov A.D., Zhestkov A.V. [Lung disease in patients with HIV infection]. In: Chuchalin A.G., ed. [Respiratory medicine: a guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. Vol. 3: 251–263 (in Russian).
 - Viktorova I.B., Zimina V.N., Degtyareva S.Yu., Kravtchenko A.V. [Respiratory diseases in HIV-infected patients (review)]. *Zhurnal infektologii*. 2020; 12 (4): 5–18. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-5-18 (in Russian).
 - Doffman S.R., Miller R.F. Interstitial lung disease in HIV. *Clin. Chest Med*. 2013; 34 (2): 293–306. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.01.012.
 - Huang W.J., Tang, X.X. Virus infection induced pulmonary fibrosis. *J. Transl. Med*. 2021; 19 (1): 496. DOI: 10.1186/s12967-021-03159-9.
 - Leader J.K., Crothers K., Huang L. et al. Risk factors associated with quantitative evidence of lung emphysema and fibrosis in an HIV-infected cohort. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2016; 71 (4): 420–427. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000894.
 - Twigg H.L.^{3rd}, Spain B.A., Soliman D.M. et al. Impaired IgG production in the lungs of HIV-infected individuals. *Cell. Immunol*. 1996; 170 (1): 127–133. DOI: 10.1006/cimm.1996.0142.
 - Alexandrova Y., Costiniuk C.T., Jenabian M.A. Pulmonary immune dysregulation and viral persistence during HIV infection. *Front. Immunol*. 2021; (12): 808722. DOI: 10.3389/fimmu.2021.808722.
 - Osugi F.N., Onyenekwe C.C., Ahaneku J.E., Ukibe N.R. The effects of highly active antiretroviral therapy on the serum levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in HIV infected subjects. *J. BioMed. Sci*. 2018; 25 (1): 88. DOI: 10.1186/s12929-018-0490-9.
 - Theron A.J., Anderson R., Rossouw T.M., Steel H.C. The role of transforming growth factor beta-1 in the progression of HIV/AIDS and development of non-AIDS-defining fibrotic disorders. *Front. Immunol*. 2017; 8: 1461. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01461.
 - Van Zyl-Smit R.N., Naidoo J., Wainwright H. et al. HIV associated lymphocytic interstitial pneumonia: a clinical, histological and radiographic study from an HIV endemic resource-poor setting. *BMC Pulm. Med*. 2015; 15: 38. DOI: 10.1186/s12890-015-0030-2.
 - Mirtskhulava N.G. [Case of acute interstitial pneumonia associated with HIV infection]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014; (3): 51–53. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_3_2014_51.pdf (in Russian).

Received: January 12, 2023

Accepted for publication: April 14, 2023

Информация об авторе / Author Information

Корж Елена Владимировна — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М.Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-фтизиатр туберкулезно-легочного отделения для взрослых № 1 Республиканской клинической туберкулезной больницы Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики; тел.: (949) 415-54-22; e-mail: Korzh191061@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-9666>)

Elena V. Korzh, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "M.Gorky Donetsk National Medical University", Healthcare Ministry of the Russian Federation; Phthisiologist, Tuberculosis-Pulmonary Department for adults No.1, Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Healthcare Ministry of the Donetsk People's Republic; tel.: (949) 415-54-22; e-mail: Korzh191061@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-9666>)

Туберозный склероз с поражением легких

Н.В.Овсянников¹, О.А.Билевич¹ ✉, И.А.Ратынская², Н.А.Черкащенко², И.В.Сажина²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, 12

² Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Западно-Сибирский медицинский центр Федерального медико-биологического агентства»: 644033, Россия, Омск, ул. Красный путь, 127

Резюме

Туберозный склероз (ТС) — это редкое генетически детерминированное заболевание из группы факоматозов, для которого характерны не только широкий спектр поражения органов и систем, разнообразие клинических проявлений и прогрессирующее инвалидизирующее течение, но и сокращение продолжительности жизни пациентов. При ТС могут возникать доброкачественные опухоли (гамартомы) в разных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и костную системы. При постепенном прогрессировании и увеличении в размерах гамартомы нарушают функции этих органов, иногда приводя к фатальным последствиям. **Целью** работы явилась демонстрация клинического наблюдения за пациентом с ТС, основным проявлением которого явилось поражение легких. **Заключение.** По данным клинического наблюдения продемонстрированы сложность диагностики ТС и особенности варианта его относительно доброкачественного течения.

Ключевые слова: туберозный склероз, лимфангиолейомиоматоз, мультифокальная микронодулярная гиперплазия пневмоцитов.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка публикации отсутствовала.

Этическая экспертиза. У пациента Н. получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию данных в научном журнале.

© Овсянников Н.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Овсянников Н.В., Билевич О.А., Ратынская И.А., Черкащенко Н.А., Сажина И.В. Туберозный склероз с поражением легких. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 849–855. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-849-855

Tuberous sclerosis with lung involvement

N.V.Ovsyannikov¹, O.A.Bilevich¹ ✉, I.A.Ratynskaya², N.A.Cherkashchenko², I.V.Sajina²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Omsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia: ul. Lenina 12, Omsk, 644099, Russia

² Federal Budgetary State Healthcare Institution “West Siberian Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia”: ul. Krasnyy put’ 127, Omsk, 644033, Russia

Abstract

Tuberous sclerosis (TS) is a rare genetically determined disease from the group of phakomatoses that is characterized by a wide range of damage to organs and systems, a variety of clinical manifestations and a progressive course, leading to disability and reduction in life expectancy. Benign tumors (hamartomas) can occur with TS in various organs, including the brain, eyes, skin, heart, kidneys, liver, lungs, gastrointestinal tract, endocrine, and skeletal systems. Gradually progressing and increasing in size, they disrupt the functions of these organs, sometimes leading to fatal consequences. **Aim.** Demonstration of clinical case of TS with lung damage as the main manifestation. **Conclusion.** The presented clinical case demonstrates the difficulty of diagnosing TS and the features of its relatively benign course.

Key words: tuberous sclerosis, lymphangiomyomatosis, multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia.

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

Funding. The publication had no financial support.

Ethical expertise. Informed voluntary consent to publish the data in a scientific journal was obtained from the patient N.

© Ovsyannikov N.V. et al., 2023

For citation: Ovsyannikov N.V., Bilevich O.A., Ratynskaya I.A., Cherkashchenko N.A., Sajina I.V. Tuberous sclerosis with lung involvement. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 849–855 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-849-855

Туберозный склероз (ТС) впервые подробно описан Бурневилем (1880). ТС представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, развитие которого связано с мутациями в одном из двух генов — *TSC1* или *TSC2*; заболевание может поражать как взрослых, так и детей. В настоящее время в мире от ТС страдают около 2 млн человек. Клинические признаки ТС разнообразны и могут сильно различаться у пациен-

тов даже в пределах одной семьи [1]. ТС свойственны мультисистемные проявления, в которые могут вовлекаться головной мозг, сердце, почки, кожа и легкие. Первичными проявлениями в легких являются лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) и мультифокальная микронодулярная гиперплазия пневмоцитов (ММГП). ЛАМ поражает почти исключительно женщин и вызывает кистозную деструкцию легких, пневмоторакс

и хилезный плевральный выпот. ЛАМ приводит к дыхательной недостаточности, при которой требуется длительная кислородотерапия. Для ЛАМ характерно более быстрое прогрессирование в пременопаузальном возрасте. Напротив, ММГП поражает мужчин и женщин в равной степени, вызывая небольшие узелковые легочные отложения пневмоцитов II типа, которые редко прогрессируют до симптоматического заболевания [2].

Целью работы явилась демонстрация клинического наблюдения за пациентом с ТС, основным проявлением которого явилось поражение легких, показывающего сложность диагностики и особенности течения заболевания.

Клиническое наблюдение

Пациент Н. 40 лет, мужчина, поступил в терапевтическое отделение 20.10.22 с жалобами на кашель с отхождением мокроты преимущественно слизистого характера до 50 мл в сутки, одышку смешанного характера при минимальной физической нагрузке, снижение массы тела за последний год до 5 кг.

Анамнез заболевания: в 2006 г. при плановом обследовании выявлены изменения на рентгенограмме органов грудной клетки. Проведены обследование с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК), консультация фтизиатра, пульмонолога. Для уточнения этиологии интерстициальных изменений легких была выполнена торакоскопия с биопсией легкого. Гистоморфологически диагностирован ЛАМ легких. По поводу указанного диагноза наблюдался у пульмонолога, нерегулярно получал лечение ипратропия бромидом 20 мкг по 2 дозы 3–4 раза в сутки.

Вопрос о назначении терапии сиролимузом не рассматривался.

С 2020 г. отметил усиление одышки, которая стала возникать при минимальной физической нагрузке, кашель с мокротой слизистого характера, снижение массы тела. По данным МСКТ ОГК от 10.09.20 выявлены признаки диффузного мелкоочагового поражения легких с интерстициальным компонентом, множественные субплевральные кисты, выраженный пневмофиброз в верхних долях легких.

Консультирован пульмонологом, при осмотре сатурация кислородом артериальной крови (SaO_2) – 75 %. Рекомендованы длительная кислородотерапия на дому (поток ≤ 5 л / мин до 16 ч в сутки), тиотропия бромид + олодатерол 2,5 / 2,5 мкг 2 ингаляции 1 раз в сутки.

В связи с отсутствием эффекта от лечения консультирован научным консультантом-пульмонологом. На основании клинических данных, результатов МСКТ ОГК в динамике, выявленного ЛАМ по данным гистологического исследования биоптата легкого в 2006 г. впервые был диагностирован ТС с формированием «сотового легкого» и двухсторонних бронхоэктазов.

В период с 11.05.21 по 14.05.21 обследован в противотуберкулезном диспансере по месту жительства: проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами и Диаскинтест – отрицательные, анализ мокроты методом полимеразной цепной реакции к ДНК микобактерий туберкулеза – отрицательный. Заключение: данных за туберкулез легких нет. Рекомендовано наблюдение пульмонологом.

В период с 09.06.21 по 17.06.21 пациент был обследован и получал лечение в стационаре с целью проведения

медико-социальной экспертизы и направления документов в федеральное учреждение для рассмотрения вопроса о трансплантации легкого.

18.07.21 отмечено резкое усиление одышки, пациент госпитализирован по неотложной помощи. Диагностирован правосторонний спонтанный пневмоторакс, выполнено дренирование правой плевральной полости, пневмоторакс устранен.

С 15.11.21 по 06.12.21 госпитализирован в терапевтическое отделение Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. На основании проведенного обследования установлен диагноз Q85.1. Туберозный склероз с формированием «сотового легкого». J47. Двусторонние бронхоэктазы. I27.8. Хроническое легочное сердце. J96.1. Хроническая дыхательная недостаточность 2–3-й степени. По результатам комплексного обследования выявлены показания к трансплантации легких. Пациент включен в лист ожидания. На фоне проводимого лечения бронхолитическими препаратами и длительной кислородотерапии на дому с начала октября 2022 г. отмечено увеличение количества мокроты, усиление одышки, что послужило основанием для госпитализации и проведения лечения в период с 20.10.22 по 14.11.22. Выписан с улучшением.

Анамнез жизни. Социально-бытовые условия жизни удовлетворительные. Привычные интоксикации отрицает. Из перенесенных заболеваний отмечает острые респираторные вирусные инфекции, COVID-19, перенесенный в июле 2021 г. Вирус иммунодефицита человека, гепатит, заболевания, передаваемые половым путем, туберкулез отрицает. Операции: торакоскопия с биопсией правого легкого (2006); дренирование правой плевральной полости (18.07.21). У кровных родственников пациента хронических заболеваний не зарегистрировано. Аллергологический анамнез не отягощен.

Объективный статус. Рост – 173 см, масса тела – 50 кг, индекс массы тела – 16,71. Состояние относительно удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Кожные покровы телесного цвета, теплый акроцианоз. Подкожная жировая клетчатка развита слабо, распределена равномерно. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Пальпируется перешеек щитовидной железы 5 мм, мягкоэластической консистенции, безболезненный. Грудная клетка эмфизематозная, симметричная, обе половины участвуют в акте дыхания. При перкуссии над легкими звук легочный с коробочным оттенком, одинаковый над симметричными участками грудной клетки, гамма звучности сохранена. Частота дыхательных движений – 20 в минуту. Дыхание жесткое, выслушиваются рассеянные сухие гудящие хрипы. SaO_2 – 98 % на потоке O_2 5 л / мин. Пульс – 102 в минуту, симметричный, ритмичный, удовлетворительных свойств. Границы сердца: правая – на 1,5 см снаружи от правого края грудины, верхняя – III ребро, левая – на 1 см кнутри от левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Акцент II тона над легочной артерией. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Стул и мочеиспускание не нарушены. Отеков нет.

Данные дополнительных методов обследования:

- общий анализ крови и общий анализ мочи (20.10.22), биохимический анализ крови (20.10.22) – показатели в пределах референтных интервалов;

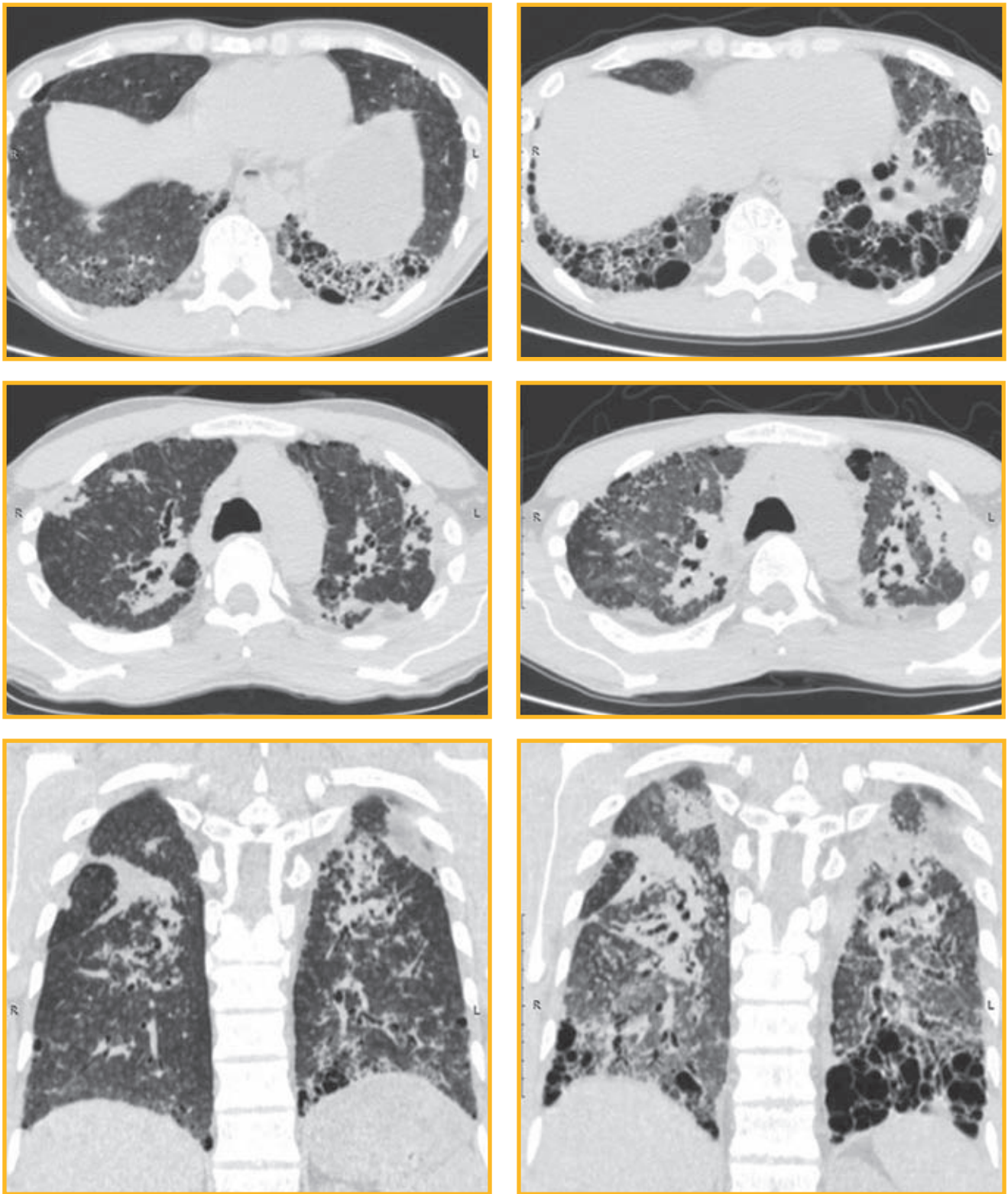


Рисунок. Мультиспиральная компьютерная томограмма пациента Н. (аксиальные и коронарные сканы) от 10.09.20 (слева) и 21.10.22 (справа). В заднебазальных отделах обоих легких отмечаются участки кистозной трансформации легочной паренхимы по типу «сотового легкого», множественные тонкостенные кисты различного калибра. Множественные плевропульмональные спайки. В субплевральных отделах обоих легких, а также перибронхиально отмечаются участки уплотнения по типу консолидации, более вероятно, за счет пневмофиброза. В верхних и средних отделах легких визуализируются участки субплеврального и перибронхиального пневмофиброза, в нижних отделах легких — участки кистозной трансформации. Деформация просветов бронхов. Пневматизация легочной паренхимы диффузно снижена. В динамике отмечается прогрессирование изменений в легких

Figure. Multislice computed tomography (axial and coronal scans) of patient N., dated September 10, 2020 (left) and October 21, 2022 (right). In the posterobasal sections of both lungs, areas of cystic transformation of the pulmonary parenchyma of the “honeycomb lung” type and multiple thin-walled cysts of various calibers are noted. Multiple pleuropulmonary adhesions. Areas of consolidation are noted in the subpleural parts of both lungs, as well as peribronchially, most likely due to pneumofibrosis. Areas of subpleural and peribronchial pneumofibrosis are visualized in the upper and middle parts of the lungs, areas of cystic transformation — in the lower parts of the lungs. Lumens of the bronchi were deformed. Pneumatization of the pulmonary parenchyma is diffusely reduced. Changes in the lungs were progressing over time

- функция внешнего дыхания (24.11.21): форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 25 %, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — 25 %, соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 104 %, пиковая объемная скорость выдоха — 28 %;
- 6-минутный шаговый тест (27.11.21): пройденная дистанция — 270 м (функциональный класс III).

Данные МСКТ ОГК без контрастирования от 21.10.22: форма грудной клетки обычная. Пневматизация обоих легких значительно снижена за счет повышения плотности паренхимы по типу «матового стекла» средней интенсивности и мелкоочаговой центрилобулярной диссеминации. В заднебазальных отделах обоих легких определяются участки кистозной трансформации легочной паренхимы по типу «сотового легкого». В субплевральных отделах обоих легких визуализируются множественные тонкостенные кисты до 18 мм. В паренхиме обоих легких, больше в верхних и средних отделах, отмечаются участки перибронхиального и субплеврального пневмофиброза по типу консолидации. Просветы долевых, сегментарных и субсегментарных бронхов с обеих сторон неравномерно дилатированы. Множественные мелкие плевропульмональные спайки во всех отделах плевральных полостей, кардиопульмональные, кардиодиафрагмальные спайки. Корни легких расширены, структура корней дифференцируется без признаков деформации. Средостение обычно расположено, не расширено, новообразований в переднем и заднем средостении не определяется. Сердце обычно расположено, не смещено, увеличены правые отделы. Атерокальциноз коронарных артерий. Фрагментарный атерокальциноз дуги аорты. Диаметр легочного ствола — 38 мм, правой главной ветви легочной артерии — 24 мм, левой главной ветви легочной артерии — 23 мм. Лимфатические узлы средостения визуализируются в увеличенном количестве, размер — 10–16 мм по короткой оси. Диафрагма расположена обычно, контуры ее ровные, четкие. Плевральные синусы свободны. Костно-деструктивных изменений костного каркаса не выявлено.

Заключение: компьютерно-томографические (КТ) признаки диффузных интерстициальных изменений, мелкоочагового поражения легких, выраженных пневмофиброзных изменений. Двусторонние плевроспаечные изменения. Косвенные признаки легочной гипертензии. Внутригрудная лимфаденопатия. В сравнении с данными предыдущего исследования от 10.09.20 — нарастание изменений (см. рисунок).

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости от 28.10.22 определяются УЗ-признаки диффузных изменений в печени; полипы желчного пузыря.

По данным эхокардиографии от 24.10.22 отмечено увеличение правых отделов сердца. Расширение ствола легочной артерии. Гипертрофия стенок левого и правого желудочков. Сократительная способность миокарда левого желудочка удовлетворительная. Зоны гипокинеза четко не визуализируются. Движение межжелудочковой перегородки ближе к парадоксальному. Аорта не расширена, стенки уплотнены. Створки митрального и трикуспидального (ТК) клапанов удлинены, избыточно подвижны. Передняя створка ТК пролабирует в полость правого предсердия до 6 мм — пролапс ТК 1–2-й степени.

По данным доплерографической эхокардиографии выявлена трикуспидальная регургитация 2-й степени, митральная регургитация 1–2-й степени. Диффузные изменения сердца с дилатацией правых отделов сердца. Признаки дисплазии соединительной ткани. Пролапс ТК 1–2-й степени. Умеренная трикуспидальная недостаточность. Признаки выражен-

ной легочной гипертензии (систолическое легочное давление — 67–72 мм рт. ст.).

По данным УЗИ мочевого пузыря от 01.11.22 структурных изменений не отмечено.

Фиброгастродуоденоскопия от 19.11.22: гастропатия по типу поверхностного гастрита.

КТ головного мозга от 25.11.21: очаговых изменений вещества головного мозга не выявлено. Неравномерное утолщение слизистой придаточных пазух носа. В ячейках сосцевидного отростка справа — жидкостное содержимое.

КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием от 16.11.21: КТ-картина единичных кист печени.

Обсуждение

ТС — редкое мультисистемное генетическое заболевание, поражающее почти все органы. ТС одинаково часто страдают мужчины и женщины. Болезнь наследуется аутосомно-доминантно и вызывается гетерозиготной мутацией в генах либо *TSC1*, либо *TSC2*. Широкий спектр поражаемых органов отражает роль генов *TSC1* и *TSC2* в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток. ТС сильно различается по клинической картине и динамике развития заболевания. Проявления заболевания продолжают развиваться на протяжении всей жизни больного. ТС связан с несколькими легочными проявлениями, включая ЛАМ, ММГП и хилезный выпот. ЛАМ представляет собой мультисистемное заболевание, характеризующееся кистозной деструкцией легочной паренхимы, которое может возникать либо на фоне ТС (ТС ЛАМ), либо спорадически (сЛАМ). ТС ЛАМ обычно протекает легче и, в отличие от сЛАМ, может возникать у мужчин. Он проявляется множественными двусторонними диффузными тонкостенными кистами с нормальной промежуточной паренхимой легкого по результатам КТ ОГК. ЛАМ осложняется спонтанным пневмотораксом у 70 % больных с высокой частотой рецидивов. Препаратами выбора при ЛАМ с умеренным нарушением функции легких или хилезным выпотом являются ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (*mammalian Target of Rapamycin* — mTOR) [3, 4].

Заболеваемость ТС составляет примерно 1 случай на 5 000–10 000 новорожденных. ТС характеризуется широко распространенными гамартомами и доброкачественными или (редко) злокачественными новообразованиями, поражающими различные органы, чаще всего головной мозг, кожу, сетчатку, почки, сердце и легкие. В Международном реестре ТС (*Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness* — TOSCA) содержатся исходные данные о пациентах ($n = 2\,093$), зарегистрированных в 170 центрах 31 страны, доступные по состоянию на 30.09.14 [5].

Основным средством диагностики ТС продолжают оставаться клинические признаки. По сравнению с критериями 1998 г., ключевыми изменениями в диагностике ТС, внесенными Международной группой ТС (2012), являются генетическое тестирование и сокращение диагностических классов с 3-го (возможный, вероятный и определенный) до 2-го (возмож-

ный, определенный) [6]. Опубликованы обновленные Международные комплексные диагностические критерии ТС и Рекомендации по наблюдению и лечению ТС (2021), по данным которых вновь подтверждены генетические диагностические критерии и внесены некоторые изменения в клинические диагностические критерии [7].

При генетическом тестировании у 25 % пациентов мутация не выявляется. Кроме того, генетическое обследование показано не только пациенту, но и его родственникам, что в реальной клинической практике неосуществимо. Решающее значение при установлении диагноза ТС имеет визуализация, поскольку позволяет поставить предварительный диагноз ТС и определить степень заболевания [8]. Общие проявления ТС включают в себя корковые бугры, субэпендимальные узелки, аномалии белого вещества, аномалии сетчатки, рабдомиому сердца, ЛАМ, почечную ангиомиолипому и поражения кожи. Вовлечение легких заключается в развитии ЛАМ и, реже, ММГП, которая вызывает кистозные и узловые заболевания соответственно [9, 10]. По результатам недавних исследований показано, что легочный ЛАМ обнаруживается с помощью КТ у 35 % пациентов женского пола с ТС. ММГП встречается редко и может быть связана с ЛАМ или (реже) возникает как изолированное легочное проявление у женщин с ТС. Одышка и пневмоторакс являются частыми клиническими проявлениями ЛАМ, тогда как ММГП обычно протекает бессимптомно [11, 12].

Дифференциальная диагностика ТС проводится с ЛАМ. Это чаще связано с патогенными вариантами *TSC2* и преимущественно поражает женщин в пременопаузе, на 3–4-м десятилетии жизни, что обусловило появление гипотезы о том, что эстроген регулирует передачу сигналов *TSC* и, возможно, также миграцию *TSC2*-дефицитных клеток. Ранними проявлениями являются кашель, прогрессирующая одышка при физической нагрузке и пневмоторакс. ММГП и светлоклеточная опухоль легких являются редкими проявлениями поражения легких при ЛАМ. Легочный ЛАМ, как правило, является генерализованным и прогрессирует, связан с плохим прогнозом: радикального лечения, кроме трансплантации легких, не существует.

Лечение ТС не разработано и сводится главным образом к симптоматической терапии, а при развитии выраженной дыхательной недостаточности — длительной кислородотерапии и, возможно, трансплантации легкого [4, 13, 14]. Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, почечные ангиомиолипомы и эпилепсия являются тремя одобренными Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration* — FDA) показаниями в отношении ТС для использования эверолимуса, который является ингибитором mTOR I поколения. Для лечения ЛАМ FDA также одобрен рапамицин. Другие симптомы ТС, на развитие которых потенциально могут повлиять препараты этого класса, в настоящее время исследуются [15].

По данным представленного клинического наблюдения ТС диагностирован как возможный на основании наличия одного первичного признака — ЛАМ. Следует отметить, что этому диагнозу соответствует клиническая картина заболевания и относительно доброкачественное течение, заключающееся в медленном прогрессировании — 15 лет. Медленное прогрессирование ТС характерно для мужчин. В последние 2 года у пациента отмечалась отрицательная динамика по данным МСКТ ОГК за счет развития «сотового легкого» и повышения плотности паренхимы по типу «матового стекла» средней интенсивности и мелкоочаговой центрилобулярной диссеминации, что, вероятно, следует расценивать как проявление ММГП. Это также более характерно для лиц мужского пола. Заболевание осложнилось 18.07.21 развитием правостороннего спонтанного пневмоторакса и прогрессированием дыхательной недостаточности.

Для ТС характерны разнообразная клиническая манифестация, зависящая от возраста и пола пациента, а также вариабельность фенотипа, при которых существенно затрудняется диагностика, что и продемонстрировано в представленном клиническом наблюдении.

Заключение

По данным представленного клинического наблюдения продемонстрированы сложность диагностики ТС — редкого (орфанного) заболевания с мультисистемными проявлениями, а также особенности варианта его относительно доброкачественного течения, которое составило 15 лет, до развития выраженной дыхательной недостаточности. При тщательном обследовании манифестации системных поражений не выявлено. По причине запоздалой диагностики терапия ингибитором mTOR не проводилась, однако следует отметить, что ингибиторы mTOR стали применяться в терапии ЛАМ и ТС через много лет после манифестации заболевания у данного пациента. Мультидисциплинарный подход к обследованию и лечению подобных пациентов является ключом к своевременной диагностике и эффективной терапии ТС. В данном случае прогноз заболевания может быть благоприятным только при проведении успешной трансплантации легких.

Литература

1. Henske E.P., Jóźwiak S., Kingswood J.C. et al. Tuberous sclerosis complex. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016; 2: 16035. DOI: 10.1038/nrdp.2016.35.
2. Gupta N., Henske E.P. Pulmonary manifestations in tuberous sclerosis complex. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2018; 178 (3): 326–337. DOI: 10.1002/ajmg.c.31638.
3. Rebaine Y., Nasser M., Girerd B. et al. Tuberous sclerosis complex for the pulmonologist. *Eur. Respir. Rev.* 2021; 30 (161): 200348. DOI: 10.1183/16000617.0348-2020.
4. Gomes I., Ribeiro J.J., Palavra F. Monitoring and managing patients with tuberous sclerosis complex: current state of knowledge. *J. Multidiscip. Healthc.* 2022; 15: 1469–1480. DOI: 10.2147/JMDH.S266990.
5. Kingswood J.C., d'Augères G.B., Belousova E. et al. Tuberous sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA) — baseline data

- on 2093 patients. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2017; 12 (1): 2. DOI: 10.1186/S13023-016-0553-5.
6. Northrup H., Krueger D.A.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr. Neurol.* 2013; 49 (4): 243–254. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
 7. Northrup H., Aronow M.E., Bebin E.M. et al. Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations. *Pediatr. Neurol.* 2021; 123: 50–66. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011.
 8. Muzykewicz D.A., Black M.E., Muse V. et al. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia: computed tomographic appearance and follow-up in tuberous sclerosis complex. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2012; 36 (5): 518–522. DOI: 10.1097/RCT.0b013e318264e404.
 9. Ritter D.M., Fessler B.K., Ebrahimi-Fakhari D. et al. Prevalence of thoracoabdominal imaging findings in tuberous sclerosis complex. *Orphanet J. Rare Dis.* 2022; 17 (1): 124. DOI: 10.1186/s13023-022-02277-x.
 10. Дорощева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014; 114 (3): 58–74. Доступно на: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/3/031997-72982014310>
 11. von Ranke F.M., Zanetti G., e Silva J.L. Tuberous Sclerosis Complex: state-of-the-art review with a focus on pulmonary involvement. *Lung.* 2015; 193 (5): 619–627. DOI: 10.1007/s00408-015-9750-6.
 12. Adriaensen M.E., Schaefer-Prokop C.M., Duyndam D.A., Prokop M. Radiological evidence of lymphangioleiomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex. *Clin. Radiol.* 2011; 66 (7): 625–628. DOI: 10.1016/j.crad.2011.02.009.
 13. Tian X., Glass J.E., Kwiatkowski D.J. et al. Lymphangioleiomyomatosis association with underlying genotype in patients with tuberous sclerosis complex. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18 (5): 815–819. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202008-911OC.
 14. Portocarrero L.K.L., Quental K.N., Samorano L.P. et al. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. *An. Bras. Dermatol.* 2018; 93 (3): 323–331. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20186972.
 15. Uysal S.P., Şahin M. Tuberous sclerosis: a review of the past, present, and future. *Turk. J. Med. Sci.* 2020; 50 (SI-2): 1665–1676. DOI: 10.3906/sag-2002-133.
 3. Rebaine Y., Nasser M., Girerd B. et al. Tuberous sclerosis complex for the pulmonologist. *Eur. Respir. Rev.* 2021; 30 (161): 200348. DOI: 10.1183/16000617.0348-2020.
 4. Gomes I., Ribeiro J.J., Palavra F. Monitoring and managing patients with tuberous sclerosis complex: current state of knowledge. *J. Multidiscip. Healthc.* 2022; 15: 1469–1480. DOI: 10.2147/JMDH.S266990.
 5. Kingswood J.C., d'Augères G.B., Belousova E. et al. Tuberous sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA) – baseline data on 2093 patients. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2017; 12 (1): 2. DOI: 10.1186/S13023-016-0553-5.
 6. Northrup H., Krueger D.A.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr. Neurol.* 2013; 49 (4): 243–254. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
 7. Northrup H., Aronow M.E., Bebin E.M. et al. Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations. *Pediatr. Neurol.* 2021; 123: 50–66. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011.
 8. Muzykewicz D.A., Black M.E., Muse V. et al. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia: computed tomographic appearance and follow-up in tuberous sclerosis complex. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2012; 36 (5): 518–522. DOI: 10.1097/RCT.0b013e318264e404.
 9. Ritter D.M., Fessler B.K., Ebrahimi-Fakhari D. et al. Prevalence of thoracoabdominal imaging findings in tuberous sclerosis complex. *Orphanet J. Rare Dis.* 2022; 17 (1): 124. DOI: 10.1186/s13023-022-02277-x.
 10. Дорощева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. [Recommendations for diagnosis and treatment of tuberous sclerosis]. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2014; 114 (3): 58–74. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/3/031997-72982014310> (in Russian).
 11. von Ranke F.M., Zanetti G., e Silva J.L. Tuberous Sclerosis Complex: state-of-the-art review with a focus on pulmonary involvement. *Lung.* 2015; 193 (5): 619–627. DOI: 10.1007/s00408-015-9750-6.
 12. Adriaensen M.E., Schaefer-Prokop C.M., Duyndam D.A., Prokop M. Radiological evidence of lymphangioleiomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex. *Clin. Radiol.* 2011; 66 (7): 625–628. DOI: 10.1016/j.crad.2011.02.009.
 13. Tian X., Glass J.E., Kwiatkowski D.J. et al. Lymphangioleiomyomatosis association with underlying genotype in patients with tuberous sclerosis complex. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18 (5): 815–819. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202008-911OC.
 14. Portocarrero L.K.L., Quental K.N., Samorano L.P. et al. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. *An. Bras. Dermatol.* 2018; 93 (3): 323–331. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20186972.
 15. Uysal S.P., Şahin M. Tuberous sclerosis: a review of the past, present, and future. *Turk. J. Med. Sci.* 2020; 50 (SI-2): 1665–1676. DOI: 10.3906/sag-2002-133.

Поступила: 15.02.23
Принята к печати: 05.05.23

References

1. Henske E.P., Jóźwiak S., Kingswood J.C. et al. Tuberous sclerosis complex. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016; 2: 16035. DOI: 10.1038/nrdp.2016.35.
2. Gupta N., Henske E.P. Pulmonary manifestations in tuberous sclerosis complex. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2018; 178 (3): 326–337. DOI: 10.1002/ajmg.c.31638.
3. Uysal S.P., Şahin M. Tuberous sclerosis: a review of the past, present, and future. *Turk. J. Med. Sci.* 2020; 50 (SI-2): 1665–1676. DOI: 10.3906/sag-2002-133.

Received: February 15, 2023
Accepted for publication: May 05, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Овсянников Николай Викторович — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3812) 73-33-37; e-mail: niklajjovs@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-7881>)

Nikolay V. Ovsyannikov, Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of Department of Internal Diseases Propedeutics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Omsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3812) 73-33-37; e-mail: niklajjovs@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-7881>)

Билевич Ольга Анатольевна — к. м. н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3812) 73-33-37; e-mail: bilewich@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2583-5648>)

Olga A. Bilevich, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Omsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3812) 73-33-37; e-mail: bilewich@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2583-5648>)

Ратынская Инна Александровна — к. м. н., заместитель директора по терапии Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Западно-Сибирский медицинский центр Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (3812) 23-45-74; e-mail: i.ratynskaja@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6280-2277>)

Inna A. Ratynskaya, Candidate of Medicine, Deputy Director of Therapy, Federal Budgetary State Healthcare Institution “West Siberian Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia”; tel.: (3812) 23-45-74; e-mail: i.ratynskaja@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6280-2277>)

Черкашенко Наталья Александровна — к. м. н., заведующая терапевтическим отделением, врач-терапевт Федерального государственного

бюджетного учреждения здравоохранения «Западно-Сибирский медицинский центр Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (3812) 23-26-79; e-mail: dr.gastroenterolog@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3743-143X>)

Natalya A. Cherkashchenko, Candidate of Medicine, Head of the Therapeutic Department, Federal Budgetary State Healthcare Institution "West Siberian Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia"; tel.: (3812) 23-26-79; e-mail: dr.gastroenterolog@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3743-143X>)

Сажина Ирина Владимировна — врач-терапевт терапевтического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Западно-Сибирский медицинский центр Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (3812) 23-26-79; e-mail: irinsajin@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5373-5137>)

Irina V. Sazhina, Therapist, Therapeutic Department, Federal Budgetary State Healthcare Institution "West Siberian Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia"; tel.: (3812) 23-26-79; e-mail: irinsajin@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5373-5137>)

Участие авторов

Овсянников Н.В. — концепция и дизайн исследования, обследование пациента, постановка диагноза, обработка материала, написание текста, редактирование

Билевич О.А. — обследование пациента, постановка диагноза, обработка материала, написание текста, доработка статьи

Ратынская И.А. — обследование пациента, постановка диагноза, обработка материала

Черкашенко Н.А. — обследование пациента, постановка диагноза, обработка материала

Сажина И.В. — обследование пациента, постановка диагноза, обработка материала

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

Authors Contribution

Ovsyannikov N.V. — concept and design of the study, examination of the patient, diagnosis, material processing, text writing, editing

Bilevich O.A. — examination of the patient, diagnosis, processing of the material, writing the text, revision of the article

Ratynskaya I.A. — examination of the patient, diagnosis, processing of the material

Cherkashchenko N.A. — examination of the patient, diagnosis, processing of the material

Sazhina I.V. — examination of the patient, diagnosis, processing of the material

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

Дисфункция щитовидной железы при хронической обструктивной болезни легких: случай из практики

Т.И.Каленчиц, С.Л.Кабак ✉, Е.В.Захаренко

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Беларусь: 220083, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83

Резюме

Среди сопутствующих эндокринных заболеваний при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) часто встречаются как структурные, так и функциональные поражения щитовидной железы (ЩЖ). **Целью** исследования явилось определение специфических индикаторов для дифференциальной диагностики тиреотоксического шока и обострения ХОБЛ. Представлено клиническое наблюдение за пациентом 60 лет, который получал стационарное лечение в терапевтическом отделении городской клинической больницы. Диагноз при поступлении — ХОБЛ, смешанная форма, тяжелое течение, обострение, дыхательная недостаточность I-й степени. **Результаты.** В стационаре у пациента зафиксирован приступ затрудненного дыхания продолжительностью 45 мин. Усиление одышки чередовалось с нормальным дыханием и сопровождалось тремором рук. Пациент был возбужден, отказывался дышать кислородом через маску и находился в положении ортопноэ. По шкале Бурха–Вартофского состояние пациента в период приступа оценивалось в 40 баллов, что соответствует высокой вероятности тиреотоксического криза (ТК). По результатам спирографии зафиксированы выраженные вентиляционные нарушения смешанного типа (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — 19 %). По данным эхокардиографии признаков легочного сердца и легочной гипертензии не выявлено. Зафиксирована низкая концентрация тиреотропного гормона, уровень свободного тироксина (Т4) сохранялся на уровне референсных значений. Увеличения содержания антител к тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови и изменений ЩЖ при ультразвуковом исследовании не обнаружено. **Заключение.** При манифестации патологии ЩЖ у пациента с ХОБЛ могут возникать определенные трудности в дифференциальной диагностике обострения ХОБЛ и ТК из-за схожести их клинических проявлений.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, тиреотоксический криз, тиреотропный гормон, тиреоидные гормоны.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Этическая экспертиза. Исследование и форма информированного добровольного согласия были одобрены Комитетом по этике Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (№ 8 от 21.03.23).

© Каленчиц Т.И. и соавт., 2023

Для цитирования: Каленчиц Т.И., Кабак С.Л., Захаренко Е.В. Дисфункция щитовидной железы при хронической обструктивной болезни легких: случай из практики. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 856–860. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-856-860

Thyroid dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: case report

Tamara I. Kalenchic, Sergey L. Kabak ✉, Elizaveta V. Zaharenko

Educational Institution “Belarusian State Medical University”, Healthcare Ministry of the Republic of Belarus: pr. Dzerzhinskogo 83, Minsk, 220083, Republic of Belarus

Abstract

Common concomitant endocrine diseases in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients include both structural and functional lesions of the thyroid gland. **The purpose** of the study was to determine specific indicators for the differential diagnosis of thyroid storm and exacerbation of COPD. A clinical observation of a 60-year-old patient who received inpatient treatment in the therapeutic department of a city clinical hospital is presented. The diagnosis upon admission was COPD, mixed form, severe, exacerbation, and respiratory failure of the first degree. **Results.** In the hospital, the patient experienced an episode of difficulty breathing lasting 45 minutes. Increased shortness of breath alternated with normal breathing and was accompanied by tremor of the hands. The patient was agitated, refused to breathe oxygen through the mask, and was in orthopnea. The patient's condition during the attack was assessed at 40 points according to the Burch – Wartofsky scale, which corresponds to a high probability of thyroid storm (TS). Pronounced ventilation disturbances of a mixed type were recorded based on the spirometry results (forced expiratory volume in 1 second — 19%). Echocardiography revealed no signs of cor pulmonale or pulmonary hypertension. A low concentration of thyroid-stimulating hormone was recorded, the level of free thyroxine (T4) remained within the reference range. Serum levels of thyroid peroxidase antibodies did not increase, and no changes in the thyroid gland were detected during ultrasound examination. **Conclusion.** When thyroid abnormality manifests in a patient with COPD, certain difficulties may arise with the differential diagnosis of exacerbation of COPD and TS due to the similarity of their clinical manifestations.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, thyroid storm, thyrotrophin, thyroid hormones.

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

Funding. The study was not funded.

Ethical expertise. The study and the informed consent form were approved by the Ethics Committee of the Educational Institution “Belarusian State Medical University”, Healthcare Ministry of the Republic of Belarus (No.8 dated March 21, 2023).

© Kalenchic T.I. et al., 2023

For citation: Kalenchic T.I., Kabak S.L., Zaharenko E.V. Thyroid dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: case report. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 856–860 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-856-860

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из самых частых причин заболеваемости, инвалидности и смерти пациентов в мире, особенно среди курильщиков [1]. Согласно прогнозу Всемирной организации здравоохранения, по этим показателям ХОБЛ к 2030-му году выйдет на 3-е место среди самых распространенных заболеваний [2]. С учетом данных спирометрии, выраженности клинических симптомов, дыхательной недостаточности выделены 4 степени тяжести ХОБЛ — от легкой до крайне тяжелой [3].

В настоящее время хорошо известно, что ХОБЛ связана со многими другими заболеваниями, включая гормональные нарушения, которые оказывают влияние на степень тяжести симптомов болезни и качество жизни пациентов, увеличивая риск госпитализации и смерти пациентов [4, 5].

Сопутствующими эндокринными заболеваниями, часто встречающимися при ХОБЛ, являются как структурные, так и функциональные поражения щитовидной железы (ЩЖ). Установлено, что клинический и субклинический гипертиреоз у пациентов с ХОБЛ (без заболеваний ЩЖ в анамнезе) встречается чаще, чем у лиц контрольной группы сопоставимых возраста, пола, продолжительности курения и индекса массы тела, но с нормальной спирограммой [5]. Эта эндокринная патология, как правило, ассоциирована с более частыми обострениями болезни [6].

A. Gumus et al. [7] выявлены заболевания ЩЖ (тиреоидит Хашимото, диффузный и узловой зоб, болезнь Грейвса—Базедова и др.) у 22 % пациентов с ХОБЛ. При этом в 10,3 % случаев диагностирован гипотиреоз, а эутиреоз и гипертиреоз обнаружены у 66,2 и у 23,5 % пациентов соответственно. По данным S.C. Chaudhary et al. [6], из когорты пациентов с ХОБЛ ($n = 171$) нарушения функции ЩЖ отмечены в 43 (25,1 %) случаях, но ни в одном из них не выявлено гипертиреоза.

Клинические проявления дисфункции ЩЖ, такие как одышка, слабость, потеря аппетита и снижение массы тела неспецифичны, особенно у пожилых лиц, поэтому дифференциальная диагностика между симптомами ХОБЛ и признаками, связанными с заболеваниями ЩЖ, вызывает определенные трудности [7, 8].

Целью работы явилось определение специфических индикаторов для дифференциальной диагностики тиреотоксического шока и обострения ХОБЛ.

Клиническое наблюдение

Пациент К. 60 лет, инвалид II группы с 2022 г., хронический курильщик (5 сигарет в день), в период с 24.01.23 по 10.03.23 получал стационарное лечение в терапевтическом отделении городской клинической больницы. При поступлении предъявлял жалобы на одышку в покое и при незначительной физической нагрузке, общую слабость, повышенную тревожность, плохой аппетит, снижение массы тела в течение последнего года, приступы жара, преимущественно в ночное время. Ухудшение состояния отмечает в последний месяц, в течение которого неоднократно вызывал скорую медицинскую помощь. Диагноз ХОБЛ (впервые установлен в 2018 г.), смешанная форма, тяжелое течение, обострение дыхательной недостаточности I-й степени. Дважды отрица-

тельный экспресс-тест на антиген к COVID-19 (COronaVirus Disease 2019). Ранее COVID-19 не болел и не вакцинировался. В анамнезе сведения о заболеваниях ЩЖ отсутствуют.

При поступлении: температура тела — 36,8 °C, пульс — 115 в минуту, ритмичный, артериальное давление (АД) — 130 / 80 мм рт. ст., частота дыхания — 20 в минуту, дыхание везикулярное, сухие свистящие хрипы, которые выслушиваются по всем полям, сатурация артериальной крови кислородом (SpO_2) — 98 % (при респираторной поддержке потоком кислорода 10 л / мин). Индекс массы тела — 18,5 кг / м² (нижняя граница нормы).

На 3-й день пребывания в стационаре зафиксирован приступ затрудненного дыхания продолжительностью 45 мин. Усиление одышки чередовалось с нормальным дыханием и сопровождалось тремором рук. Пациент был возбужден, отказывался дышать кислородом через маску и находился в положении ортопноэ. Частота сердечных сокращений — 98–130 в минуту, АД — 160–170 / 100 мм рт. ст., SpO_2 при дыхании с подачей кислорода потоком 10 л / мин — 97–98 %, без кислорода — 93 %. В легких выслушивалось ослабленное везикулярное дыхание, сухие свистящие хрипы в нижних отделах. Цианоз отсутствовал, кисти и стопы были теплыми. Со слов пациента, подобные приступы продолжительностью до 1,5 ч отмечались на протяжении 1 мес. перед госпитализацией. В стационаре повторно приступы не фиксировались. На 6-й день пребывания в стационаре появилась легкая пастозность стоп. В дальнейшем отечность дистальных отделов нижних конечностей усилилась.

При оценке функции внешнего дыхания, которая осуществлялась дважды, выявлены резко выраженные вентиляционные нарушения смешанного типа (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) — 19 %; жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — 44 %; форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 45 %; $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ — 34–37 %).

Данные рентгенографии органов грудной клетки: видимые легочные поля эмфизематозны, без очаговых и инфильтративных изменений. Диффузный пневмосклероз. Плевральные синусы свободны.

Данные эхокардиографии: полости сердца не расширены; давление в легочной артерии: среднее — 18 мм рт. ст. (референсное значение — ≤ 20 мм рт. ст.), систолическое — 27 мм рт. ст.

По результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлена неоднородность структуры аденогипофиза, которая интерпретировалась как вариант нормального строения. При ультразвуковом исследовании ЩЖ видимой структурной патологии не выявлено.

Данные лабораторных исследований:

- лейкоциты $25,19 \times 10^9$ / л;
- сахар крови — 8,3 ммоль / л (референсные значения — 4,6–6,4 ммоль / л);
- альбумин — 28,2 г / л (референсные значения — 32–46 г / л);
- тиреотропный гормон — 0,095 мкМЕ / мл (референсное значение — 0,27–4,2 мкМЕ / мл);
- тироксин свободный (T_4) — 21,06 пмоль / л (референсное значение — 12–22 пмоль / л);
- антитела к тиреоидной пероксидазе — 9,6 МЕ / мл (референсное значение — 0–34 МЕ / мл).

Для лечения левосторонней нижнедолевой пневмонии, диагностированной на 23-й день пребывания в стационаре, и микотической экземы голеней и стоп пациенту назначены антибактериальные и противогрибковые препараты, а также дексаметазон, фуросемид, альбумин, препараты базисной терапии ХОБЛ, ивабрадина гидрохлорид и антигипертензивный препарат тимазол.

Через 46 дней госпитализации пациент в удовлетворительном состоянии выписан из стационара. Рекомендовано диспансерное наблюдение у эндокринолога и терапевта по месту жительства.

Обсуждение

Диагноз ХОБЛ с дыхательной недостаточностью у пациента не вызывает сомнения. Об этом свидетельствуют наличие одышки и снижение толерантности к физической нагрузке — основные симптомы, с которыми пациенты с ХОБЛ в период обострения обычно обращаются за медицинской помощью [9]. Данные спирометрии (ОФВ₁ — 19 %) свидетельствуют о нарушении функции дыхания крайне тяжелой степени согласно классификации Глобальной инициативы ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* — GOLD).

Частым и тяжелым осложнением, наблюдаемым у пациентов с далеко зашедшей ХОБЛ, является респираторный ацидоз — состояние, которое характеризуется повышением концентрации в крови водородных ионов вследствие задержки в организме углекислого газа [10]. Однако в рассмотренном случае в течение всего срока госпитализации параметры кислотно-щелочного состояния и газов крови (в частности, парциальное давление углекислого газа), а также SpO₂ сохранялись в пределах физиологических значений. У пациента не выявлено признаков легочного сердца и легочной гипертензии, хотя легочная гипертензия является частым осложнением ХОБЛ и связана с ухудшением клинических симптомов и прогноза [11].

Несмотря на то, что диагноз ХОБЛ не вызывал сомнений, тяжесть состояния пациента при госпитализации не была связана с обострением основного заболевания. При ХОБЛ ухудшение состояния пациента обычно сопровождается усугублением респираторных симптомов (усиление кашля, увеличение объема отделяемой мокроты и / или изменение ее цвета), которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний [12], тогда как при госпитализации наряду с одышкой в покое и при незначительной физической нагрузке у пациента отмечены жалобы на общую слабость, повышенную тревожность, плохой аппетит, снижение массы тела, потливость, тремор рук и приступы жара, преимущественно в ночное время. Эти симптомы появлялись в виде приступов, и их можно рассматривать как проявление тиреотоксического криза (ТК).

ТК, или «тиреотидный шторм» (*thyroid storm*), является острым осложнением гипертиреоза [13, 14]. На его долю приходится 1–2 % госпитализаций, связанных с дисфункцией ЩЖ. Согласно данным R.J. Galindo et al. [15], в США частота встречаемости ТК в популяции и среди госпитализированных пациентов составляла 0,57–0,76 и 4,8–5,6 случая на 100 тыс. в год соответственно.

Унифицированные критерии диагностики ТК включены в шкалу оценки его клинических проявлений (шкала диагностики ТК по Бурху–Вартофско-

му (*The Burch – Wartofsky Point Scale* — BWPS) [16]. Учитывая наличие неврологических и желудочно-кишечных нарушений (возбуждение и тошнота соответственно), а также тахикардии и отеков стоп, состояние пациента в период приступа оценивалось в 40 баллов по шкале BWPS, что соответствует высокой вероятности ТК. Со слов пациента, в течение 1 мес. до госпитализации подобные приступы возникали несколько раз, хотя в стационаре зафиксирован только один эпизод. Вероятно, причиной купирования ТК явилось назначение пациенту гормонов с 1-го дня пребывания в клинике.

У пациента выявлена низкая концентрация тиреотропного гормона, тогда как уровень Т4 сохранялся в пределах референсных значений, при этом определение уровня гормонов проводилось в двух независимых лабораториях.

По данным литературы, у пациентов с ТК обычно отмечается высокий уровень общего тироксина и трийодтиронина (FT4 / FT3) в сочетании с низкой концентрацией тиреотропного гормона, однако уровень гормонов ЩЖ не обязательно должен быть высоким [14]. Другими лабораторными показателями, косвенно подтверждающими наличие ТК, являются гипергликемия (из-за ингибирования высвобождения инсулина и повышенного гликогенолиза), а также высокое содержание лейкоцитов в крови [17]. Дифференциальными диагностическими критериями с другими состояниями со схожей симптоматикой, например некоторыми вариантами панических расстройств, являются отсутствие нарушения кислотно-щелочного баланса крови, а также положительный эффект после назначения анти-тиреоидного препарата тиазола.

Примечательно, что на фоне клинко-лабораторных признаков ТК не удалось выявить изменений ЩЖ при ультразвуковом исследовании, а также обнаружить увеличения содержания антител к тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови, что могло бы свидетельствовать о наличии хронического тиреоидита. Существует мнение, что дисфункция ЩЖ при ХОБЛ вызвана гипоксемией, гиперкапнией и системным воспалением [18].

Заключение

При манифестации патологии ЩЖ у пациента с ранее установленным диагнозом ХОБЛ могут возникать определенные трудности в дифференциальной диагностике обострения ХОБЛ и ТК из-за схожести их клинических проявлений. Своевременное выявление дисфункции ЩЖ на основании развернутого анализа уровней гормонов тиреоидной панели предопределяет персонализированный подход к лечению пациентов с ХОБЛ.

Литература

1. Christenson S.A., Smith B.M., Bafadhel M., Putcha N. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2022; 399 (10342): 2227–2242. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00470-6.

2. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
3. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 report: GOLD executive summary. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (3): 1700214. DOI: 10.1183/13993003.00214-2017.
4. Huertas A., Palange P. COPD: a multifactorial systemic disease. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2011; 5 (3): 217–224. DOI: 10.1177/1753465811400490.
5. Ilievska D.B., Mickovski I. Comorbidities of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): thyroid abnormalities in stable COPD. *Med. Res. J.* 2021; 6 (3): 204–210. DOI: 10.5603/MRJ.a2021.0040.
6. Chaudhary S.C., Ahmad T., Usman K. et al. Prevalence of thyroid dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease patients in a tertiary care center in North India. *J. Family Med. Prim. Care.* 2018; 7 (3): 584–588. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_84_17.
7. Gumus A., Ozcelik N., Yilmaz Kara B. et al. Thyroid gland disease as a comorbid condition in COPD. *Pulm. Med.* 2021; 2021: 7479992. DOI: 10.1155/2021/7479992.
8. Sukholytka M. Hypothyroidism and chronic obstructive pulmonary disease. *International Endocrinological Journal.* 2020; 16 (8): 643–647. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/hypothyroidism-and-chronic-obstructive-pulmonary-disease/viewer>
9. 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.
10. Pahal P., Hashmi M.F., Sharma S. Chronic obstructive pulmonary disease compensatory measures. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30247837/>
11. Cassady S.J., Reed R.M. Pulmonary hypertension in COPD: a case study and review of the literature. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55 (8): 432. DOI: 10.3390/medicina55080432.
12. 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.
13. Nai Q., Ansari M., Pak S. et al. Cardiorespiratory failure in thyroid storm: case report and literature review. *J. Clin. Med. Res.* 2018; 10 (4): 351–357. DOI: 10.14740/jocmr3106w.
14. Pokhrel B., Aiman W., Bhusal K. Thyroid Storm. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448095/>
15. Galindo R.J., Hurtado C.R., Pasquel F.J. et al. National trends in incidence, mortality, and clinical outcomes of patients hospitalized for thyrotoxicosis with and without thyroid storm in the United States, 2004–2013. *Thyroid.* 2019; 29 (1): 36–43. DOI: 10.1089/thy.2018.0275.
16. Burch H.B., Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1993; 22 (2): 263–277. DOI: 10.1016/S0889-8529(18)30165-8.
17. Газизова Д.О., Васичкин С.В., Харкенин П.О. и др. Тиреотоксический криз: редкие проявления и трудности своевременной диагностики. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2015; 11 (1): 59–67. DOI: 10.14341/ket2015159-67.
18. Terzano C., Romani S., Paone G. et al. COPD and thyroid dysfunctions. *Lung.* 2014; 192 (1): 103–109. DOI: 10.1007/s00408-013-9537-6.

Поступила: 22.03.23
 Принята к печати: 20.04.23

References

1. Christenson S.A., Smith B.M., Bafadhel M., Putcha N. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2022; 399 (10342): 2227–2242. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00470-6.
2. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
3. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 report: GOLD executive summary. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (3): 1700214. DOI: 10.1183/13993003.00214-2017.
4. Huertas A., Palange P. COPD: a multifactorial systemic disease. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2011; 5 (3): 217–224. DOI: 10.1177/1753465811400490.
5. Ilievska D.B., Mickovski I. Comorbidities of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): thyroid abnormalities in stable COPD. *Med. Res. J.* 2021; 6 (3): 204–210. DOI: 10.5603/MRJ.a2021.0040.
6. Chaudhary S.C., Ahmad T., Usman K. et al. Prevalence of thyroid dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease patients in a tertiary care center in North India. *J. Family Med. Prim. Care.* 2018; 7 (3): 584–588. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_84_17.
7. Gumus A., Ozcelik N., Yilmaz Kara B. et al. Thyroid gland disease as a comorbid condition in COPD. *Pulm. Med.* 2021; 2021: 7479992. DOI: 10.1155/2021/7479992.
8. Sukholytka M. Hypothyroidism and chronic obstructive pulmonary disease. *International Endocrinological Journal.* 2020; 16 (8): 643–647. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/hypothyroidism-and-chronic-obstructive-pulmonary-disease/viewer>
9. 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).
10. Pahal P., Hashmi M.F., Sharma S. Chronic obstructive pulmonary disease compensatory measures. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30247837/>
11. Cassady S.J., Reed R.M. Pulmonary hypertension in COPD: a case study and review of the literature. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55 (8): 432. DOI: 10.3390/medicina55080432.
12. 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).
13. Nai Q., Ansari M., Pak S. et al. Cardiorespiratory failure in thyroid storm: case report and literature review. *J. Clin. Med. Res.* 2018; 10 (4): 351–357. DOI: 10.14740/jocmr3106w.
14. Pokhrel B., Aiman W., Bhusal K. Thyroid Storm. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448095/>
15. Galindo R.J., Hurtado C.R., Pasquel F.J. et al. National trends in incidence, mortality, and clinical outcomes of pa-

- tients hospitalized for thyrotoxicosis with and without thyroid storm in the United States, 2004–2013. *Thyroid*. 2019; 29 (1): 36–43. DOI: 10.1089/thy.2018.0275.
16. Burch H.B., Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1993; 22 (2): 263–277. DOI: 10.1016/S0889-8529(18)30165-8.
17. Gazizova O.D., Vasichkin S.V., Kharken P.O. et al. [Thyrotoxic crisis: rare manifestations and the difficulties of timely diagnostics]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2015; 11 (1): 59–67. DOI: 10.14341/ket2015159-67 (in Russian).
18. Terzano C. Romani S.; Paone G. et al. COPD and thyroid dysfunctions. *Lung*. 2014; 192 (1): 103–109. DOI: 10.1007/s00408-013-9537-6.

Received: May 22, 2023

Accepted for publication: April 20, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Каленчиц Тамара Ивановна — к. м. н., доцент кафедры медицинской реабилитации и физиотерапии Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Беларусь; тел.: (37529) 640-07-92; e-mail: kalenchic@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0387-4937>)

Tamara I. Kalenchic, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Medical Rehabilitation and Physiotherapy, Educational Institution “Belarusian State Medical University”, Healthcare Ministry of the Republic of Belarus; tel.: (37529) 640-07-92; e-mail: kalenchic@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0387-4937>)

Кабак Сергей Львович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой морфологии человека Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Беларусь; тел.: (37529) 658-83-39; e-mail: kabakmorph@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7173-1818>)

Sergey L. Kabak, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Human Morphology Department, Educational Institution “Belarusian State Medical University”, Healthcare Ministry of the Republic of Belarus; tel.: (37529) 658-83-39; e-mail: kabakmorph@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7173-1818>)

Захаренко Елизавета Владимировна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Беларусь; тел.: (37533) 678-70-60; e-mail: vokibzoy@yandex.by (ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1225-6617>)

Elizaveta V. Zaharenko, Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Educational Institution “Belarusian State Medical University”, Healthcare Ministry of the Republic of Belarus; tel.: (37533) 678-70-60; e-mail: vokibzoy@yandex.by (ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1225-6617>)

Участие авторов

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

Кабак С.Л. — концепция и дизайн статьи, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи

Захаренко Е.В. — сбор, анализ и интерпретации полученных данных
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

Kalenchic T.I. — concept and design of the article, writing the text, coordinating work of the authors, approval of the final version of the article

Kabak S.L. — concept and design of the article, writing the text, approval of the final version of the article

Zaharenko E.V. — collection, analysis and interpretation of the obtained data
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.

Петр Михайлович Котляров. К 80-летию со дня рождения

Petr M. Kotlyarov. To the 80th birthday



6 декабря доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации Петр Михайлович Котляров отмечает свое 80-летие.

Петр Михайлович родился в 1943 г. в Саратовской области. В 1967 г. окончил лечебный факультет Первого Московского ордена Ленина медицинского института имени И.М.Сеченова (Первый МОЛМИ). Примечательно, что диплом врача ему вручал патриарх рентгенологии Л.Д.Линденбратен. По окончании института П.М.Котляров обучался в ординатуре, затем — в аспирантуре при Институте медицинской радиологии Академии медицинских наук СССР в Обнинске, его наставниками были лучшие специалисты в области лучевой диагностики — Г.А.Зедгенидзе, А.Ф.Цыб, И.С.Амосов, В.А.Куликов, П.Л.Жарков.

В 1973 г. Петр Михайлович защитил кандидатскую диссертацию, в 1983 г. — докторскую. В 1974–1982 гг. занимал должность старшего научного сотрудника Московского научно-исследовательского рентгенорадиологического института Минздрава России (ныне — ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России), проявляя особый интерес к разработкам в области ангиографии брюшной полости и мочевыводящей системы.

В период 1982–1985 гг., являясь старшим научным сотрудником Всесоюзного кардиологического центра АМН СССР, П.М.Котляров занимался разработкой проблем интервенционной кардиологии. В 1985 г. приглашен в многопрофильную клиническую больницу № 83 (ныне — ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр ФМБА России»), где организовал диагностический отдел комплексной лучевой диагностики. В 1991 г. на базе 83-й больницы П.М.Котляров создал первую в нашей стране кафедру рентгенологии и ультразвуковой диагностики Института повышения квалификации ФМБА.

В 1993 г. П.М.Котлярову присвоено звание профессора.

В 1997–2022 гг. Петр Михайлович занимал должность руководителя диагностического отдела ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, в настоящее время — это научно-исследовательский отдел новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем. На этом посту П.М.Котляров продолжал развивать достижения своих предшественников — И.Л.Тагера, И.А.Шехтера, Л.Д.Подляшук, Л.С.Розенштрауха, П.В.Власова, Ю.В.Варшавского, И.А.Переслегина.

Профессиональная деятельность П.М.Котлярова отражает бурное развитие лучевой диагностики, появление и внедрение в клиническую практику новых диагностических методов — компьютерной томографии, ультразвуковой диагностики, магнитно-резонансной томографии. Петром Михайловичем создана школа лучевых диагностов, на высоком профессиональном уровне владеющих всеми современными методами медицинской визуализации, умеющих анализировать полученные данные и максимально точно формулировать заключения по конкретной патологии.

П.М.Котляровым опубликовано более 560 работ, 12 монографий, посвященных различным вопросам лучевой диагностики. Тематика работ П.М.Котлярова касается диагностики заболеваний практически всех органов с применением методов компьютерной (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвуковой диагностики, традиционной рентгенологии.

Большое влияние на формирование научных приоритетов П.М.Котлярова оказал академик РАН профессор А.Г.Чучалин. Благодаря этому сотрудничеству создано направление комплексной лучевой диагностики заболеваний легких. П.М.Котляровым и коллективом сотрудников разрабатывались вопросы лучевой диагностики острых пневмоний, диффузных заболеваний легких на основе данных КТ высокого разрешения, мультиспиральной КТ, впервые в отечественной практике исследовано значение виртуальной бронхо-

скопии при различных заболеваниях легких, трахеобронхиальных структур, применена МРТ в уточнении природы очаговых образований легких, опубликованы монографии и пособия для врачей по итогам научно-практических разработок. Результаты исследований регулярно публиковались и публикуются на страницах журнала «Пульмонология».

П.М.Котляров является членом диссертационных ученых советов ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России и ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского ДЗМ», председателем государственных аттестационных комиссий по специальности «Рентгенология» ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского и ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н.Приорова» Минздрава России, членом редколлегий научно-практических журналов «Медицинская визуализация», «Пульмонология», «Лучевая диагностика и терапия», «Вестник РНЦРР».

В течение многих лет П.М.Котляров является членом оргкомитета, модератором заседаний научно-практических секций Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов «Радиология», выступает с докладами по актуальным вопросам лучевой диагностики. За существенный вклад в области лучевой диагностики ему вручена высшая награда конгресса — именной Почетный знак имени профессора Ю.Н.Соколова.

Петр Михайлович — блестящий оратор. Являясь старшим преподавателем Учебного центра

ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского ДЗМ», П.М.Котляров читает лекции по актуальным вопросам лучевой диагностики московским ординаторам.

Под руководством П.М.Котлярова защищены 21 кандидатская и 5 докторских диссертаций по различным аспектам лучевой диагностики онкологических и неонкологических заболеваний, его ученики работают в Москве и регионах России, за рубежом.

Петру Михайловичу присвоено почетное звание «Заслуженный врач РФ», за более чем 40-летний безупречный труд вручены почетная грамота министра здравоохранения Российской Федерации и памятная медаль имени П.В.Власова ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России. Петр Михайлович награжден знаком «Отличник здравоохранения СССР».

Свой юбилей П.М.Котляров встречает в должности главного научного сотрудника ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, где выполняет огромную практическую и научную работу, консультирует сложных в диагностическом плане больных. Основным направлением его деятельности по-прежнему остается комплексная лучевая диагностика заболеваний различных органов и подготовка кадров в области рентгенологии.

Редакция журнала «Пульмонология», сотрудники, ученики и близкие поздравляют Петра Михайловича с юбилеем и желают ему здоровья, новых творческих успехов и реализации самых амбициозных целей и интересных идей!

Юлий Михайлович Перельман. К 70-летию со дня рождения

Yuly M. Perelman. To the 70th birthday



В январе 2024 г. талантливый ученый-пульмонолог, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации Юлий Михайлович Перельман отмечает свой свое 70-летие.

Юлий Михайлович Перельман родился 14 января 1954 г. в Благовещенске.

В 1977 г. получил диплом с отличием Благовещенского государственного медицинского института (ныне ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России) по специальности «Лечебное дело». Среди врачебных направлений им была выбрана терапия, по которой он продолжил образование в ординатуре и аспирантуре.

В 1982 г. Юлий Михайлович приглашен для работы во вновь созданный в Благовещенске Научно-исследовательский институт физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения АМН СССР (ныне — Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания), с которым будет связана вся его последующая профессиональная и научная деятельность. Здесь он прошел путь от старшего научного сотрудника до руководителя научной лаборатории (1987) и заместителя директора по научной работе (с 2006 г.).

На его формирование как ученого большое влияние оказали д. м. н., профессор Б.В.Норейко и академик РАН М.Т.Луценко. В 1985 г. Ю.М.Перельман успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Изменения гемодинамики малого круга кровообращения и внешнего дыхания при позднем токсикозе беременных», в результате которой сформулирована оригинальная концепция гиперфункции внешнего дыхания как механизма оптимизации легочного газообмена при беременности, положенная в основу первой в стране фундаментальной монографии, посвященной роли нарушений легочной гемодинамики в генезе кардиальных и респираторных нарушений при токсикозе беременных.

В 2001 г. Ю.М.Перельман защитил докторскую диссертацию на тему «Эколого-функциональная характеристика дыхательной системы человека в норме и при хроническом бронхите», в 2003 г. ему присвоено ученое звание профессора по специальности «Пульмонология». В 2019 г. Ю.М.Перельман избран членом-корреспондентом РАН по Отделению медицинских наук по специальности «Терапия».

В нашей стране и за рубежом широко известны фундаментальные труды профессора Ю.М.Перельмана по экологической физиологии дыхания, в которых установлены закономерности реакции дыхательной системы на воздействие физических факторов окружающей среды у здоровых и больных лиц, раскрыты механизмы поддержания термодинамического гомеостаза легких, выявлена роль его нарушений в развитии и прогрессировании респираторной патологии. При использовании мультидисциплинарного подхода с привлечением современных информационных технологий и методов математического моделирования Ю.М.Перельманом заложены основы теории прогнозирования функциональных нарушений дыхательной системы в зависимости от сезонной динамики параметров внешней среды, создана фундаментальная база для разработки новых медицинских технологий. На основе оригинальных клинико-экспериментальных исследований дано физиологическое обоснование новых технологий восстановительной терапии с применением аэробных физических нагрузок субмаксимальной интенсивности.

В настоящее время Ю.М.Перельман возглавляет работу по изучению связанных с определением генетических и молекулярных механизмов холодо- и осмоиндуцированных реакций респираторного тракта. В результате научных изысканий раскрыта роль катионных каналов в формировании особенностей

клинического течения болезней органов дыхания, установлены новые молекулярные мишени и предложены фенотип-ориентированные подходы к персонализированной терапии бронхообструктивных заболеваний легких.

Юлий Михайлович активно взаимодействует с международными научными сообществами и организациями, успешно реализует международные проекты по научной кооперации с китайскими учеными. В сотрудничестве с коллегами из Хайнаньского и Чунцинского медицинских университетов успешно реализуется приоритетная научно-исследовательская работа по изучению молекулярно-генетических механизмов действия физических факторов внешней среды на дыхательную систему человека. Эти исследования неоднократно поддерживались грантами Российского фонда фундаментальных исследований и Государственного фонда естественных наук Китая, дважды включены в межправительственное соглашение по научно-техническому сотрудничеству между Российской Федерацией и Китайской Народной Республикой.

Ю.М.Перельман является инициатором и непосредственным участником многочисленных научных и клинических исследований, по результатам которых опубликовано более 700 научных работ, выпущено 15 монографий, получено более 80 патентов РФ на изобретения, свидетельств о государственной регистрации электронных программ и баз данных. Исследования Юлия Михайловича неизменно получали высокую оценку на крупных национальных и международных научных форумах.

Основными направлениями сформированной Ю.М.Перельманом научной школы являются изучение молекулярно-клеточных механизмов развития болезней органов дыхания, клинической физиологии и нейросетевого моделирования. В настоящее время Юлий Михайлович ведет активную общественную и научно-организационную работу, являясь членом редакционных советов и коллегий нескольких журналов, сопредседателем научной секции «Клиническая физиология дыхания» Российского респираторного общества, а также федеральным экспертом научно-технической сферы, экспертом Российского научного фонда, Российской академии наук, членом двух диссертационных советов по медицинским наукам.

Под руководством Ю.М.Перельмана защищены 2 докторские и 22 кандидатские диссертации по специальностям «Пульмонология» и «Внутренние болезни». За личные заслуги в разработке приоритетных направлений медицинской науки в области внутренних болезней, способствующих осуществлению существенного научного прорыва и обеспечению лидерства Российской Федерации в сфере изучения влияния внешней среды на развитие респираторной патологии Ю.М.Перельману присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» (2022).

Коллектив Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, коллеги и друзья сердечно поздравляют Юлия Михайловича с юбилеем и искренне желают ему доброго здоровья, неисчерпаемой энергии, оптимизма, реализации всех интересных замыслов и новых источников вдохновения!

Наталия Юрьевна Каширская. К 60-летию со дня рождения Nataliya Yu. Kashirskaya. To the 60th birthday



31 декабря 2023 г. замечательную дату отмечает Наталия Юрьевна Каширская — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П.Бочкова» Минобрнауки России, профессор кафедры педиатрии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского».

По окончании в 1987 г. педиатрического факультета 2-го Московского медицинского института им. Н.И.Пирогова и в 1990 г. — ординатуры НИИ педиатрии АМН СССР Н.Ю.Каширская работала в научно-клиническом отделе муковисцидоза Медико-генетического научного центра РАМН (ныне — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П.Бочкова»). С 2009 г. по настоящее время занимает должность главного научного сотрудника лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ». С 2015 г. по настоящее время работает в группе муковисцидоза лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ». С 2021 г. — профессор кафедры педиатрии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского».

В 1992—1997 гг. Наталия Юрьевна стажировалась в отделении пульмонологии с интенсивной терапией *Hospital for Sick Children in Great Ormond Street* (Великобритания, Лондон; стипендиат *Bill Marshall Fellowship*) и отделениях гастроэнтерологии и гепатологии, пульмонологии *Royal College of Paediatrics and Child Health* (Великобритания, Бирмингем; стипендиат *Fellowship for Overseas Paediatricians*). В качестве приглашенного профессора активно сотрудничала с Научным медицинским Университетом Познань (Польша).

В 1995 г. Н.Ю.Каширская защитила кандидатскую диссертацию «Клиническое и прогностическое значение показателей углеводного и жирового обмена у детей и подростков, больных муковисцидозом», в 2001 г. — докторскую диссертацию «Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом». В 2008 г. Н.Ю.Каширской присвоено звание профессора по специальности «Педиатрия». Совмещая научную работу с практической, Н.Ю.Каширская в течение длительного времени работала в отделениях муковисцидоза на базе ГБУЗ г. Москвы «ДГКБ им. Н.Ф.Филатова» ДЗМ.

Н.Ю.Каширская — врач высшей категории по специальности «Педиатрия». Является номинантом первой национальной премии лучшим врачам России «Призвание» в номинации «За создание нового метода лечения» (2002), и стипендиатом Регионального общественного фонда содействия отечественной медицине (2004—2005). Награждена памятной медалью в честь 850-летия Москвы и грамотой Минздрава России.

В настоящее время, продолжая работать по направлению «Совершенствование программ диагностики, лечения и медико-социальной адаптации больных муковисцидозом», Наталия Юрьевна принимает участие в научно-исследовательской работе по теме «Получение культур кишечных органоидов для подбора персонализированной таргетной терапии при муковисцидозе», участвует в разработке научных тем-комплексов «Географические особенности генетической гетерогенности моногенных наследственных болезней в популяциях России» и «Анализ дифференциации генетического груза и гетерогенности наследственных болезней среди детского населения популяций европейской части РФ (русских различных регионов, Северного Кавказа и Волго-Уральского региона)».

Под руководством Н.Ю.Каширской подготовлены и успешно защищены 8 кандидатских диссертаций по проблеме муковисцидоза.

Н.Ю.Каширской опубликованы более 450 научных работ в отечественных и зарубежных журналах. В ка-

честве одного из редакторов ею выпущены 2 издания монографии «Муковисцидоз» (2014, 2021).

Н.Ю.Каширская регулярно выступает с научными докладами на российских и международных конференциях, является членом оргкомитетов многих научных и практических мероприятий, президентом Общероссийской общественной организации «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом», организатором ежегодного Всероссийского форума медицинских и общественных организаций «Объединим усилия в борьбе с муковисцидозом». В качестве модератора сайта www.mukoviscidoz.org Наталья Юрьевна регулярно отвечает на вопросы больных муковисцидозом, их родителей и докторов. В 2012–2021 гг. Н.Ю.Каширская являлась рабочим руководителем проекта «Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации», проводимого Российским респираторным обществом и Всероссийской ассоциацией для больных муковисцидозом.

В качестве члена Европейского общества муковисцидоза (ECFS), международного объединения *CF Registry Global Collaboration*, рабочих групп экспертов по Европейскому регистру больных муковисцидозом,

Неонатальному скринингу на муковисцидоз и стандартов терапии ECFS Н.Ю.Каширская проводит большую работу в области терапии муковисцидоза на международном уровне. Являясь членом научной комиссии оргкомитета ежегодной конференции ECFS в 2021 г. (Милан, Италия), 2022 г. (Роттердам, Нидерланды) и 2023 г. (Вена, Австрия), Наталья Юрьевна принимала участие в формировании научных программ.

Н.Ю.Каширская является членом редакционных советов журналов «Педиатрия им. Г.Н.Сперанского», *Journal of Medical Sciences*, рецензентом отечественных («Пульмонология», «Педиатрия им. Г.Н.Сперанского» и др.) и зарубежных журналов (*Journal of Cystic Fibrosis*, *Annals of Nutrition and Metabolism*, *Archives of Medical Science*, *Journal of the Pancreas*, *Pharmaceuticals*, *International Journal of Neonatal Screening*, *Journal of Clinical Medicine*, *Biomolecules*).

Друзья и коллеги сердечно поздравляют Наталью Юрьевну с днем рождения, выражают признательность за ее нелегкий и очень ответственный труд и желают отменного здоровья, неиссякаемой энергии и успешной реализации всех проектов!

ЖИЗНЬ БЕЗ ВЛАСТИ АСТМЫ



Генолар®
ОМАЛИЗУМАБ



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

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

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

3. Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов Генолар® ЛП-006487 от 30.09.2020; Ксонар® ЛСР-00082 от 07.09.2020; Нукала® ЛП-004794 от 05.02.2020; Синкейро® ЛП-004265 от 14.01.2020; Дупиксент® ЛП-005440 от 30.05.2019; Фаэдра ЛП-005492 от 15.10.2019.

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

ГКС — глюкокортикостероиды

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

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

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

www.generium.ru

Generium
Pharmaceuticals

Дефицит альфа-1-антитрипсина (ДААТ) – генетически детерминированное заболевание, вызванное недостаточностью альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови и проявляющееся в виде хронической обструктивной болезни легких, поражения печени и сосудов¹



СИМПТОМЫ¹:

- | | |
|---------------------|--|
| Одышка | Снижение толерантности к физической нагрузке |
| Хронический кашель | Инфекции грудной клетки |
| Хрипы | Рецидивирующие респираторные инфекции |
| Хронический бронхит | |

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА²

Курение, воздействие пыли и/или химических веществ увеличивают вероятность развития заболеваний легких, таких как эмфизема и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), среди лиц с дефицитом альфа-антитрипсина

ДИАГНОСТИКА ДААТ



КОГО ОТПРАВЛЯТЬ НА ДИАГНОСТИКУ

Пациенты до 50 лет:

- Эмфизема/ХОБЛ
- Астма с необратимой бронхообструкцией
- Бронхоэктазы

В сочетании с:

- Заболевание печени
- Родственники первой линии пациентов с ДААТ с симптомами*



Подробности диагностической программы «Къези» можно получить по ссылке:
www.Pulmoliga.ru

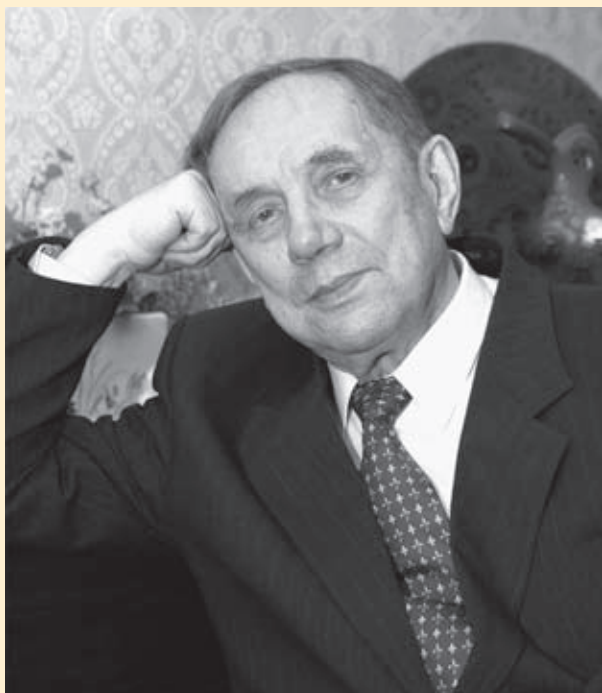
НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

1. Клинические рекомендации «Эмфизема легких», 2021, РРО.
2. Эмфизема легких: Монография / Под ред. Аверьянова А.В. — М.: Издательский дом «Атмосфера», 2009.

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

Respi-Rus 12.09.23

Только для сотрудников здравоохранения



Борис Тихонович Величковский (1923–2020) — д. м. н., профессор, академик РАН

6 октября 2023 г. выдающемуся ученому, доктору медицинских наук, профессору, академику РАН Борису Тихоновичу Величковскому исполнилось бы 100 лет.

Благодаря работам Б.Т.Величковского, посвященным медицине труда, экологии человека и общественному здоровью, развито новое направление научных исследований в профилактической медицине — социальная биология человека.

Б.Т.Величковский родился 6 октября 1923 г. в Орле. В 1927 г. семья переехала на Урал, в Свердловск. Весной 1941 г. будущий ученый с отличием окончил школу, а уже в августе ушел в армию добровольцем. В составе стройбата трудился на Урале горнорабочим Дегтярского медного рудника, шлифовщиком инструментально-го цеха, однако в 1943 г. заболел туберкулезом легких в открытой форме и был демобилизован.

В 1950 г. Б.Т.Величковский с отличием окончил Свердловский медицинский институт и был направлен в район врачом-фтизиатром. В 1951 г. поступил в аспирантуру Свердловского НИИ гигиены труда и профессиональных заболеваний по специальности «Гигиена труда». После защиты в 1955 г. кандидатской диссертации стал заведующим лабораторией, в 1958 г. — заместителем директора по научной работе, в 1965–1974 г. — директором того же учреждения. Одновременно в 1970–1972 гг. заведовал кафедрой гигиены труда Свердловского медицинского института.

В 1974 г. Б.Т.Величковский назначен начальником Главного управления научно-исследовательских институтов и координации научных исследований, председателем Ученого совета и членом коллегии Министерства здравоохранения РСФСР. На этом поприще за 10 лет ученым проделана большая работа по демократизации и совершенствованию форм и методов планирования и финансирования научных исследований, развитию сети, укреплению материально-технической базы и кадрового потенциала научных медицинских учреждений.

В 1985 г. Борис Тихонович занял должность заведующего организованной им проблемной лабораторией патогенеза и экспериментальной терапии пневмоко-

ниозов, а в 2009 г. — помощника ректора по научной работе 2-го МГМИ им. Н.И.Пирогова.

В 1969 г. Б.Т.Величковский защитил докторскую диссертацию. Обе его диссертационные работы были посвящены профилактике профессиональной легочной патологии от воздействия дымов (аэрозолей конденсации), образующихся при плавке металлов и сплавов, а научным руководителем и консультантом являлся создатель уральской школы профилактической медицины профессор С.В.Миллер. В 1970 г. Б.Т.Величковскому присвоено ученое звание профессора, в 1978 г. он избран членом-корреспондентом, в 1988 г. — академиком РАМН СССР.

В научной деятельности Б.Т.Величковского следует выделить три периода.

Первый (уральский) посвящен медицине труда в металлургической и горнорудной промышленности. Впервые в мире Б.Т.Величковским доказана силикозоопасность аэрозоля конденсации диоксида кремния в электротермических плавильных цехах заводов черной и цветной металлургии, обоснована предельно допустимая концентрация аэрозоля в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе, составлены санитарные требования по проектированию и эксплуатации таких производств, которые послужили основанием для создания нового типа зданий таких цехов, отвечающих не только требованиям рационального ведения технологического процесса, но и оптимальной организации воздухообмена для уменьшения запыленности рабочей зоны. Благодаря Б.Т.Величковскому были введены предварительные и периодические медицинские осмотры рабочих электротермических цехов, на них распространились льготы, установленные для силикозоопасных профессий. При реализации обоснованного Б.Т.Величковским комплекса профилактических мероприятий резко снизилась заболеваемость силикозом рабочих электротермических цехов, а Борис Тихонович награжден золотой медалью ВДНХ СССР.

Второй период научной деятельности посвящен молекулярной биологии и экологии. Б.Т.Величковским создан особый раздел легочной патологии — экологическая пульмонология, которую можно определить как раздел легочной патологии по изучению заболеваний органов дыхания от воздействия факторов окружающей среды природного, техногенного и бытового происхождения.

Третий период научной деятельности Бориса Тихоновича посвящен созданию новой науки — социальной биологии человека, необходимой для «сбережения народа» в период социально-экономических преобразований. Б.Т.Величковским создана авторитетная научная школа: подготовлены 29 докторов и 26 кандидатов наук, опубликовано более 300 научных работ, в т. ч. 15 монографий и руководств, а также учебник для средней школы «Здоровье человека и окружающая среда», получено 8 авторских свидетельств на изобретение.

В течение многих лет Б.Т.Величковский являлся членом правления ряда всесоюзных и всероссийских научных медицинских обществ, членом экспертного совета Высшей аттестационной комиссии, научно-координационного совета по сотрудничеству со Всемирной организацией здравоохранения по программе безопасности химических веществ, Международной ассоциации медицины труда, членом редколлегий журналов «Вестник РАМН» и «Пульмонология».

Б.Т.Величковский награжден орденами «Знак почета» (1971), «Дружба народов» (1994), медалями «За доблестный труд», «Ветеран труда», «50 лет победы в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», значком «Отличник здравоохранения».

Анонс диагностической программы

Компания Къези совместно с сетью лабораторий ИНВИТРО запускает программу диагностики для пациентов с заболеванием легких вследствие дефицита альфа-1-антитрипсина (А1АТ).

Дефицит А1АТ – редкое генетически детерминированное заболевание, вызываемое недостаточностью А1АТ 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 А1АТ 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 А1АТ, является внутривенная заместительная терапия человеческим А1АТ, полученным из пула донорской плазмы.



Все подробности программы
по ссылке:
Pulmoliga.ru

ТОЛЬКО ДЛЯ СОТРУДНИКОВ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ