ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA

RUSSIAN PULMONOLOGY

Том 34, № 1, 2024

Применение ингаляций водорода в клинической практике
Лимфангиолейомиоматоз: рентгено-морфологические сопоставления
Симптом «матового стекла» при заболеваниях легких

Смарт спирометрия

Тест в реальном времени и на экране смартфона

MIR
MEDICAL INTERNATIONAL RESEARCH

Контроль за дыханием имеет решающее значение для повышения качества жизни

Для чего это нужно?

- мониторинг здоровья ваших легких
- диагностика астмы, муковисцидоза, хобл
- выявление и контроль заболеваний, вызванных физической нагрузкой, и предотвращение обострений

все модели спирометров со встроенным оксиметром

Смартспирометры специально разработаны для использования в домашних условиях, но также могут использоваться в кабинете врача, на производстве и даже в аптеке, вы можете брать их с собой на учебу или тренировку.

Устройства подключаются к смартфону с помощью технологии Bluetooth. Подключение происходит автоматически после установки на смартфон мобильного приложения. Результаты измерения передаются с устройства на смартфон, откуда их можно скачать или отправить доктору.

Спирометры измеряют основные респираторные параметры. Версии Oxy оснащены сенсорным оксиметром для измерения насыщения кислородом крови и частоты сердечных сокращений.

Почему выбирают Smart One?

- Простые и быстрые тесты за 1 секунду
- Всегда с тобой
- Отслеживайте результаты и обострения
- Делитесь данными с врачом в онлайн режиме

Google Play
App Store
Мобильное приложение для iOS и Android

SDK iOS
SDK android
Открытая платформа для разработчиков

PANEP

www.panep.ru
+7 (495) 236-71-95
panep2013@gmail.com
142400, г. Ногинск, ул. Рогожская, д. 65, комната 15

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

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Первый номер журнала посвящен применению в клинической практике медицинских газов, в частности, водорода. Впервые данная тема широко обсуждалась в рамках Первого Российского конгресса с международным участием «Инновационные технологии применения медицинских газов в современной клинической практике», который состоялся в октябре 2023 г. в Москве. Сегодня наша страна располагает уникальным опытом применения медицинских газов, разработаны отечественные аппараты по их производству. По результатам многочисленных доклинических и клинических исследований в различных областях медицины – пульмонологии, кардиологии, анестезиологии, реаниматологии и других – сообщалось об эффективности ингаляционного водорода в лечении широкого круга заболеваний.

Вашему вниманию представлен ряд статей, где рассматриваются антиоксидантные, противовоспалительные и антиапоптотические эффекты водорода. Так, в работах *О.С.Медведева* «Современные взгляды на функциональную роль водорода и его кинетику в человеческом организме», *Т.А.Куропаткиной и соавт.* «Влияние ингаляций водородом на сердечно-сосудистые и интерстициальные компоненты легочной гипертензии в экспериментах на крысах», *В.В.Пичугина и соавт.* «Первый опыт комбинированного применения оксида азота и молекулярного водорода в обеспечении операций на сердце у пациентов высокого риска», *Д.Д.Поздняковой и соавт.* «Медицинские газы (оксид азота и молекулярный водород): комбинированная терапия, оценка безопасности», *С.В.Нестерова и соавт.* «Митохондрии как ключевая мишень воздействия молекулярного водорода» обсуждаются возможности применения водорода в виде ингаляций и насыщенных водородом фармакопейных растворов для снижения глубины и степени повреждений органов и тканей. С представленным направлением связаны большие надежды на укрепление здоровья населения, снижение инвалидности и смертности от респираторных заболеваний и их осложнений.

В номере рассматриваются также различные аспекты диагностики и лечения патологий легких. Так, данные, представленные в статье *М.В.Самсоновой и соавт.* «Лимфангиолейомиоматоз: рентгеноморфологические сопоставления», свидетельствуют о том, что морфометрические показатели кистозного поражения легких взаимосвязаны с их функциональной активностью, а формирование кист большего размера может быть одним из факторов, определяющих прогноз течения заболевания.

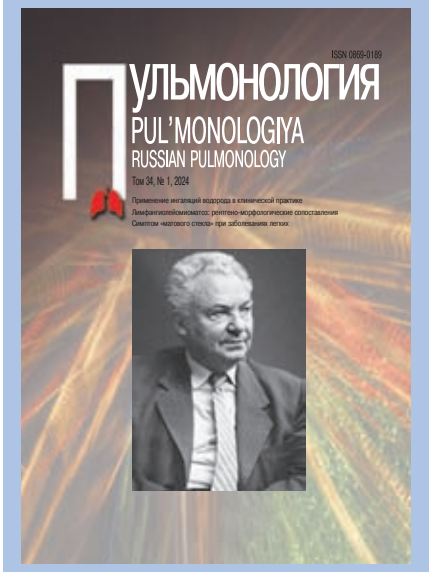
В обзоре *А.В.Будневского и соавт.* «Роль тучных клеток в патогенезе хронической обструктивной болезни легких» рассматриваются новые возможности профилактики и диагностики ХОБЛ, расширения спектра эффективных препаратов для лечения и улучшения прогноза жизни и здоровья пациентов и, соответственно, снижения социального и экономического бремени ХОБЛ.

Для подбора эффективного лечения тяжелой вирусно-бактериальной внебольничной пневмонии, осложненной сепсисом, эндокардитом и полиорганной недостаточностью, крайне важна ранняя диагностика. В статье *Н.Н.Прибыловой и соавт.* «Тяжелая пневмония, осложненная сепсисом, эндокардитом, длительным коматозным состоянием с эффективной реабилитацией» отмечено, что для выявления пациентов с подозрением на сепсис вне реанимационного отделения следует использовать экспресс-шкалу Quick SOFA, основу которой составляют простые и доступные клинические характеристики, для определения которых не требуется измерения гомеостатических параметров в условиях лаборатории.

Пластический бронхит у взрослых не поддается консервативному лечению. По данным работы *В.П.Молодцовой и соавт.* «Пластический бронхит с развитием ателектаза и бронхоэктазов при длительном течении бронхиальной астмы» отмечено, что при удалении каучукоподобного содержимого бронхов путем бронхоскопии обеспечивается лишь временный эффект, а при прогрессирующем течении целесообразно хирургическое лечение.

Надеемся, что этот номер получит широкий читательский резонанс.

Главный редактор
журнала «Пульмонология» *А.Г.Чучалин*



Самуил Юрьевич Каганов (1923–2005). Фотопортрет

Описание см. на стр. 136

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 – Чучвера Л.В.
Компьютерная верстка – Резниченко А.С.
Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 16.02.2024
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, 2024
Использование материалов журнала в коммерческих целях возможно только по согласованию с редакцией

Содержание

Передовая статья

Медведев О.С.
Современные взгляды на функциональную роль водорода и его кинетику в человеческом организме 7

Оригинальные исследования

Куропаткина Т.А., Гуфранов Х.Ф., Сычев Ф.Ю., Артемьева М.М., Бондаренко Г.Н., Есауленко Д.И., Самойленко Т.В., Шишкина В.В., Медведева Н.А., Медведев О.С.
Влияние ингаляций водорода на сердечно-сосудистые и интерстициальные компоненты легочной гипертензии в экспериментах на крысах 19

Пичугин В.В., Дерюгина А.В., Домнин С.Е., Ширшин А.С., Федоров С.А., Буранов С.Н., Журко С.А., Рязанов М.В., Бричкин Ю.Д., Данилова Д.А.
Первый опыт комбинированного применения оксида азота и молекулярного водорода в обеспечении операций на сердце у пациентов высокого риска 32

Позднякова Д.Д., Баранова И.А., Селемир В.Д., Чучалин А.Г.
Медицинские газы (оксид азота и молекулярный водород): комбинированная терапия, оценка безопасности 42

Самсонова М.В., Тимофеева А.С., Пахомов П.В., Першина Е.С., Черняев А.Л., Макарова М.А., Черняк А.В.
Лимфангиолейомиоматоз: рентгеноморфологические сопоставления 50

Лекции

Нестеров С.В., Рогов А.Г., Василов Р.Г.
Митохондрии как ключевая мишень воздействия молекулярного водорода. 59

Обзоры

Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Савушкина И.А., Шкатова Я.С., Шишкина В.В.
Роль тучных клеток в патогенезе хронической обструктивной болезни легких 65

Худякова А.Д., Рагино Ю.И.
Влияние адипоцитокинов на бронхолегочную систему при абдоминальном ожирении 74

Наумов А.Г., Шпрыков А.С.
Различные подходы к коррекции уровня приверженности лечению больных туберкулезом. Перспективы использования аддитивных технологий во фтизиатрической практике 80

Карпова А.А., Сергеев Н.И., Никитин П.А., Солодкий В.А., Котляров П.М., Нуднов Н.В., Цаллагова З.С., Солдатов Д.Г.
Симптом «матового стекла» при заболеваниях легких: особенности лучевой диагностики и корректной интерпретации 90

Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Бельснер М.С.
Потенциальные возможности использования N-ацетилцистеина при респираторной патологии 105

Организация здравоохранения

Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Блинова Е.В., Бельснер М.С.
Эффективность раннего назначения антифибротической терапии как отражение правильной организации медицинской помощи пациентам с прогрессирующим легочным фиброзом 115

Заметки из практики

Прибылова Н.Н., Шабанов Е.А., Прибылов С.А., Леонидова К.О., Прибылов В.С.
Тяжелая пневмония, осложненная сепсисом, эндокардитом, длительным коматозным состоянием, с эффективной реабилитацией 122

Молодцова В.П., Двораковская И.В., Дворецкая М.А., Собченко С.А., Акопов А.Л.
Пластический бронхит с развитием ателектаза и бронхоэктазов при длительном течении бронхиальной астмы 129

Некролог

Памяти Леонида Ивановича Дворецкого. 134
Памяти Георгия Викторовича Трубникова 135

Памяти ученого

Памяти Самуила Юрьевича Каганова. 136
Авторский указатель статей, опубликованных в журнале «Пульмонология» в 2023 году. 137

Contents

Editorial

Medvedev O.S.

Current views on the functional role of hydrogen and its kinetics in the human body. 7

Original studies

Kuropatkina T.A., Gufranov Kh.F., Sychev F.Yu., Artemieva M.M., Bondarenko G.N., Esaulenko D.I., Samoylenko T.V., Shyshkina V.V., Medvedeva N.A., Medvedev O.S.

Effect of hydrogen inhalation on cardiovascular and interstitial components of pulmonary hypertension in rats 19

Pichugin V.V., Derugina A.V., Domnin S.E., Shirshin A.S., Fedorov S.A., Buranov S.N., Jourko S.A., Ryazanov M.V., Brichkin Yu.D., Danilova D.A.

The first experience of the combined use of nitric oxide and molecular hydrogen for cardiac surgery in high-risk patients 32

Pozdnyakova D.D., Baranova I.A., Selemir V.D., Chuchalin A.G.

Combination therapy with medical gases (nitric oxide and molecular hydrogen): safety assessment 42

Samsonova M.V., Timofeeva A.S., Pakhomov P.V., Pershina E.S., Cherniaev A.L., Makarova M.A., Cherniak A.V.

Lymphangioleiomyomatosis: X-ray morphological comparisons. 50

Lections

Nesterov S.V., Rogov A.G., Vasilov R.G.

Mitochondria as a key target of molecular hydrogen 59

Reviews

Budnevskiy A.V., Avdeev S.N., Ovsyannikov E.S., Savushkina I.A., Shkatova Ya.S., Shishkina V.V.

The role of mast cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. 65

Khudiakova A.D., Ragino Yu.I.

Influence of adipocytokines on the bronchopulmonary system in abdominal obesity 74

Naumov A.G., Shprykov A.S.

Various approaches to improving adherence of patients with tuberculosis. Prospects for the use of additive technologies in TB practice 80

Karpova A.A., Sergeev N.I., Nikitin P.A., Solodkiy V.A., Kotlyarov P.M., Nudnov N.V., Tsallagova Z.S., Soldatov D.G.

“Ground glass opacity” sign in lung diseases: nuances of radiological diagnosis and correct interpretation 90

Antonov V.N., Ignatova G.L., Belsner M.S.

The potential use of N-acetylcysteine in respiratory conditions. 105

Healthcare management

Ignatova G.L., Antonov V.N., Blinova E.V., Belsner M.S.

The effectiveness of early administration of antifibrotic therapy as a reflection of properly organized medical care for patients with progressive pulmonary fibrosis 115

Clinical cases

Pribylova N.N., Shabanov E.A., Pribylov S.A., Leonidova K.O., Pribylov V.S.

A case of severe pneumonia complicated by sepsis, endocarditis, and prolonged comatose state, with successful rehabilitation 122

Molodtsova V.P., Dvorakovskaya I.V., Dvoretskaya M.A., Sobchenko S.A., Akopov A.L.

Plastic bronchitis with the development of atelectasis and bronchiectasis during a long course of bronchial asthma 129

Obituary

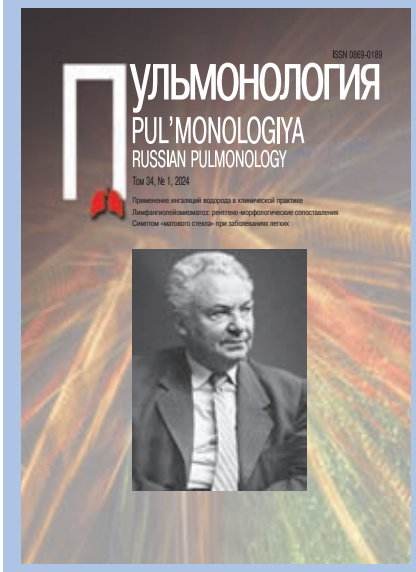
Memories of Leonid I. Dvoretskiy 134

Memories of Georgy V. Trubnikov 135

In memory of the scientist

Memory of Samuil Yu. Kaganov 136

Author index of articles published in the “Pulmonology” journal in 2023. 137



Samuil Yu. Kaganov (1923 – 2005). Photo portrait

Description see page 136

Scientific and practical journal PUL'MONOLOGIYA

The official printed publication of the Russian Respiratory Society

Certificate No.75, received September 14, 1990
Established at 1990. Publishes 6 issues annually

https://doi.org/10.18093/0869-0189

According to a resolution of the State Commission for Academic Degrees and Titles PUL'MONOLOGIYA was entered a list of Russian reviewed scientific journals intended to issuing principal scientific results of PhD and MD dissertations

http://vak.ed.gov.ru

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

The Publications Office Address

ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, office 657
Moscow, 105077, Russia
The PUL'MONOLOGIYA Editorial Office
tel.: (925) 744-72-98
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
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 16.02.2024
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, 2024
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», проректор 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 PUL'MONOLOGIYA scientific journal (Moscow, Russia)

Editorial Members

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

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

Irina A. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Director, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia, President of the Russian Society of Phthisiologists, President of the Association of Phthisiologists, Chief Freelance Phthisiologist, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

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

Aleksandr A. Vizel', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthisiatricians, World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), Chief Expert Pulmonologist of Healthcare Ministry of Tatarstan Republic, Honored Physician of Tatarstan Republic (Kazan, Tatarstan Republic, Russia)

Natal'ya A. Geppe, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatric Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Igor S. Gushchin, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Allergology and Clinical Immunology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Vice President of the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, Member of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Expert in the Scientific and Technical Field of the Scientific Research Institute – Federal Research Centre for Projects Evaluation and Consulting Services, Ministry of Education and Science of Russia (Moscow, Russia)

Leonid I. Dvoretskiy, 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-Yasenetskiy 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 Regionl Planning Group, Europe Focal point (Tbilisi, Georgia)

Marc Miravitlles, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona); ERS Guidelines Director (Barcelona, Catalonia, Spain)

Vera A. Nevzorova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Institute of Therapy and Instrumental Diagnosis, Pacific State Medical University, Chief Therapeutist 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)

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

Vasiliy 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)

Nataliya L. Shaporova, 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)

https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-1-7-18

Check for updates

Современные взгляды на функциональную роль водорода и его кинетику в человеческом организме

О.С.Медведев [1, 2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации: 119991, Россия, Москва, ул. Ленинские Горы, 1

[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, 15А

Резюме

Целью обзора явилось представление исторических данных об открытии водорода и краткое изложение его физических свойств, составляющих основу применения в воздухоплавании. Приводятся сведения о применении водорода как биологически нейтральной молекулы в медицине в качестве диагностического индикатора проникающих ран желудочно-кишечного тракта, определения локального кровотока методом водородного клиренса, использования водородного дыхательного теста для диагностики мальабсорбции и непереносимости углеводов, ахлоргидрии, диагностики синдрома избыточного бактериального роста, оценки биодеградации магний-содержащих имплантов, времени ороцекального транзита, при глубоководных погружениях. Анализируются причины резкого повышения интереса врачей к изучению биологической роли водорода после открытия группой японских ученых (2007) его антиоксидантных свойств. С целью повышения антиоксидантной защиты организма приводятся данные работ последних лет о способах повышения его концентрации в организме при введении экзогенного газа путем ингаляций, назначении насыщенных водородом воды (ВНВ) или физиологического раствора. Особое внимание уделено критическому анализу исследований по изучению кинетики водорода при разных путях его концентрации в крови и тканях, ингаляции и применении ВНВ. На основании анализа опубликованных работ дается обоснование наибольшей перспективности применения молекулярного водорода при окислительном стрессе в тканях кишечника, печени и легких, т. к. именно в этих тканях создается наивысшая его концентрация. Показано также, что при ферментации углеводов увеличивается продукция водорода микробиотой кишечника. С учетом появления на рынке большого количества генераторов молекулярного водорода суммируются данные о требованиях к их безопасности. Представления о применении молекулярного водорода с целью антиоксидантной защиты организма в кардиологии, гастроэнтерологии, пульмонологии и других областях медицины базируются на современных взглядах на механизмы антиоксидантных, антиапоптических, цитопротективных и противовоспалительных эффектов водорода. Особое внимание уделяется анализу экспериментальных и клинических работ, посвященных применению водорода при острых и хронических поражениях легких, терапии острой и хронической инфекции COVID-19 (*COronaVIrus Disease* 2019).
Заключение. На основании анализа литературы и ряда собственных данных сделан вывод о безопасности и перспективности клинического применения молекулярного водорода в широком диапазоне концентраций при многих заболеваниях, основу патогенеза которых составляет оксидативный стресс. Особо отмечена необходимость дополнительных исследований с целью уточнения режима, периодичности, длительности и концентраций применяемого водорода, персонифицированного подхода к сочетанию эндогенного (из микробиоты кишечника) и экзогенного водорода при различных заболеваниях.

Ключевые слова: молекулярный водород, ингаляция, вода, насыщенная водородом, кинетика обмена, антиоксидант, пульмонология, COVID-19.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант 22-13-00111.

© Медведев О.С., 2024

Для цитирования: Медведев О.С. Современные взгляды на функциональную роль водорода и его кинетику в человеческом организме. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 7–18. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-7-18

Current views on the functional role of hydrogen and its kinetics in the human body

Oleg S. Medvedev [1, 2]

[1] Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation: ul. Leninskiye Gory 1, Moscow, 119991, Russia

[2] Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Centre of Cardiology Named After Academician E.I.Chazov” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Akademika Chazova 15A, Moscow, 121552, Russia

Abstract

The purpose of this overview was to present historical data on the discovery of hydrogen and a brief summary of its physical properties that form the basis for its use in aeronautics. Information is provided on the use of hydrogen, a biologically neutral molecule, in medicine as a diagnostic indicator for penetrating wounds of the gastrointestinal tract, the determination of local blood flow using the hydrogen clearance method, the use of the hydrogen breath test for the diagnosis of malabsorption and carbohydrate intolerance, achlorhydria, the diagnosis of bacterial overgrowth syndrome, the assessment of biodegradation of magnesium-containing implants, the orocecal transit time, and during deep-sea

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

diving. The reasons for the sharp increase in the doctors' interest in studying the biological role of hydrogen after the discovery of its antioxidant properties by a group of Japanese scientists (2007) are analyzed. In order to increase antioxidant protection of the body, data from recent research on ways to increase its concentration in the body through the supply of exogenous gas by inhalation or by administering hydrogen-rich water or saline solution is presented. Particular attention is paid to a critical analysis of studies on the kinetics of hydrogen by different routes, its concentration in blood and tissues, inhalation, and the use of hydrogen-rich water. Based on an analysis of publications, that the use of molecular hydrogen to relieve oxidative stress in the tissues of the intestines, liver and lungs is most promising, since its highest concentration is found in these tissues. Fermentation of carbohydrates has also been shown to increase the production of hydrogen by the intestinal microbiota. Considering that a large number of molecular hydrogen generators appeared on the market, the data on the requirements for their safety are summarized. Considerations on the use of molecular hydrogen for the purpose of antioxidant protection of the body in cardiology, gastroenterology, pulmonology, and other areas of medicine are based on modern views on the mechanisms of antioxidant, anti-apoptotic, cytoprotective, and anti-inflammatory effects of hydrogen. Particular attention is paid to the analysis of experimental and clinical research on the use of hydrogen in acute and chronic lung lesions, therapy of acute and chronic COVID-19 infection. **Conclusion.** Based on an analysis of the literature and our own data, a conclusion was drawn on the safety and prospects of the clinical use of molecular hydrogen in a wide range of concentrations in many diseases with the pathogenesis based on oxidative stress. In particular, the need for additional research was highlighted to clarify the regimen, frequency, duration and concentrations of hydrogen used, and a personalized approach to the combination of endogenous (from the intestinal microbiota) and exogenous hydrogen in various diseases.

Key words: Molecular hydrogen, inhalation, hydrogen-rich water, metabolic kinetics, antioxidant, pulmonology, COVID-19.
Conflict of interests. The author did not declare any conflicts of interests.
Funding. This study was sponsored by the Grant #22-13-00111 of the Russian Science Foundation.
© Medvedev O.S., 2024

For citation: Medvedev O.S. Current views on the functional role of hydrogen and its kinetics in the human body. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 7–18 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-7-18

Водород (H_2), занимающий первую ячейку в периодической таблице элементов Д.И.Менделеева, представляет собой самый легкий бесцветный газ без вкуса и запаха. Молекула водорода состоит из двух его атомов, ковалентно связанных друг с другом двумя электронами.

История открытия водорода

Существуют разноречивые мнения об открытии водорода. По мнению одних, впервые водород был случайно получен средневековым врачом и алхимиком *Philippus Aureolus Paracelsus* в 1520 г. в результате реакции металла с кислотой [1]. По мнению других авторов, настоящим первооткрывателем водорода является *Robert Boyle*, который в 1671 г. опубликовал результаты своих опытов по изучению свойств водорода [2].

В 1766 г. *Кавендиш* в издании Королевского общества Великобритании опубликовал свою исследовательскую работу под названием «Об искусственном воздухе». Помимо углекислого газа, в этой работе *Кавендиш* уделил внимание описанию водорода и показал, что если поджечь смесь водорода и воздуха, можно вызвать взрыв; исходя из этого, *Кавендиш* назвал водород «горючим воздухом» и отметил, что данный газ в 11 раз легче обычного воздуха и почти нерастворим в воде и щелочных растворах. В 1784 г. *Кавендишем* установлено, что при реакции двух объемов водорода и одного объема кислорода образуется вода.

Знаменитым французским химиком *Лавуазье* (1787) сделан вывод о том, что вода не является элементом, как предполагал *Кавендиш*, а есть вещество, состоящее из водорода и кислорода. Он назвал этот газ *hydrogen*, что означает «элемент, генерирующий воду». Трагической страницей в истории изучения водорода стала казнь 50-летнего *Лавуазье* на гильотине 8 мая 1794 г. [1, 2].

История применения водорода, основанного на его физических свойствах, в медицинской диагностике

Водород в воздухоплавании

Плотность газообразного водорода при нормальных условиях крайне низка, масса 1 л газа составляет только 0,089 г, что в 14 раз ниже, чем плотность воздуха. При этом шар, надутый водородом, значительно легче воздуха и обладает подъемной силой [3]. Впервые водород был практически применен в воздухоплавании. Француз *Жак Шарльз* (1783) создал первый воздушный шар. В дальнейшем создано огромное количество моделей воздушных шаров и дирижаблей, наполненных водородом. Взрыв огромного дирижабля «Гинденбург» в 1937 г. стал трагической демонстрацией взрывоопасности водорода и явился переломным моментом, который привел к отказу от подобного использования водорода. По данным литературы, безопасной концентрацией H_2 в воздухе, не поддерживающей горение является < 4,6 объемных процентов (концентрация растворенного вещества, измеряемая по объему), а в чистом кислороде – < 4,1 % [4]. Взрывоопасные концентрации водорода в смеси с воздухом или кислородом значительно выше и составляют > 10 %, что учитывается при создании дыхательных смесей с водородом [5]. Рядом фирм уже разработаны ингаляторы водорода, в которых на всех стадиях генерации его концентрация не превышает 10 % [6].

Водород для глубоководных погружений

Водород в составе дыхательной газовой смеси для водолазов предложено использовать для уменьшения нагрузки на дыхательные мышцы и профилактики осложнений при декомпрессии в виде газовой эмболии сосудов. Это основано на том, что вязкость

или сопротивление водорода дыханию самые низкие из всех газов и в ⩾ 2 раза ниже, чем вязкость азота или гелия [3].

Показано (1941), что при давлении 10 атм человек хорошо переносит дыхание газовой смесью, содержащей 97 % водорода и 3 % кислорода [7]. По результатам исследования [7] убедительно показана безопасность более широкого использования водорода в составе дыхательных смесей у человека. Через несколько лет шведскими исследователями газовые смеси с водородом использованы для предупреждения кессонной болезни и наркоза, вызываемого азотом при высоком давлении [8]. Для совершения сверхглубоких погружений на 500 и 700 м используются водород-гелий-кислородные смеси, которые являются взрывобезопасными и, кроме того, вызывают меньшую нагрузку на дыхательные мышцы в связи с малой вязкостью водорода. Концентрация водорода в дыхательной смеси при рекордно продолжительных (28 дней) глубоководных (700 м) погружениях человека составляла ⩽ 31,5 % [9].

Таким образом, результаты использования водорода в высоких концентрациях и под давлением ⩽ 70 атм убедительно свидетельствуют о безопасности его применения в медицине, особенно при низких концентрациях (< 4 %) и обычном атмосферном давлении.

Водород для диагностических целей

Первое сообщение об использовании ректальной инсуффляции (введения) водорода в кишечник для диагностики проникающих ранений опубликовано в 1888 г. американским профессором *N.Senn* [10].

Начиная с 1963 г., для регистрации локального кровотока стал широко использоваться метод водородного клиренса, основанный на введении в ткань двух близкорасположенных полярографических электродов, один из которых служил для генерации водорода (местный электролиз), а второй – для регистрации концентрации водорода. Динамика локального кровотока оценивалась при помощи изменений сигнала на измерительном электроде [11]. Метод позволяет измерять локальный кровоток в любых паренхиматозных органах, включая мозг, сердце, печень, двенадцатиперстную железу в стенке кишечника [12]. Логическим развитием метода клиренса водорода стало использование ингаляции водорода для регистрации кровотока в приводящих к ткани артериальных сосудах. Таким образом, уровень микроциркуляции оценивается при использовании локальной генерации водорода, тогда как снабжение органа или ткани артериальной кровью – при ингаляции водорода [13, 14]. Регистрация локального и регионарного кровотоков с помощью метода водородного клиренса осуществлялся как в эксперименте, так и в клинических условиях у людей с патологиями матки [15], инсультом [16] и другими [17]. Незамеченным, но крайне важным замечанием *J.S.Meyer* (1975) является утверждение, что у лиц с инсультом, обследованных в его клинике в 1972 и 1975 гг., положительные изменения данных электроэнцефалографии и клиническое улучшение состояния пациентов после внутриартериального введения глицерина не могло быть объяснено незначительным увеличением кровотока, однако авторы не обращали внимание на то, что кровоток в мозге определялся внутриартериальным введением насыщенного водородом физиологического раствора (НВФР) методом водородного клиренса! В то время водород считался нейтральной, неактивной молекулой!

Водород в качестве эндогенного биомаркера многие десятилетия широко используется в гастроэнтерологии для оценки функций желудочно-кишечного тракта. Большинство методов базируются на способности совокупности микроорганизмов кишечника (микробиоты) при ферментации преимущественно углеводов производить водород и ряд других газов. Первые сообщения о наличии водорода в составе кишечных газов относятся ко второй половине XIX в. [18]. К настоящему времени получено много информации о водород-генерирующих бактериях микробиоты, роли различных гидрогеназ в этом процессе, дифференцированном влиянии различных видов углеводов на процесс образования водорода [19, 20]. Существует линейная зависимость между скоростью образования водорода в кишке и его уровнем в выдыхаемом воздухе. Он всасывается в кровь из кишечника и около 21–65 % образованного в кишке водорода выделяется через легкие. Это является основанием для использования водородного дыхательного теста для неинвазивной оценки газообразующей функции микробиоты толстой кишки [21, 22].

Измерение уровня водорода в выдыхаемом воздухе применяется для определения времени ороректального транзита, диагностики синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, лактазной недостаточности и мальабсорбции или непереносимости углеводов (фруктозы, лактозы, галактозы, сорбитола) [19, 23, 24].

Тест с регистрацией уровня водорода в выдыхаемом воздухе также используется для диагностики ахлоргидрии, состояния, при котором резко снижена или отсутствует секреция соляной кислоты париетальными клетками желудка. В 1985 г. опубликована первая работа, в которой использовались частицы магния для диагностики ахроргидрии [25]. Принцип такой диагностики основан на реакции магния с соляной кислотой, при которой выделяется водород:

$$Mg + 2HCl \rightarrow MgCl_2 + H_2.$$

В дальнейшем подобный метод использовался и в других клиниках [26, 27]. Реакция Mg, хотя и более медленно, чем при контакте с соляной кислотой, происходит и при его контакте с водой и биологическими жидкостями:

$$Mg + 2H_2O \rightarrow Mg(OH)_2 + H_2.$$

На основе подобной реакции по выделяемому водороду оценивается скорость биодеградации имплантов, содержащих магниевые сплавы [28, 29].

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Более подробно история открытия и изучения медико-биологических эффектов водорода, а также анализ публикационной активности ведущих лабораторий мира, работающих в этой области, представлены в обзорах 2023 г. [17, 30].

Открытие антиоксидантных свойств водорода и его применение в медицине

Со времени открытия водорода и до недавнего времени он считался биологически неактивной молекулой, регистрация которой в выдыхаемом воздухе или в средах организма лишь отражает происходящие там процессы, но не обладающей каким-либо влиянием на физиологические или патологические процессы, происходящие в организме.

В 1975 г. опубликовано исследование, которое прямо указывало на возможность активной роли водорода. Авторы работы в опытах на белых мышах с карциномой кожи показали, что пребывание в барокамере около 2 нед. с газовым составом H_2 – 97,5 % и O_2 – 2,5 % под давлением 8 атм оказывало выраженный противоопухолевый эффект, что по предположению авторов связано с антиоксидантным действием водорода и его способностью нейтрализовать гидроксильный радикал [31]. К сожалению, при попытке повторить результаты опытов *M.Dole* с другими видами опухолей у мышей положительного эффекта водорода под высоким давлением не получено [32].

В конце XX в. активно обсуждается вопрос о возможной физиологической роли водорода, образующегося в кишечнике при ферментации пищевых волокон. По мнению английских ученых, водород не имеет существенного значения для функционирования организма [33], в журнале "*Nature*" даже высмеивалась сама идея использования водорода в качестве терапевтического антиоксиданта [34], тогда как другими учеными в журнале "*Medical Hypotheses*" было высказано предположение о потенциальной антиоксидантной активности водорода на основании выраженного отрицательного окислительно-восстановительного потенциала, создаваемого водородом в воде [35].

В 2005 г. группой японских и американских ученых опубликована статья, где доказывается антиоксидантная активность водорода. Они создавали оксидативный стресс в печени у крыс внутрибрюшинным введением вещества 2,2'-*Azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride* (AAPH), после чего крысам давали пить воду, насыщенную водородом (ВНВ). Показано, что у крыс, получавших «водородную воду», достоверно уменьшалось содержание окисленных форм ДНК (8-OHdG) в моче и снижался уровень малонового альдегида в печени [36], при этом убедительно подтверждалась гипотеза об антиоксидантной активности водорода. К сожалению, статья была опубликована в низкорейтинговом журнале "*Biosci Biotechnol Biochem*" (импакт-фактор – 1,175 (Q3), 2005) и не была высоко оценена специалистами.

Взрыв интереса к изучению антиоксидантных свойств водорода возник через 2 года после публикации статьи большой группы японских ученых под руководством профессора *Shigeo Ohta* в высокорейтинговом журнале "*Nature Medicine*" [37]. Отмечено, что при дыхании водородом в низкой (пожаробезопасной) концентрации 2–4 % значительно уменьшался объем инфаркта мозга на крысиной модели ишемии-реперфузии средней мозговой артерии. Кроме того, на культуре клеток показана способность водорода снижать концентрацию высокоактивных гидроксильных радикалов ($^{-}$OH), не оказывая влияния на содержание таких менее активных форм, как супероксидный радикал, оксид азота и перекись водорода, принимающих участие в регуляции ряда физиологических процессов. В последующие годы опубликовано около 2 000 статей, посвященных изучению молекулярного водорода в качестве терапевтического агента [17, 30].

Способы повышения концентрации водорода в организме и его кинетика

В настоящее время используется несколько способов применения водорода. Учет особенностей метода применения и кинетики водорода важны для планирования исследований с целью получения максимального положительного эффекта (рис. 1).

Кинетика обмена водорода в организме при различных путях введения

В экспериментальных и клинических исследованиях часто используется ингаляция / дыхание воздухом, содержащим от 2 до 66 % водорода. По данным исследований показана безопасность вдыхания газовой смеси с 2–7%-ной концентрацией водорода, а по данным первых измерений концентраций H_2 в крови у крыс при его ингаляции отмечено, что ингаляция H_2 в концентрациях 2 и 4 % сопровождались дозозависимым повышением его содержания в артериальной крови. Концентрация в венозной крови всегда была ниже, что указывает на его задержку тканями [37]. В опытах на крысах при дыхании воздухом, содержащим 3 % водорода, насыщение тканей было органозависимым, а полное насыщение достигалось через 6,3; 7,8; 8,2; 9,4 и 20,1 мин в мозге, печени, почках, мезентериальном жире и скелетных мышцах соответственно, что, видимо, отражает разницу уровней артериального кровотока. Максимальная концентрация водорода достигалась в печени и головном мозге (рис. 2) [40].

При детальном анализе кинетики водорода у свиней при однократном вдохе 100 % водорода показано, что его уровень практически мгновенно возрастает в сонной артерии до максимума и уже через 3 мин составляет только 2,5 % максимума. Пиковые значения уровней водорода в крови полой вены и нижней полой вены составляли соответственно 40 и 14 % такового в сонной артерии. При сравнении концентраций водорода в венозной крови до печени (портальная вена) и после (нижняя полая вена) показано, что 64 % водорода задержалось в печени [41].

При ингаляции водорода у человека показаны результаты, близкие к полученным в экспериментах на животных. Ингаляция 3- и 4%-го водорода

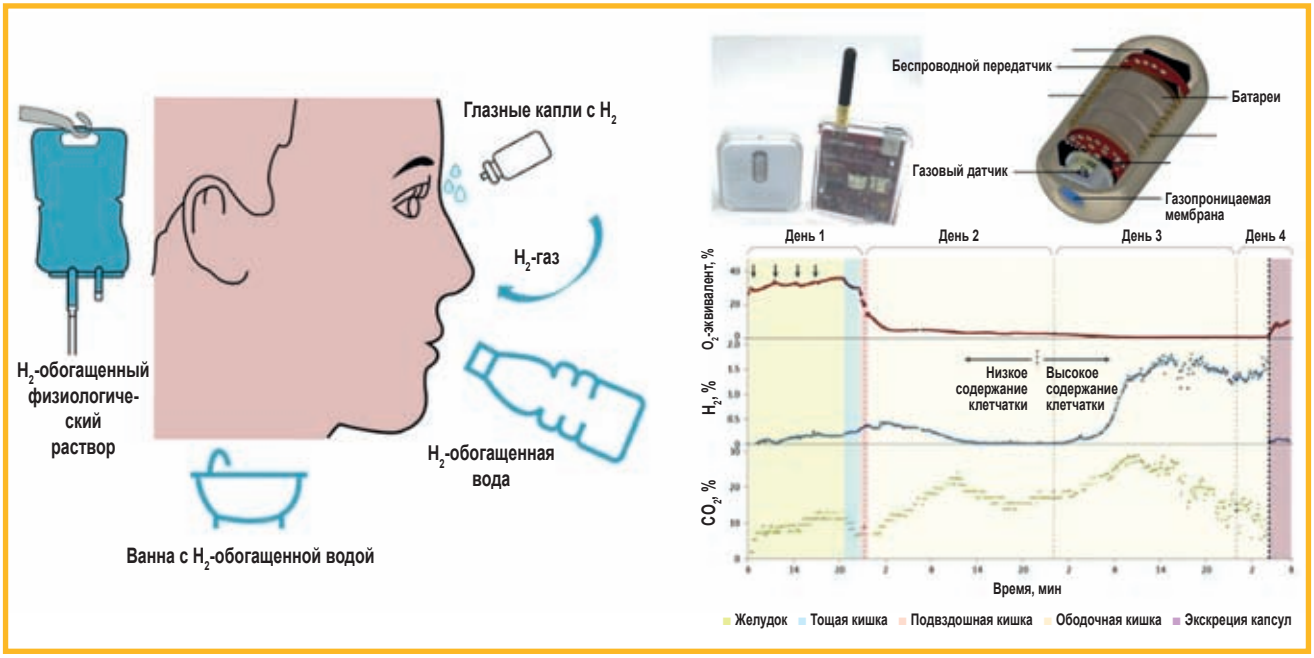


Рис. 1. Способы применения экзогенного водорода (слева) [38] и генерация эндогенного водорода в толстой кишке при ферментации пищевых волокон, определяемая с помощью проглатываемого датчика (справа) [39]. На графике сверху вниз представлены изменения содержания кислорода, водорода и углекислого газа (%) в составе кишечных газов по мере прохождения датчика вдоль желудочно-кишечного тракта [17]

Figure 1. Methods of administration of exogenous hydrogen (left) [38] and generation of endogenous hydrogen in the colon during dietary fiber fermentation determined using an ingestible sensor (right) [39]. The graph from top to bottom shows changes in the percentage of oxygen, hydrogen and carbon dioxide (%) in the composition of intestinal gases as the sensor passes through the gastrointestinal tract [17]

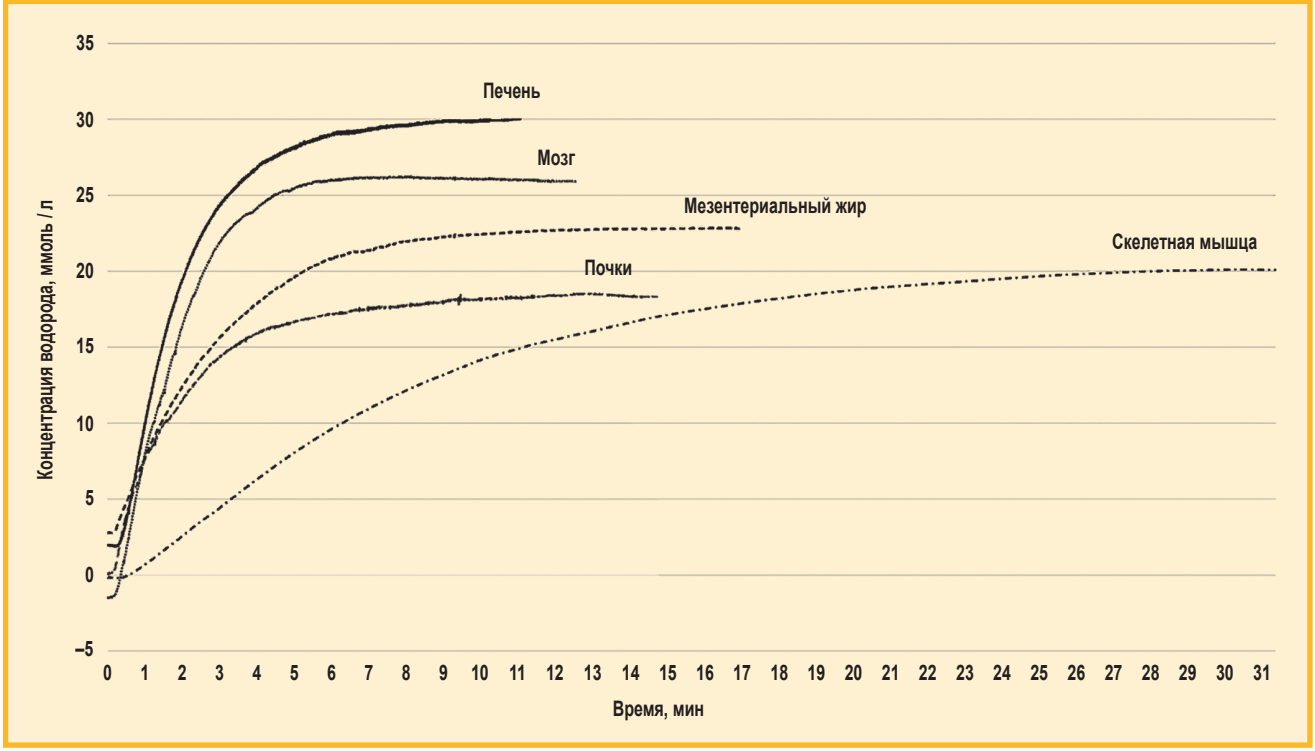


Рис. 2. Динамика насыщения тканей водородом при ингаляции воздуха, содержащего 3 % водорода [40]

Figure 2. Tissue saturation with hydrogen after inhalation of air containing 3 % hydrogen [40]

в течение 30 мин сопровождалась быстрым повышением его концентрации в артериальной крови, которое достигало плато через 20 мин после начала ингаляции. Плато концентрации в венозной крови было достоверно ниже (рис. 3). По прекращении ингаляции H_2 его концентрация очень быстро снижалась и достигала 10 % от уровня плато через 6 мин в артериальной крови и через 18 мин – в венозной,

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Рис. 3. Изменения концентрации водорода в артериальной и венозной крови человека при 30-минутной ингаляции водорода в концентрации 3 и 4 %. Окончание ингаляции на 30-й минуте (указано стрелкой) [42]
Примечание: концентрация H_2 в артериальной (красная линия) и венозной (синяя линия) крови при ингаляции 4%-го (пациент 1) и 3%-го (пациенты 2 и 3) водорода.

Figure 3. Changes in hydrogen concentration in human arterial and venous blood during 30-minute inhalation of hydrogen at a concentration of 3 and 4%. End of inhalation at 30 minutes is indicated by arrow [42]
Note: H_2 concentration in arterial (red line) and venous (blue line) blood during inhalation of 4% hydrogen (patient 1) and 3% hydrogen (patients 2 and 3).

что свидетельствует о его постепенном вымывании из органов с низким уровнем кровотока – кожи и скелетных мышц [42].

В работе *A.Shimouchi et al.* оценена величина потребления водорода при дыхании воздухом с малым содержанием водорода (160 ppm). Величина оказалась равной 0,7 мкМ / мин / м^2 [43], что близко к полученной ранее [44]. Таким образом, при 30-минутной ингаляции водорода его уровень остается повышенным около 48 мин. Заметных изменений таких системных показателей, как артериальное давление, частота сердечных сокращений, pH и сатурация кислородом артериальной крови не отмечено.

Особую актуальность ингаляции с высоким содержанием водорода (66 % в смеси с 34 % кислорода) приобрели во время пандемии COVID-19 (*COronaVIrus Disease* 2019). С учетом низкой вязкости водорода применение такой смеси способствует снижению нагрузки на дыхательные мышцы и лучшей оксигенации крови в легких даже на фоне сниженной активной площади альвеол. Наибольший опыт по применению ингаляций с высоким содержанием водорода накоплен в Китае. В начале 2020 г. подобные ингаляции применялись у пациентов (n = 259) 18 больниц Китая. Отмечено улучшение основных симптомов – затрудненного дыхания, одышки, боли в грудной клетке и кашля, оксигенации крови кислородом. С учетом полученного опыта рекомендуется использовать водородно-кислородную смесь со скоростью ⩾ 3 л / мин в течение 2 ч, а в тяжелых случаях – 6 ч в день [45, 46]. Несмотря на положительные результаты применения ингаляции с высоким содержанием водорода указывается на потенциальную опасность их использования в клинической практике в связи со взрывоопасностью таких смесей. Однако несмотря на подобные опасения, 9 из 27 производителей генераторов водорода из Китая и Японии выпускают генераторы водорода в концентрации 66 % [6].

Введение водорода с водой, насыщенной водородом

При экспериментальных и клинических исследованиях широко используется ВНВ. При изучении кинетики содержания водорода в организме человека отмечено, что прием ВНВ сопровождается быстрым всасыванием и выделением газа через легкие. Пик концентрации в выдыхаемом воздухе приходится на 10–15-ю минуту, а полностью газ выводится из организма через 45–60 мин [44, 47, 48]. Пик кривой содержания водорода в выдыхаемом воздухе дозозависим от концентрации водорода в воде, что показано в диапазоне концентраций от 0,21 до 0,58 мМ [47] (рис. 4).

После приема ВНВ основная часть водорода всасывается в желудке и верхних отделах тонкой кишки, не достигая толстой кишки, что показано при измерении концентрации H_2 в стенке на протяжении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [49].

Следует учитывать, что водород крайне мало растворяется в воде. При 100%-ном насыщении воды водородом при обычном атмосферном давлении в воде растворится только 0,8 мМ, что создаст его концентрацию 1,6 ppm. Для создания более высоких концентраций используется ВНВ под более высоким давлением. Так, при давлении 5 атм можно достичь концентрации водорода в воде до 8 ppm, что соответствует содержанию 8 мг водорода в 1 л воды [50].

Зная точную концентрацию водорода в воде и принятый объем, можно определить долю водорода, захваченную организмом. Показано также, что организмом потребляется 40 % от введенного внутрь водорода (предположительно, преимущественно печенью). С учетом короткого времени выведения водорода при подобном способе введения можно исключить его попадание в толстую кишку, где его могут потреблять гидрогенотрофные

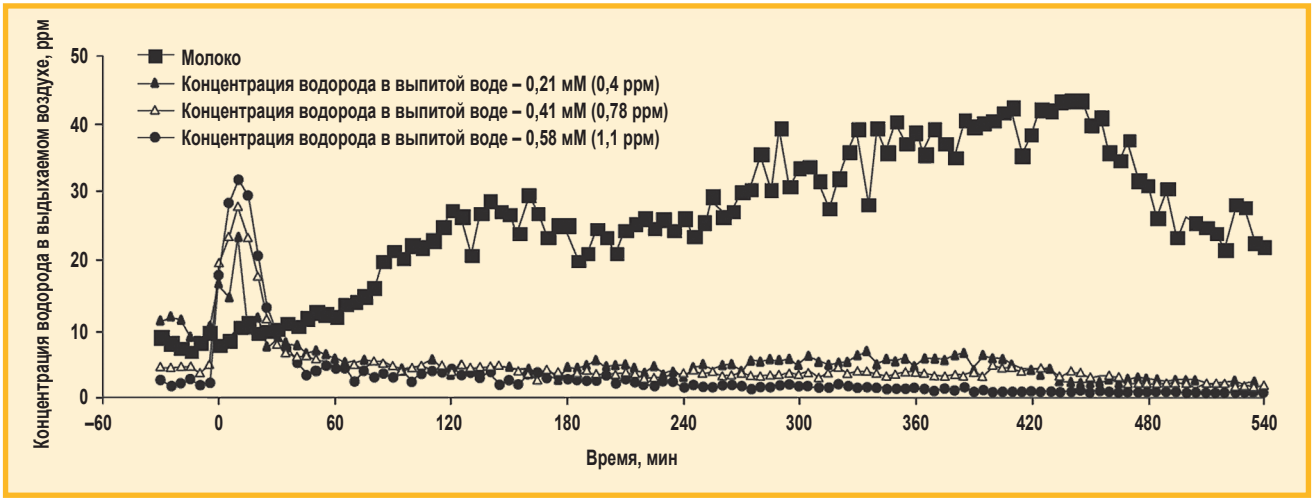


Рис. 4. Концентрация водорода в выдыхаемом воздухе после приема 300 мл воды с разным содержанием водорода и 300 мл молока (японская популяция). Сравнение площадей под кривыми концентраций водорода после приема воды, насыщенной водородом (пик слева), и после ферментации углеводов из молока свидетельствует о способности микробиоты кишечника генерировать большое количество водорода в течение длительного времени [47]

Figure 4. Hydrogen concentration in exhaled air after taking 300 ml of water with different hydrogen content and after taking 300 ml of milk (Japanese population). Comparison of the areas under the hydrogen concentration curves after ingestion of hydrogen-rich water (peak on the left) and after fermentation of carbohydrates from milk indicates the ability of the intestinal microbiota to generate large amounts of hydrogen over a long period of time [47]

микроорганизмы [20]. Предполагается, что причиной утилизации водорода в организме является его реакция с гидроксильными радикалами. Таким образом, доля (%) захваченного водорода может служить величиной измерения оксидативного стресса по скорости продукции гидроксильных радикалов. По расчетам, эта скорость у человека составляет 29 нМ / кг массы тела в минуту или 1,0 мкМ / мин / м^2 [44].

Наиболее часто ВНВ получают с помощью генераторов водорода путем барботирования (пробулькивания) воды водородом. В подавляющем большинстве генераторов используется электролиз воды [6]. Кроме того, имеются аппараты, основанные на пиролизе, т. е. расщепление воды производится при высокой температуре (например, *Suisonia,* Япония).

Для внутривенного введения используется НВФР. Разработаны методы насыщения водородом физиологического раствора с сохранением стерильности путем помещения пластиковых пакетов с физиологическим раствором в ванну с ВНВ [50]. С учетом современных данных о кинетике водорода в организме есть основание полагать, что использование НВФР является наименее эффективным, т. к. при внутривенном введении раствор с венозной кровью достигает легких и полностью диффундирует в альвеолярном пространстве, не обогащая водородом ни один из жизненно важных органов, за исключением самих легких.

Кроме традиционных способов получения ВНВ, были разработаны таблетки, содержащие мелкие частицы магния. При растворении такой таблетки в воде последняя насыщается водородом за счет реакции магния с водой. При троекратном приеме ВНВ, полученной с помощью таких таблеток, в течение дня пациент получает > 5 мМ водорода [51].

В эксперименте изучается возможность использования взвеси наночастиц палладия (Pd) в воде, которые способны поглощать 900 объемов водорода на 1 объем Pd. По результатам первых исследований на моделях болезни Альцгеймера и неалкогольной жировой болезни печени у мышей показаны преимущества использования Pd с водородом по сравнению с ингаляцией водорода [52, 53].

Области применения водорода в медицине

По данным фундаментальных исследований показано защитное действие экзогенного водорода в модельных опытах на животных, клеточных культурах в условиях оксидативного стресса. Показано также антиатеросклеротическое действие молекулярного водорода в опытах на мышах [54, 55], замедление развития хронической сердечной недостаточности у крыс [56], при этом отмечено кардиопротективное действие на модели ишемии / реперфузии миокарда у крыс [57]. При изучении механизмов действия водорода в условиях оксидативного стресса большинством авторов отмечено, что в дополнение к прямой нейтрализации гидроксильного радикала OH^- и пероксинитрита $ONOO^-$ его антиоксидантное действие проявляется за счет усиленной экспрессии эндогенных белков: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, следствием чего является снижение маркеров окислительного стресса – малонового диальдегида, производных тиобаритуровой кислоты и 8-гидроксидеоксигуаназина. Имеются доказательства влияния водорода на сигнальные пути передачи информации внутрь клетки, а также цитопротекции и противовоспалительного действия за счет снижения синтеза провоспалительных цитокинов и антиапоптотического действия [58–60] (рис. 5).

По результатам клинических испытаний антиоксидантных свойств молекулярного водорода в основном подтверждены результаты ранее выполненных фундаментальных исследований на живот-

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

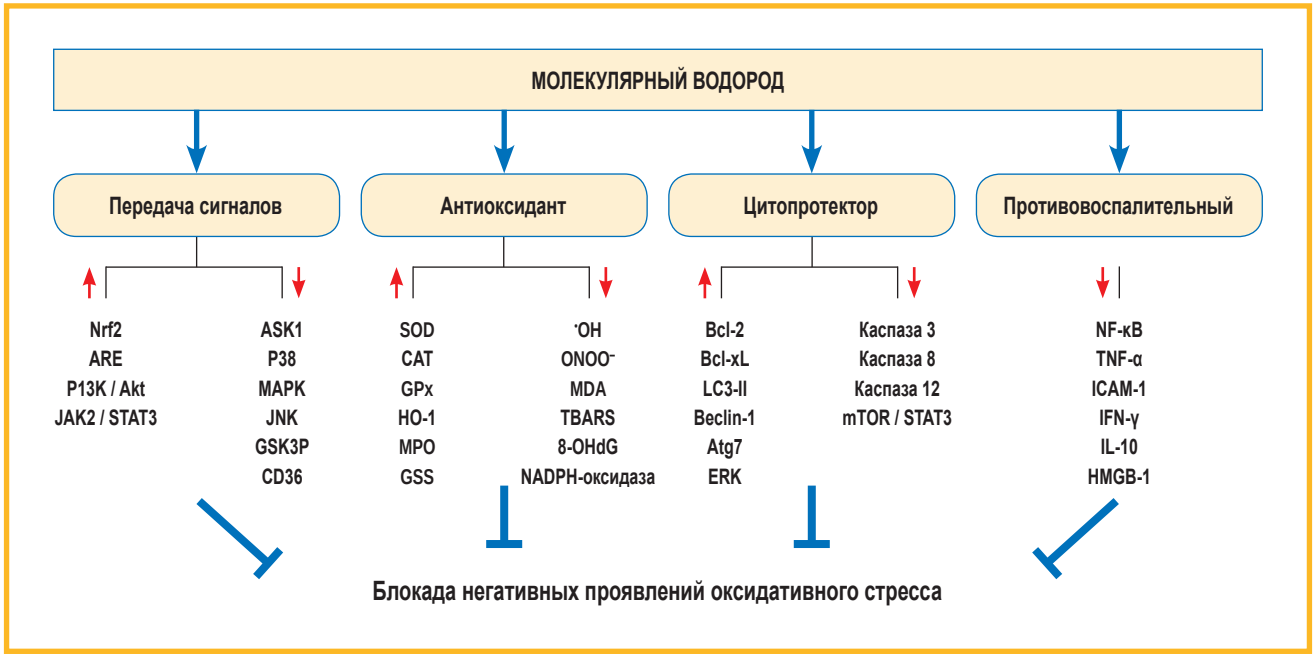


Рис. 5. Суммарная иллюстрация механизмов положительного влияния молекулярного водорода в условиях оксидативного стресса. Приведены известные механизмы на основании повышения (стрелки вверх) или понижения (стрелки вниз) основных биомаркеров оксидативного стресса [20, 58]

Примечание: Nrf2 (*nuclear factor-erythroid-2-related factor-2*) – ядерный фактор, связанный с эритроидом-2 (фактор-2); ARE (*antioxidant response elements*) – элементы антиоксидантного ответа; PI3K/Akt (*phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B*) – фосфатидилинозитол-3-киназа / протеинкиназа B; JAK2/STAT3 (*activated Janus kinase 2/signal transducers and transcription 3*) – активированная янус-киназа-2 / преобразователи сигнала и транскрипция-3; ASK1 (*apoptotic signal-regulated kinase-1*) – киназа-1, регулируемая апоптотическим сигналом; P38 – путь сигнальной трансдукции; MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) – митоген-активируемая протеинкиназа; JNK (*c-Jun N-terminal kinase*) – c-Jun N-концевая киназа; GSK3β (*glycogen synthase kinase 3β*) – гликогенсинтаза-киназа-3β; CD36 (*cyclin-dependent kinase 36*) – циклинзависимая киназа 36; SOD (*superoxide dismutase*) – супероксиддисмутаза; CAT (*catalase*) – каталаза; GPx (*glutathione peroxidase*) – глутатионпероксидаза; HO-1 (*heme oxygenase 1*) – гемоксигеназа-1; MPO (*myeloperoxidase*) – миелопероксидаза; GSS (*glutathione synthetase*) – глутатионсинтетаза; ·OH – гидроксильный радикал; $ONOO^-$ – пероксинитрит; MDA (*malondialdehyde*) – малоновый диальдегид; TBARS (*thiobarbituric acid reactive substances*) – реактивные вещества тиобарбитуровой кислоты; 8-OHdG (*8-hydroxy-desoxyguanosine*) – 8-гидрокси-дезоксигуанозин; NADPH oxidase – никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидаза; Bcl-2 (*apoptosis regulator*) – регулятор апоптоза; Bcl-xL (*apoptosis inhibitor*) – ингибитор апоптоза; LC3-II (*microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3*) – белок 1A/1B, ассоциированный с микротрубочками, легкая цепь-3; Beclin-1 (*apoptosis regulator*) – регулятор апоптоза; *Atg7* (*autophagy related gene 7*) – аутофагия-связанный ген 7; ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) – киназа, регулируемая внеклеточными сигналами; Caspase 3, 8, 12 (*apoptose inducers*) – индукторы апоптоза; mTOR/Stat3 (*mammalian target of rapamycin/signal transducers and transcription*) – мишень рапамицина / сигнальных преобразователей и транскрипции у млекопитающих; NF-κB (*nuclear factor kappa B*) – ядерный фактор каппа B; TNF-α (*tumor necrosis factor-α*) – фактор некроза опухоли-α; ICAM-1 (*intercellular cell adhesion molecule-1*) – молекула межклеточной клеточной адгезии-1; INF – интерферон; IL – интерлейкин; HMGB-1 (*high-mobility group box protein-1*) – высокоподвижный белок группового бокса.

Figure 5. Summary illustration of the mechanisms of the positive effect of molecular hydrogen under conditions of oxidative stress. The known mechanisms are illustrated by the increase (up arrows) or decrease (down arrows) in the key biomarkers of oxidative stress [20, 58]

ных. Во-первых, подтверждена безопасность ингаляционного использования водорода в концентрации 2–4 % [61], а также более высоких концентраций, в частности у больных COVID-19, при ингаляции воздушной смеси, содержащей 66 % водорода и 34 % кислорода [62, 63]. Во-вторых, подтверждены кардио- и нейропротективные эффекты молекулярного водорода у пациентов, что было связано с его антиоксидантными свойствами [64]. Предлагается использовать водород при лечении заболеваний, связанных с хроническим воспалением [65]. В литературных источниках обнаружены сообщения о положительном влиянии водорода на эндотелиальную дисфункцию [66], в т. ч. при проведении рандомизированных контролируемых исследований [67]. При насыщении водородом диализной жидкости улучшается прогноз у пациентов как при гемодиализе, так и при перитонеальном диализе, уменьшая развитие фиброза [68, 69].

С учетом современных знаний о кинетике выделения водорода в организме очевидно, что легкие являются одним из органов, в которых концентрация водорода близка к максимальной при различных путях введения – ингаляции, приеме ВНВ, внутривенном введении НВФР, из водорода, поступающего из микробиоты кишки, в связи с этим эффекты водорода на функцию легких представляют особый интерес.

В экспериментах на крысах с монокроталиновой моделью легочной гипертензии показан защитный эффект как питьевой воды с водородом, так и НВФР, вводимого внутрибрюшинно, который проявлялся в уменьшении гипертрофии миокарда и признаков воспаления легких, причем предпочтение отдается использованию ВНВ как более удобному для применения в клинической практике [70]. По результатам дальнейших исследований подтверждено защитное действие водорода на моделях легочной гипертензии [71].

Особый интерес вызывает влияние водорода на развитие фиброза легочной ткани, в патогенезе которого принимают участие белки эпителиально-мезен-

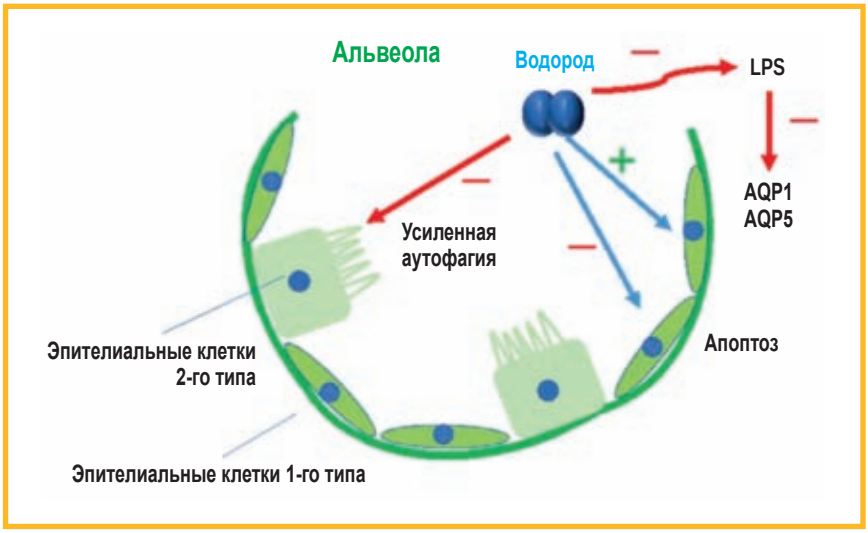


Рис. 6. Механизм влияния водорода на острое поражение легких, вызванное липополисахаридами [74]
Примечание: LPS (*lipopolysaccharide*) – липополисахарид; AQP1, AQP5 (*aquaporin channels for water types 1 and 5*) – аквапориновые каналы для воды 1-го и 5-го типов.

Figure 6. The mechanism of hydrogen impact on acute lung injury caused by lipopolysaccharides [74]

химального перехода (*epithelial-mesenchymal transition*), активные формы кислорода и липополисахариды. Показано, что водород подавляет эффект липополисахаридов на белок Е-катедрин, угнетает образование ростового фактора-β, участвующего в развитии фиброза легких [72] (рис. 6).

Детальный обзор литературы по эффектам водорода при различных острых и хронических заболеваниях легких представлен в работах 2022 г. [73, 74]. По данным этих исследований сделано предположение, что водород может препятствовать процессу развития идиопатической формы фиброза легких с учетом сходных механизмов развития идиопатической и других форм фиброза легких [73]. Подтвержденное действие водорода по предупреждению развития легочного фиброза является одним из оснований для его комбинации с ингаляцией оксида азота, который влияет преимущественно на сосудистый компонент в развитии легочной гипертензии и других патологий легких, которые являются компонентом патогенеза состояния "*long* COVID". Подтверждение позитивного влияния сочетания ингаляции водородом и оксидом азота получено на экспериментальной модели острого повреждения легких у мышей, вызванного введением липополисахарида [75]. Широкий спектр фармакологических эффектов молекулярного водорода может составлять основу его применения у постковидных больных, что было показано в работах отечественных и зарубежных исследователей. Одним из ярких эффектов ингаляций водородом является увеличение пройденного расстояния при выполнении 6-минутного шагового теста [76, 77]. Основу подобного эффекта может составлять увеличенная продукция аденозинтрифосфата за счет взаимодействия митохондриального пула CoQ10 с вводимым извне водородом [78] или производимого в бóльших количествах микробиотой кишечника [79]. Косвенным подтверждением подобного утверждения могут служить результаты исследования, по данным которого показано увеличение количества белков, участвующих в синтезе аденозинтрифосфата, в протеоме конденсата выдыхаемого воздуха у постковидных пациентов после курса водородных ингаляций [80].

Заключение

Совокупность результатов большого количества исследований, полученных к настоящему времени, позволяет сделать следующие заключения:

- молекулярный водород безопасен для организма при ингаляции в широком диапазоне концентраций, введении внутрь ВНВ, парентеральном введении НВФР (внутривенно, внутриартериально, внутрибрюшинно) и местном применении при лечении ран, принятии ванн с ВНВ;
- положительные эффекты водорода зарегистрированы на экспериментальных моделях основных заболеваний печени, сердца, легких и многих других органов и тканей, в патогенезе которых важную роль играет оксидативный стресс, по данным как экспериментальных, так и клинических исследований;
- оптимальный путь введения водорода зависит от пораженного органа;
- наибольшая концентрация водорода в мозге, печени и легких достигается при ингаляции, тогда как при приеме ВНВ его максимальная концентрация создается в верхних отделах ЖКТ, печени и легких, что похоже на эффекты водорода из микробиоты кишечника. Последнее объясняется тем, что в обоих случаях наивысшая концентрация водорода достигается в крови портальной вены, а затем – в печени и легких.

На сегодняшний день отсутствуют четкие ответы, подтвержденные фундаментальными или клиническими исследованиями, на ряд важных вопросов:

- о дозозависимости эффектов водорода и минимальном эффективном пороге;
- о сравнительной эффективности периодического и постоянного введения водорода;
- о критериях адекватного сочетания экзогенного и эндогенного водорода, производимого микробиотой кишечника. При этом можно предположить, что наибольшая эффективность ВНВ будет наблюдаться у людей с дисбиозом кишечника и малой продукцией эндогенного водорода;
- о связи степени поглощения тканями водорода с уровнем оксидативного стресса в них.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Число рандомизированных клинических исследований по применению водорода на данный момент крайне недостаточно. Ответы на подобные вопросы предстоит получить по результатам будущих исследований, что, несомненно, повысит доверие медицинского сообщества к терапевтическому применению водорода.

Литература / References

1. Dixon B.J., Tang J., Zhang J.H. The evolution of molecular hydrogen: a noteworthy potential therapy with clinical significance. *Med. Gas Res*. 2013; 3 (1): 10. DOI: 10.1186/2045-9912-3-10.
2. Liu W., Sun X., Ohta S. Hydrogen Element and Hydrogen Gas. In: Sun X., Ohta S., Nakao A., eds. Hydrogen molecular biology and medicine. Luxembourg: Springer; 2015: 1–23. DOI: 10.1007/978-94-017-9691-01.
3. Cao D., Ye Z., Liu W. Absorption and release of hydrogen gas in body. In: Sun X., Ohta S., Nakao A., eds. Hydrogen molecular biology and medicine. Luxembourg: Springer; 2015: 25–34. DOI: 10.1007/978-94-017-9691-0_2.
4. Huang C.S., Kawamura T., Toyoda Y., Nakao A. Recent advances in hydrogen research as a therapeutic medical gas. *Free Radic. Res*. 2010; 44 (9): 971–982. DOI: 10.3109/10715762.2010.500328.
5. Kurokawa R., Hirano S., Ichikawa Y. et al. Preventing explosions of hydrogen gas inhalers. *Med. Gas Res*. 2019; 9 (3): 160–162. DOI: 10.4103/2045-9912.266996.
6. Ichikawa Y., Hirano S., Sato B. et al. Guidelines for the selection of hydrogen gas inhalers based on hydrogen explosion accidents. *Med. Gas Res*. 2023; 13 (2): 43–48. DOI: 10.4103/2045-9912.344972.
7. Case E.M., Haldane J.B. Human physiology under high pressure: I. Effects of nitrogen, carbon dioxide, and cold. *J. Hyg. (Lond.)*. 1941; 41 (3): 225–249. DOI: 10.1017/s0022172400012432.
8. Bjurstedt H., Severin G. The prevention of decompression sickness and nitrogen narcosis by the use of hydrogen as a substitute for nitrogen, the Arne Zetterstrom method for deep-sea diving. *Mil. Surg*. 1948; 103 (2): 107–116. DOI: 10.1093/milmed/103.2.107.
9. Fontanari P., Badier M., Guillot C. et al., Changes in maximal performance of inspiratory and skeletal muscles during and after the 7.1-MPa Hydra 10 record human dive. *Eur. J. Appl. Physiol*. 2000; 81 (4): 325–328. DOI: 10.1007/s004210050050.
10. Senn N. Rectal insufflation of hydrogen gas an infallible test in the diagnosis of visceral injury of the gastro intestinal canal in penetrating wounds of the abdomen. Read in the Section on Surgery, at the Thirty-ninth Annual Meeting of the American Medical Association, May, 9, 1888, and illuistrated by three experiments on dogs. *JAMA*. 1888; X (25): 767–777. DOI: 10.1001/jama.1888.02400510003002.
11. Aukland K., Bower B.F., Berliner R.W. Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circ Res.* 1964; 14: 164–187. DOI: 10.1161/01.res.14.2.164.
12. Young W. H2 clearance measurement of blood flow: a review of technique and polarographic principles. *Stroke*. 1980; 11 (5): 552–564. DOI: 10.1161/01.str.11.5.552.
13. Metzger H.P. The hydrogen gas clearance method for liver blood flow examination: inhalation or local application of hydrogen? *Adv. Exp. Med. Biol*. 1989; 248: 141–149. DOI: 10.1007/978-1-4684-5643-1_18.
14. Moskalenko Y.E., Dowling J.L., Liu D. et al. LCBF changes in rat somatosensory cortex during whisker stimulation monitored by dynamic H_2 clearance. *Int. J. Psychophysiol*. 1996; 21 (1): 45–59. DOI: 10.1016/0167-8760(95)00042-9.
15. Klingenberg I. Measurement of blood flow in human myometrium by local hydrogen clearance. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 1969; 48 (4): 470–478. DOI: 10.3109/00016346909156662.
16. Meyer J.S., Itoh Y., Okamoto S. et al. Circulatory and metabolic effects of glycerol infusion in patients with recent cerebral infarction. *Circulation*. 1975; 51 (4): 701–712. DOI: 10.1161/01.cir.51.4.701.
17. LeBaron T.W., Ohno K.; Hancock J.T. The On/off history of hydrogen in medicine: will the interest persist this time around? *Oxygen*. 2023*;* 3: 143–162. DOI: 10.3390/ oxygen3010011.
18. Ruge E. Beiträge zur kenntniss der Darmgase. *Chem. Zentrabl*. 1862; 7: 347–351. / Ruge E. [Contributions to the knowledge of intestinal gases]. *Chem. Zentrabl*. 1862; 7: 347–351 (in Deutsch).
19. Ивашкин В.Т., Медведев О.С., Полуэктова Е.А. и др. Прямые и косвенные методы изучения микробиоты человека. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022; 32 (2): 19–34. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-19-34. / Ivashkin V.T., Medvedev O.S., Poluektova E.A. et al. [Direct and indirect methods for studying human gut microbiota]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2022; 32 (2): 19–34. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-19-34 (in Russian).
20. Медведев О.С. Роль водорода и метана микробиома человека и животных в обеспечении антиоксидантной защиты организма. *Успехи современной биологии*. 2022; 142 (4): 349–364. DOI: 10.31857/S004213242204007X. / Medvedev O.S. [Role of human and animal microbiome's hydrogen and methane in an antioxidant organism defense]. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2022; 142 (4): 349–364. DOI: 10.31857/S004213242204007X (in Russian).
21. Levitt M.D. Production and excretion of hydrogen gas in man. *N. Engl. J. Med*. 1969; 281 (3): 122–127. DOI: 10.1056/NEJM196907172810303.
22. Christl S.U., Murgatroyd P.R., Gibson G.R., Cummings J.H. Production, metabolism, and excretion of hydrogen in the large intestine. *Gastroenterology*. 1992; 102 (4, Pt 1): 1269–1277. DOI: 10.1016/0016-5085(92)90765-Q.
23. Simren M., Stotzer P.O. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut*. 2006; 55 (3): 297–303. DOI: 10.1136/gut.2005.075127.
24. Shin W. Medical applications of breath hydrogen measurements. *Anal. Bioanal. Chem*. 2014; 406 (16): 3931–3939. DOI: 10.1007/s00216-013-7606-6.
25. Sack D.A., Stephensen C.B. Liberation of hydrogen from gastric acid following administration of oral magnesium. *Dig. Dis. Sci*. 1985; 30 (12): 1127–1133. DOI: 10.1007/BF01314045.
26. Humbert P., Lopez de Soria P., Fernandez-Banares F. et al. Magnesium hydrogen breath test using end expiratory sampling to assess achlorhydria in pernicious anaemia patients. *Gut*. 1994; 35 (9): 1205–1208. DOI: 10.1136/gut.35.9.1205.
27. Christ A.D.; Sarker S.; Bauerfeind P. et al. Assessment of gastric acid output by H_2 breath test. *Scand. J. Gastroenterol*. 1994; 29 (11): 973–978. DOI: 10.3109/00365529409094872.
28. Witte F. The history of biodegradable magnesium implants: a review. *Acta Biomater*. 2010; 6 (5): 1680–1692. DOI: 10.1016/j.actbio.2010.02.028.
29. Nasr Azadani M., Zahedi A., Bowoto O.K., Oladapo B.I. A review of current challenges and prospects of magnesium and its alloy for bone implant applications. *Prog. Biomater*. 2022; 11 (1): 1–26. DOI: 10.1007/s40204-022-00182-x.
30. Li H., Ma H.Y., Hua W.L. et al. Trend of research on the medical use of molecular hydrogen: a bibliometric analysis. *Med. Gas. Res*. 2023; 13 (4): 212–218. DOI: 10.4103/2045-9912.344980.
31. Dole M., Wilson F.R., Fife W.P. Hyperbaric hydrogen therapy: a possible treatment for cancer. *Science*. 1975; 190 (4210): 152–154. DOI: 10.1126/science.1166304.
32. Roberts B.J., Fife W.P., Corbett T.H., Schabel F.M. Response of five established solid transplantable mouse tumors and one mouse leukemia to hyperbaric hydrogen. *Cancer Treat. Rep*. 1978; 62 (7): 1077–1099.
33. Cummings J.H. Fermentation in the human large intestine: evidence and implications for health. *Lancet*. 1983; 1 (8335): 1206–1209. DOI: 10.1016/s0140-6736(83)92478-9.
34. Jones D. Gas therapy. *Nature*. 1996; 383: 676. DOI: 10.1038/383676a0.
35. Neale R.J. Dietary fibre and health: the role of hydrogen production. *Med. Hypotheses*. 1988; 27 (1): 85–87. DOI: 10.1016/0306-9877(88)90091-6.
36. Yanagihara T., Arai K., Miyamae K. et al. Electrolyzed hydrogen-saturated water for drinking use elicits an antioxidative effect: a feeding test with rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 2005; 69 (10): 1985–1987. DOI: 10.1271/bbb.69.1985.
37. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K. et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat. Med*. 2007; 13 (6): 688–694. DOI: 10.1038/nm1577.
38. Shi J., Duncan B., Kuang X. Hydrogen treatment: a novel option in liver diseases. *Clin. Med. (Lond.)*. 2021; 21 (2): e223–227. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0370.
39. Kalantar-Zadeh K., Berean K.J., Burgell R.E. et al. Intestinal gases: influence on gut disorders and the role of dietary manipulations. *Nat.*

Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2019; 16 (12): 733–747. DOI: 10.1038/s41575-019-0193-z.
40. Yamamoto R., Homma K., Suzuki S. et al. Hydrogen gas distribution in organs after inhalation: Real-time monitoring of tissue hydrogen concentration in rat. *Sci. Rep*. 2019; 9 (1): 1255. DOI: 10.1038/s41598-018-38180-4.
41. Sano M., Ichihara G., Katsumata Y. et al. Pharmacokinetics of a single inhalation of hydrogen gas in pigs. *PLoS One*. 2020; 15 (6): e0234626. DOI: 10.1371/journal.pone.0234626.
42. Ono H., Nishijima Y., Adachi N. et al. A basic study on molecular hydrogen (H_2) inhalation in acute cerebral ischemia patients for safety check with physiological parameters and measurement of blood H_2 level. *Med. Gas Research*. 2012; 2 (1): 21. DOI: 10.1186/2045-9912-2-21.
43. Shimouchi A., Nose K., Mizukami T. et al. Molecular hydrogen consumption in the human body during the inhalation of hydrogen gas. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2013; 789: 315–321. DOI: 10.1007/978-1-4614-7411-1_42.
44. Shimouchi A., Nose K., Shirai M., Kondo T. Estimation of molecular hydrogen consumption in the human whole body after the ingestion of hydrogen-rich water. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2012; 737: 245–250. DOI: 10.1007/978-1-4614-1566-4_36.
45. Xu K. Hydrogen–oxygen inhalation for treatment of COVID-19: with commentary from zhong nanshan. New Jersey: World Scientific; 2020. DOI: 10.1142/11910.
46. Alwazeer D., Liu F.F., Wu X.Y., LeBaron T.W. Combating oxidative stress and inflammation in COVID-19 by molecular hydrogen therapy: mechanisms and perspectives. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2021; 2021: 5513868. DOI: 10.1155/2021/5513868.
47. Shimouchi A., Nose K., Yamaguchi M. et al. Breath hydrogen produced by ingestion of commercial hydrogen water and milk. *Biomark Insights*. 2009; 4: 27–32. DOI: 10.4137/bmi.s2209.
48. Mikami T., Tano K., Lee H. et al. Drinking hydrogen water enhances endurance and relieves psychometric fatigue: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 2019; 97 (9): 857–862. DOI: 10.1139/cjpp-2019-0059.
49. Zheng W., Ji X., Zhang Q., Yao W. Intestinal microbiota ecological response to oral administrations of hydrogen-rich water and lactulose in female piglets fed a Fusarium Toxin-Contaminated Diet. *Toxins (Basel)*. 2018; 10 (6): 246. DOI: 10.3390/toxins10060246.
50. MiZ Company Limited. MiZ Company Limited is a pioneer in research on medical hydrogen. Available at: *https://e-miz.co.jp/english/technology.html* [Accessed: August 23, 2023].
51. LeBaron T.W., Singh R.B., Fatima G. et al. The effects of 24-week, high-concentration hydrogen-rich water on body composition, blood lipid profiles and inflammation biomarkers in men and women with metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Diabetes Metab. Syndr. Obes*. 2020; 13: 889–896. DOI: 10.2147/DMSO.S240122.
52. Zhang L., Zhao P., Yue C. et al. Sustained release of bioactive hydrogen by Pd hydride nanoparticles overcomes Alzheimer's disease. *Biomaterials*. 2019; 197: 393–404. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.01.037.
53. Tao G., Liu F., Jin Z. et al. A strategy of local hydrogen capture and catalytic hydrogenation for enhanced therapy of chronic liver diseases. *Theranostics*. 2023; 13 (8): 2455–2470. DOI: 10.7150/thno.80494.
54. Ohsawa I., Nishimaki K., Yamagata K. et al. Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Biochem. Biophys. Res*. 2008; 377 (4): 1195–1198. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.10.156.
55. Iketani M., Sekimoto K., Igarashi T. et al. Administration of hydrogen-rich water prevents vascular aging of the aorta in LDL receptor-deficient mice. *Sci. Rep*. 2018; 8 (1): 16822. DOI: 10.1038/s41598-018-35239-0.
56. Chi J., Li Z., Hong X. et al. Inhalation of hydrogen attenuates progression of chronic heart failure *via* suppression of oxidative stress and P53 related to apoptosis pathway in rats. *Front. Physiol*. 2018; 9: 1026. DOI: 10.3389/fphys.2018.01026.
57. Li L., Liu T., Liu L. et al. Effect of hydrogen-rich water on the Nrf2/ARE signaling pathway in rats with myocardial ischemia-reperfusion injury. *J. Bioenerg. Biomembr*. 2019; 51 (6): 393–402. DOI: 10.1007/s10863-019-09814-7.
58. Barancik M., Kura B., LeBaron T.W. et al. Molecular and cellular mechanisms associated with effects of molecuar hydrogen in cardiovascular and central nervous systems. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9 (12): 1281. DOI: 10.3390/antiox9121281.
59. Wang W.L., Ge T.Y., Chen X. et al. Advances in the protective mechanism of NO, H_2S, and H_2 in myocardial ischemic injury. *Front. Cardiovasc. Med*. 2020; 7: 588206. DOI: 10.3389/fcvm.2020.588206.
60. Slezak J., Kura B., LeBaron T.W. et al. Oxidative stress and pathways of molecular hydrogen effects in medicine. *Curr. Pharm. Des*. 2021; 27 (5): 610–625. 10.2174/1381612826666200821114016.
61. Javorac D., Stajer V., Ratgeber L. et al. Short-term H_2 inhalation improves running performance and torso strength in healthy adults. *Biol. Sport*. 2019; 36 (4): 333–339. DOI: 10.5114/biolsport.2019.88756.
62. Guan W.J., Wei C.H., Chen A.L. et al. Hydrogen/oxygen mixed gas inhalation improves disease severity and dyspnea in patients with coronavirus disease 2019 in a recent multicenter, open-label clinical trial. *J. Thorac. Dis*. 2020; 12 (6): 3448–3452. DOI: 10.21037/jtd-2020-057.
63. Lin H.Y., Lai P.C., Chen W.L. A narrative review of hydrogen–oxygen mixture for medical purpose and the inhaler thereof. *Med. Gas Res*. 2020; 10 (4): 193–200. DOI: 10.4103/2045-9912.295226.
64. Tamura T., Suzuki M., Hayashida K. et al. Hydrogen gas inhalation alleviates oxidative stress in patients with post-cardiac arrest syndrome. *J. Clin. Biochem. Nutr*. 2020; 67 (2): 214–221. DOI: 10.3164/jcbn.19-101.
65. Hirano S.I., Ichikawa Y., Sato B. et al. Potential therapeutic applications of hydrogen in chronic inflammatory diseases: possible inhibiting role on mitochondrial stress. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22 (5): 2549. DOI: 10.3390/ijms22052549.
66. Sakai T., Sato B., Hara K. et al. Consumption of water containing over 3.5 mg of dissolved hydrogen could improve vascular endothelial function. *Vasc. Health Risk Manag*. 2014; 10: 591–597. DOI: 10.2147/VHRM.S68844.
67. Ishibashi T., Kawamoto K., Matsuno K. et al. Peripheral endothelial function can be improved by daily consumption of water containing over 7 ppm of dissolved hydrogen: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2020; 15 (5): 0233484. DOI: 10.1371/journal.pone.0233484.
68. Nakayama M., Itami N., Suzuki H. et al. Novel haemodialysis (HD) treatment employing molecular hydrogen (H_2)-enriched dialysis solution improves prognosis of chronic dialysis patients: a prospective observational study. *Sci. Rep*. 2018; 8 (1): 254. DOI: 10.1038/s41598-017-18537-x.
69. Lu H., Chen W., Liu W. et al. Molecular hydrogen regulates PTEN-AKT-mTOR signaling via ROS to alleviate peritoneal dialysis-related peritoneal fibrosis. *FASEB J*. 2020; 34 (3): 4134–4146. DOI: 10.1096/fj.201901981R.
70. He B., Zhang Y., Kang B. et al. Protection of oral hydrogen water as an antioxidant on pulmonary hypertension. *Mol. Biol. Rep*. 2013; 40 (9): 5513–5521. DOI: 10.1007/s11033-0132653-9.
71. Kishimoto Y., Kato T., Ito M. et al. Hydrogen ameliorates pulmonary hypertension in rats by anti-inflammatory and antioxidant effects. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2015; 150 (3): 645–654. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.05.052.
72. Tao B.D., Liu L.D., Wang N. et al. Effects of hydrogen-rich saline on aquaporin 1, 5 in septic rat lungs. *J. Surg. Res*. 2016; 202 (2): 291–298. DOI: 10.1016/j.jss.2016.01.009.
73. Fu Z., Zhang J. Molecular hydrogen is a promising therapeutic agent for pulmonary disease. *J. Zhejiang Univ. Sci. B*. 2022; 23 (2): 102–122. DOI: 10.1631/jzus.B2100420.
74. Zhang Y., Zhang J., Fu Z. Molecular hydrogen is a potential protective agent in the management of acute lung injury. *Mol. Med*. 2022; 28 (1): 27. DOI: 10.1186/s10020-022-00455-y.
75. Liu H., Liang X., Wang D. et al. Combination therapy with nitric oxide and molecular hydrogen in a murine model of acute lung injury. *Shock*. 2015; 43 (5): 504–511. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000316.
76. Шогенова Л.В., Чыонг Тхи Тует, Крюкова Н.О. и др. Ингаляционный водород в реабилитационной программе медицинских работников, перенесших COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20 (6): 2986. DOI: 10.15829/1728880020212986. / Shogenova L.V., Chyong Tkhi Tuet, Kryukova N.O. [Hydrogen inhalation in rehabilitation program of the medical staff recovered from COVID-19]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021; 20 (6): 2986. DOI: 10.15829/1728880020212986 (in Russian).

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

77. Botek M., Krejci J., Valenta M. et al. Molecular hydrogen positively affects physical and respiratory function in acute post-COVID-19 patients: a new perspective in rehabilitation. *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2022; 19 (4): 1992. DOI: 10.3390/ijerph19041992.
78. Gvozdjáková A., Kucharská J., Kura et al. New Insight into the molecular hydrogen effect on coenzyme Q and mitochondrial function of rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2020; 98 (1): 29–34. DOI: 10.1139/cjpp-2019-0281.
79. Ivanova A.Y., Shirokov I.V., Toshchakov et al. Effects of coenzyme Q10 on the biomarkers (Hydrogen, Methane, SCFA and TMA) and composition of the gut microbiome in rats. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16 (5): 686. DOI: 10.3390/ph16050686.
80. Рябоконь А.М., Захарова Н.В., Индейкина М.И. и др. Изменение протеома конденсата выдыхаемого воздуха под влиянием ингаляционного водорода у пациентов с постковидным синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023; 22 (3): 3517. DOI: 10.15829/1728-8800- 2023-3517. / Ryabokon A.M., Zakharova N.V., Indeikina M.I. et al. [Changes in the proteomics of exhaled breath condensate under the influence of inhaled hydrogen in patients with post-COVID syndrome]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2023; 22 (3): 3517. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3517 (in Russian).

Поступила: 06.11.23
Принята к печати: 11.12.24
Received: November 06, 2023
Accepted for publication: December 11, 2023

Информация об авторе / Author Information

Медведев Олег Стефанович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации; заведующий лабораторией экспериментальной фармакологии Научно-исследовательского института экспериментальной кардиологии имени академика В.Н.Смирнова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 745-62-08; e-mail: oleg.omedvedev@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-8942-4851*)

Oleg S. Medvedev, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pharmacology, Faculty of Fundamental Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation; Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology, Scientific Research Institute of Experimental Cardiology named after Academician V.N.Smirnov, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I.Chazov" of the Ministry of Health of the Russian Federation tel.: (903) 745-62-08; e-mail: oleg.omedvedev@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-8942-4851*)

https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-1-19-30

Check for updates

Влияние ингаляций водорода на сердечно-сосудистые и интерстициальные компоненты легочной гипертензии в экспериментах на крысах

Т.А.Куропаткина [1, 2], Х.Ф.Гуфранов [1], Ф.Ю.Сычев [1], М.М.Артемьева [1], Г.Н.Бондаренко [1], Д.И.Есауленко [3], Т.В.Самойленко [3], В.В.Шишкина [3], Н.А.Медведева [1], О.С.Медведев [1, 4] ✉

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации: 119992, Россия, Москва, Ленинские горы, 1

[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2

[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10

[4] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, 15А

Резюме

Известно, что водород проявляет избирательные антиоксидантные свойства, связывая высокореактивные гидроксильные радикалы. Патогенез монокроталиновой (МКТ) модели легочной гипертензии (ЛГ) на животных связан с окислительным стрессом и проявляет все симптомы ЛГ и интерстициальной болезни легких (ИБЛ), ассоциированной с гипертензией. **Целью** исследования явилось изучение влияния ингаляций 4%-го водорода на симптомы ЛГ и ИБЛ в экспериментах на крысах. **Материалы и методы.** Для моделирования МКТ-индуцированной ЛГ (МКТ-ЛГ) в 1-й день эксперимента животным 2 групп однократно подкожно вводился МКТ, крысам контрольной группы – только растворитель для МКТ. Затем животные, получавшие МКТ, были распределены на 2 подгруппы: крысы 1-й подгруппы дышали комнатным воздухом, 2-й подгруппы – смесью комнатного воздуха и 4%-го водорода. Ингаляции были постоянными в течение 21 дня. На 21-й день под уретановым наркозом измерялись гемодинамические параметры, после эвтаназии у животных взвешивались сердце и его составляющие, легкие; ткань легкого сохранялась для морфологического исследования. **Результаты.** Влияния ингаляций на основные сердечно-сосудистые симптомы ЛГ не выявлено, однако показано положительное влияние на состояние соединительной ткани легких, страдающей при ЛГ. Реакция тучных клеток (ТК) уменьшена как количественно, так и функционально. Наблюдалось снижение экспрессии триптазы ТК с преобладанием форм без признаков дегрануляции. Секреция TGF-β была также значительно уменьшена и визуализировалась иммунопозитивными клетками в альвеолярных ячеистых структурах и стенках сосудов. **Заключение.** Ингаляции 4%-го водорода способствуют снижению воспаления и фиброзирования легочной ткани при развитии МКТ-ЛГ.

Ключевые слова: молекулярный водород, ингаляции, монокроталиновая форма легочной гипертензии, интерстициальная болезнь легких, тучные клетки, триптаза, фиброз, TGF-β, крысы.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках научного проекта государственного задания Правительства Российской Федерации Федеральному государственному бюджетному образовательному учреждению высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации № 121032300071-8.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Директивы Европейского совета 86/609/EEC, протокол одобрен комиссией по биоэтике Института биологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации (протокол № 113-Г от 19.06.20).

© Куропаткина Т.А. и соавт., 2024

Для цитирования: Куропаткина Т.А., Гуфранов Х.Ф., Сычев Ф.Ю., Артемьева М.М., Бондаренко Г.Н., Есауленко Д.И., Самойленко Т.В., Шишкина В.В., Медведева Н.А., Медведев О.С. Влияние ингаляций водорода на сердечно-сосудистые и интерстициальные компоненты легочной гипертензии в экспериментах на крысах. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 19–30. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-19-30

Effect of hydrogen inhalation on cardiovascular and interstitial components of pulmonary hypertension in rats

Tatyana A. Kuropatkina [1, 2], Khaydar F. Gufranov [1], Fyodor Yu. Sychev [1], Marina M. Artemieva [1], Grigorii N. Bondarenko [1], Dmitriy I. Esaulenko [3], Tatyana V. Samoylenko [3], Viktoriya V. Shyshkina [3], Natalia A. Medvedeva [1], Oleg S. Medvedev [1, 4] ✉

[1] Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation: Leninskye gory 1, build. 40, Moscow, 119992, Russia

[2] Federal State Budgetary Institution “Scientific Centre for Expertise of Medical Products” of the Ministry of Health of Russia: Petrovskiy bul’var 8, build. 2, Moscow, 127051, Russia

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

[3] **Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N.N.Burdenko Voronezh State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: Studencheskaya 10, Voronezh, 394622, Russia**

[4] **Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I.Chazov" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Akademika Chazova 15A, Moscow, 121552, Russia**

Abstract

Hydrogen is known to have selective antioxidant properties. It binds highly reactive hydroxyl radicals. The pathogenesis of the monocrotaline animal model of pulmonary hypertension is associated with oxidative stress and leads to all the symptoms of pulmonary hypertension (PH) and interstitial lung disease (ILD) associated with hypertension. **The aim** of this work was to study the effect of 4% hydrogen inhalations on the symptoms of PH and ILD in rats. **Methods.** To model monocrotaline-induced pulmonary hypertension (MCT-PH), two groups of animals received a single subcutaneous injection of monocrotaline (MCT) on day 1. The control group was injected subcutaneously with MCT solvent only. The animals receiving MCT were further divided into 2 subgroups. Subgroup 1 rats breathed room air and subgroup 2 rats breathed a mixture of room air and 4% hydrogen. The regular inhalations continued until day 21. On day 21, hemodynamic parameters were measured under urethane anesthesia, the heart and its components and the lungs were weighed, and lung tissue was preserved for morphological study. **Results.** The inhalation had no effect on the main cardiovascular symptoms of PH, but a positive effect on the state of the connective tissue of the lungs affected by PH was shown. The mast cell response was reduced both quantitatively and functionally. There was a decrease in tryptase expression by mast cells, with predominance of the forms without signs of degranulation. TGF-β secretion was also significantly reduced and visualized by immunopositive cells in alveolar cellular structures and vessel walls. **Conclusion.** Inhalation of 4% hydrogen reduces inflammation and fibrosis of lung tissue during the development of MCT-PH.

Key words: molecular hydrogen, inhalation, monocrotaline form of pulmonary hypertension, interstitial lung disease, mast cells, tryptase, fibrosis, TGF-β, rats.

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

Funding. The study was carried out within the framework of a scientific project of the state assignment of the Government of the Russian Federation to the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation No.121032300071-8.

Ethical review. The study was conducted in accordance with the principles of European Council Directive 86/609/EEC, and the protocol was approved by the Bioethics Commission of the Institute of Biology of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation (protocol 113-G, dated June 19, 2020).

© Kuropatkina T.A. et al., 2024

For citation: Kuropatkina T.A., Gufranov Kh.F., Sychev F.Yu., Artemieva M.M., Bondarenko G.N., Esaulenko D.I., Samoylenko T.V., Shyshkina V.V., Medvedeva N.A., Medvedev O.S. Effect of hydrogen inhalation on cardiovascular and interstitial components of pulmonary hypertension in rats. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 19–30 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-19-30

Легочная гипертензия (ЛГ) – заболевание малого круга кровообращения, характеризуемое увеличением среднего артериального давления (АД) в кровеносной системе легких более чем на 25 мм рт. ст. При ЛГ у пациентов наблюдаются эндотелиальная дисфункция с повышенной реактивностью легочных сосудов к сосудосуживающим факторам, ремоделирование и пролиферация как эндотелиальных, так и гладкомышечных клеток, а также тромбообразование. В результате наблюдается окклюзия мелких легочных артерий, приводящая к увеличению сопротивления легочных сосудов с последующим развитием гипертрофии правого желудочка (ПЖ) сердца, ПЖ-недостаточностью и преждевременной смертью [1]. Согласно клинической классификации, предложенной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), эта группа гетерогенных заболеваний подразделяется на 5 подтипов, которые различаются этиологией и фенотипом [2]. Однако принятая классификация скорее свидетельствует о состояниях разных органов, ассоциированных с исследуемой патологией, и не всегда отражает патофизиологические механизмы возникновения исследуемого заболевания. С этим связаны трудности моделирования ЛГ в экспериментах на животных. Одной из самых изучаемых групп указанной классификации является III, в которую входит гипертензия малого круга кровообращения, ассоциированная с различными патологиями легких, как в острой, так и в хронической форме. Интерстициальные заболевания легочной системы (ИЗЛ), связанные с воспалительными процессами и появлением фиброза, приводят к нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения и гипоксии.

В последнее время широко обсуждается стратегия и медикаментозные подходы к лечению ИЗЛ, ассоциированных с ЛГ. Показано, что при терапии, направленной на коррекцию ИЗЛ, улучшается качество жизни пациентов с ЛГ и уменьшаются суммарные расходы на их лечение [3]. На животных моделях заболевания этого типа при изучении возможных терапевтических способов коррекции предлагается использовать монокроталиновую (МКТ) модель ЛГ (МКТ-ЛГ). Среди доклинических моделей ЛГ на модели МКТ-ЛГ продемонстрированы ключевые аспекты ЛГ у человека, включая ремоделирование сосудов, пролиферацию гладкомышечных клеток, эндотелиальную дисфункцию, воспаление и фиброз в легких. Кроме того, изучены многие молекулярные механизмы, составляющие основу патогенеза ЛГ [4]. Одним из важных факторов, стимулирующих процессы воспаления и фиброза в легких, является окислительный стресс. Показано, что именно окислительный стресс способствует индукции и сохранению трансформирующего фактора роста-1 (TGF-1) индуцированного легочного фиброза [5]. В связи с этим использование препаратов с антиоксидантным и противовоспалительным действием может оказать положительный лекарственный эффект, вызывая снижение риска развития основных симптомов развития ИЗЛ и ассоциированной с ней ЛГ, что способствует продлению жизни пациентов и улучшению ее качества.

Молекулярный водород (H_2) считается одним из идеальных селективных антиоксидантов, не имеющих ограничений в диапазоне вводимой дозы и не оказывающих токсического эффекта [6]. Показано, что при значительном снижении уровня •OH в клетках водород не оказывает влияния на клеточные уровни сигнальных $•O_{2-}$, H_2O_2 и •NO, поскольку высокая окислительная активность •OH позволяет гидроксильному радикалу реагировать с инертной молекулой H_2, в то время как значительно более низкая окислительная активность $•O_{2-}$, H_2O_2 и •NO недостаточна для реакций с H_2 [7, 8]. Следовательно, водород может уменьшать окислительный стресс и корректировать окислительно-восстановительный статус клеток, не изменяя при этом физиологические процессы, протекающие в клетках [9].

Отмечено, что свойства водорода заключаются не только в способности связывать гидроксильный радикал, но и в ингибировании провоспалительных и воспалительных цитокинов, при этом водород оказывает влияние на их синтез и внутриклеточные пути реализации сигналов. Эти данные позволяют рассматривать водород как молекулу-регулятор внутриклеточных сигнальных путей, обеспечивающих координацию биохимических процессов, протекающих в клетках организма [10, 11].

Целью исследования явилось изучение эффектов ингаляции 4%-го молекулярного водорода в атмосферном воздухе на степень развития МКТ-ЛГ и симптомов развития ИЗЛ в экспериментах на крысах.

Материалы и методы

Эксперименты проводились на самцах крыс линии Вистар (масса тела – 180–220 г; возраст – 2 мес.). Все манипуляции с животными проводились в соответствии с принципами Директивы Европейского совета 86/609/ЕЭС. Животные были получены из вивария Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (Москва, Россия). Крысы содержались в условиях 12-часового светового дня при свободном доступе к воде и пище, осуществлялся контроль влажности и температуры. Период адаптации после транспортировки составлял не менее 7 дней. В дальнейшем крысы взвешивались, у них дважды измерялось систолическое АД плетизмографическим методом.

Для моделирования МКТ-ЛГ в 1-й день животным обеих групп однократно подкожно вводился МКТ (60 мг / кг в 60%-ном этиловом спирте) (*Sigma-Aldrich*, Германия). Животным контрольной группы подкожно вводился только растворитель для МКТ (60%-ный этиловый спирт), т. е. эти животные являлись контролем для изучения действия МКТ [12].

Животные, получавшие инъекцию МКТ, были разделены на 2 подгруппы:

- крысы 1-й подгруппы дышали комнатным воздухом (МКТ-контроль);
- крысы 2-й подгруппы – смесью комнатного воздуха и 4%-ного водорода (МКТ + H_2).

Ингаляции были постоянными в течение 21 дня.

В ходе эксперимента крысы помещались в 130-литровые пластиковые контейнеры (SAMLA 203.764.41, *Inter IKEA Systems*). Использованы 3 контейнера. Внутри каждого контейнера располагались 2 клетки Т2 для лабораторных животных, в каждой из которых находились по 4 крысы. Для вентиляции контейнеров использовали воздушный компрессор *Hiblow XP 40* (*Techno C.O.Takatsuki,* Япония). Для создания воздушной смеси и водорода использовался генератор молекулярного водорода модели «Пионер» (компания «Водородпомогает», Россия). На рис. 1 представлена схема экспериментальной установки.

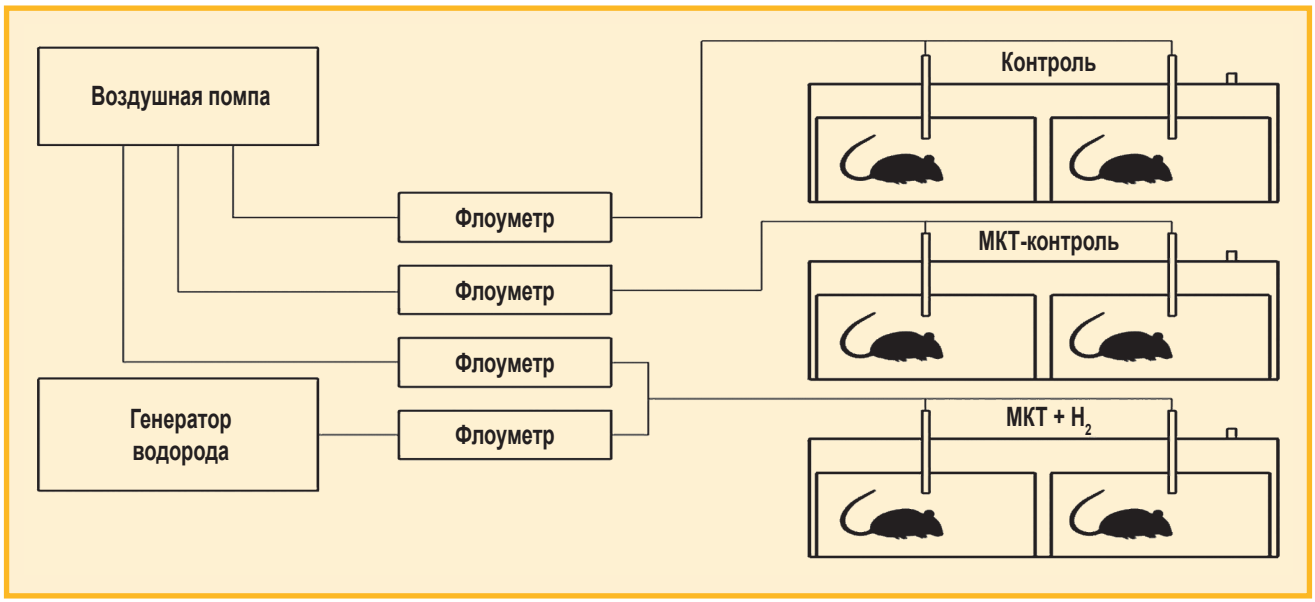


Рис. 1. Схема экспериментальной установки
Примечание: МКТ – монокроталин.

Figure 1. Experimental setup diagram

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Клетки вентилировались воздухом, содержащим 4%-ный водород. Для получения подобной смеси использовался поток водорода от генератора водорода (скорость – 150 мл / мин). Воздух подавался со скоростью 4 мл / мин. Скорость каждого из потоков измерялась ротаметрами (LZB-3, LZM-4T, Китай). В ходе экспериментов измерялась концентрация H_2. Показано, что на выходе из трубки его содержание составляло 4,1 ± 0,3 %.

Для регистрации гемодинамических параметров в экспериментах *in vivo* у животных выполнялась анестезия уретаном (1,2 г / кг) внутрибрюшинно. Среднее АД и систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ) оценивались непосредственно с помощью датчика АД *Statham* (*Statham Instrument Inc.*, США), операционного усилителя, многоканального аналого-цифрового преобразователя (L-Card E140, Россия) с записью на компьютере. Для этого наркотизированным крысам вводился катетер PE 10 в бедренную артерию и катетер PE 50 («Медсил», Москва, Россия) – в правую яремную вену, в ПЖ – под контролем регистрации кривой давления. Степень развития ЛГ определялась по величине СДПЖ и гипертрофии ПЖ сердца, степень гипертрофии ПЖ – по сумме масс левого желудочка (ЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП) (ПЖ / (ЛЖ + МЖП)) в условных единицах. Дополнительно измерялась масса легких.

Ткани легких для морфологического анализа выделялись сразу после эвтаназии животных путем передозировки ингаляционного анестезирующего препарата Изофлюран с дальнейшим извлечением органокомплекса трахеи и легких и незамедлительной фиксацией в 10%-ном нейтральном формалине. В дальнейшем образцы легких подвергались стандартной процедуре пробоподготовки. Полученные поперечные срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, растворами Май–Грюнвальда и Гимзы методом пикро-Маллори для идентификации фиброзных изменений легочной паренхимы. Иммуногистохимически определялась секреция триптазы тучных клеток (ТК) с использованием мышиных моноклональных антител к триптазе ТК (#ab2378, разведение 1 : 4000, *Abcam*, Великобритания). Для оценки фиброзных процессов легочной ткани использовалось определение TGF-β_1 (EPR21143) (#ab215715, разведение 1 : 500, *Abcam*, Великобритания). Все гистологические срезы анализировались слепым способом с использованием микроскопа *Zeiss Imager*.A2 и программы *ImagePro*. Анализ микропрепаратов производился по 30 полям зрения при увеличении × 200.

Данные, собранные в ходе эксперимента, представлены в виде среднего ± стандартное отклонение (M ± SD). Статистический анализ данных проводился в программах *Statistica* 12.0 (*Statistica Inc.*, США) и *GraphPad Prism* 8.0. Проверка нормальности распределения осуществлась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Анализ One-Way ANOVA использовался для определения наличия статистически значимых различий по одному фактору между средними значениями ⩾ 3 независимых групп. Для установления одновременного влияния группы и продолжительности воздействия, а также оценки взаимодействия между этими факторами использовался двухфакторный дисперсионный анализ *Two-way* ANOVA. Для сравнения ранговых данных использовался тест Краскела–Уоллиса. Исключение статистических выбросов проводилось с использованием критерия ROUT при Q ⩽ 1 %. Качественные данные описывались абсолютными (*n*) и относительными частотами (%). В качестве статистически значимого рассматривался уровень доверительной вероятности $p \leqslant 0{,}05$.

Результаты

При изучении величины СДПЖ сердца крыс показано, что в группах МКТ этот показатель выше более чем на 50 % СДПЖ в группе контроля, где она составляла 37 ± 5 мм рт. ст. ($p < 0{,}05$; рис. 2А), что свидетельствует о развитии ЛГ у животных групп МКТ. При сравнении величин СДПЖ между животными групп МКТ-контроль и МКТ + H_2 различий не показано, что свидетельствует об отсутствии влияния дыхания 4%-ным H_2 на этот симптом развития МКТ-ЛГ. Так, у крыс группы МКТ-контроля величина СДПЖ составляла 57 ± 9 мм рт. ст., а группы МКТ + H_2 – 58 ± 9 мм рт. ст. Различий по частоте сердечных сокращений между крысами всех групп не отмечено (см. рис. 2В). Также не отмечено влияния H_2 на относительную массу ПЖ ($p > 0{,}05$), увеличенную вследствие развития ЛГ, что является вторым симптомом развития МКТ-ЛГ (рис. 3).

С учетом того, что при МКТ-ЛГ продемонстрированы все признаки ЛГ, ассоциированной с ИЗЛ, проведен морфологический и иммунохимический анализ некоторых маркеров ИЗЛ у животных с МКТ-ЛГ как на фоне дыхания H_2, так и без такового.

При морфологическом анализе срезов ткани левого легкого, окрашенных гематоксилином и эозином, у животных групп МКТ выявлены патологические изменения, присущие ЛГ (рис. 4). У всех животных группы МКТ отмечены признаки ремоделирования сосудов в виде гипертрофии медии артерий, дилатационных повреждений стенок сосудов. Наличие тромбов сочеталось с развитием фиброза легочной ткани, наблюдалось сужение просвета артериол, отмечались признаки хронического воспаления, ткани легкого периваскулярно и перибронхиально были диффузно инфильтрированы иммунокомпетентными клетками. По результатам морфологического анализа образцов, полученных от животных группы МКТ + H_2, показано, что структуры ацинуса приобретали классическую форму, альвеолы имели ячеистый вид и немного утолщенные стенки с полнокровными капиллярами в интерстиции (см. рис. 4). Участки ремоделированного внеклеточного матрикса стромы легких располагались более рыхло, волокна соединительной ткани были неупорядоченно ориентированы, в данных локусах встречались немногочисленные воспалительные клетки.

Одним из основных признаков ИЗЛ является развитие воспалительного процесса и поддержание про-

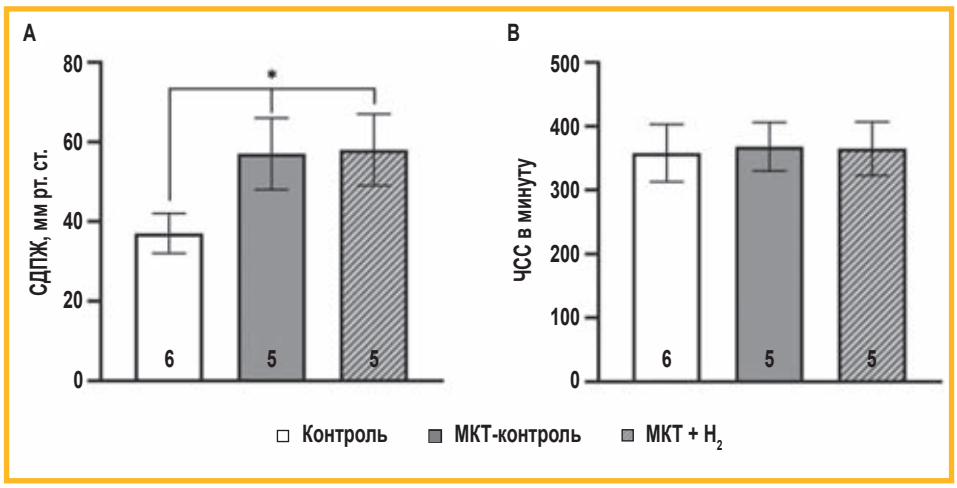


Рис. 2. А – систолическое давление в правом желудочке сердца крыс; В – частота сердечных сокращений во всех экспериментальных группах на 21-й день эксперимента
Примечание: СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке; МКТ – монокроталин; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Figure 2. A – Systolic pressure in the right ventricle of rat heart; B – Heart rate in all experimental groups on the 21st day of the experiment

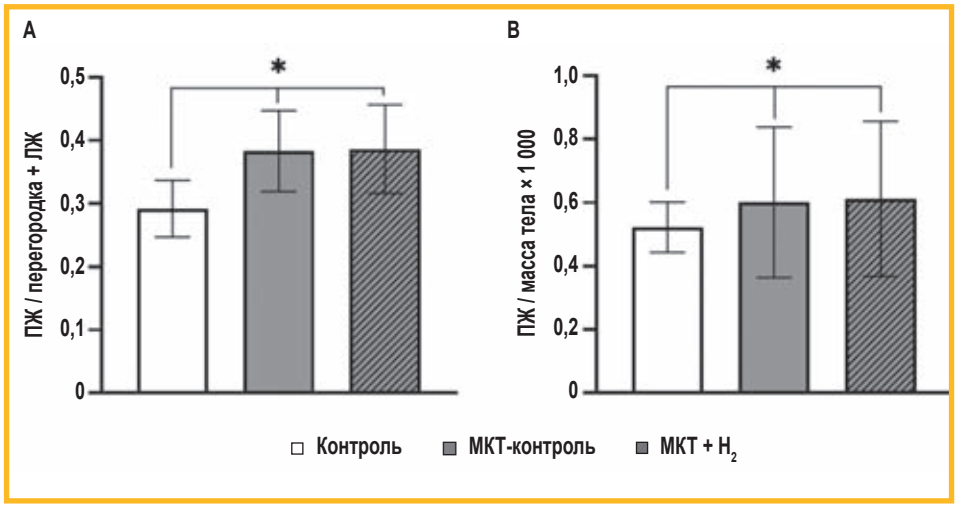


Рис. 3. Индексы гипертрофии правого желудочка сердца крыс на 21-й день эксперимента
Примечание: ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; МКТ – монокроталин; * – контроль *vs* монокроталин-контроль, монокроталин + H_2 ($p < 0,05$); One way ANOVA.

Figure 3. Indices of hypertrophy of the right ventricle of rat heart on the 21st day of the experiment
Note: *, control *vs* monocrotaline-control, monocrotaline + H_2 ($p < 0.05$); One-way ANOVA.

воспалительного фона. Особая роль в данном аспекте принадлежит ТК. Количественный анализ клеточной популяции проведен путем окрашивания растворами Май–Грюнвальда и Гимзы, а также методом иммуногистохимической реакции на триптазу ТК. В легких группы МКТ-контроль наибольшая активность ТК с признаками дегрануляции наблюдалась в участках развивающегося фиброза, а также вокруг стенозированных сосудов. Экспрессия ТК триптазы была достоверно выше по сравнению с таковой у животных группы контроля с признаками дегрануляции различной степени (рис. 5). Повышенная секреция TGF-β иммунопозитивными клетками (рис. 6D, 7) в сравнении с таковой у животных группы контроля и МКТ + H_2, по-видимому, инициировалась цитокинами и хемокинами, в т. ч. триптазой ТК, и опосредовала дифференцировку фибробластов в миофибробласты, более активно вырабатывающие компоненты внеклеточного матрикса.

В легких животных группы МКТ + H_2 реакция ТК проявила себя как количественным, так и функциональным снижением по сравнению с таковым у животных группы МКТ-контроль (см. таблицу и рис. 5). Выявлена тенденция к снижению экспрессии триптазы ТК с преобладанием функциональных форм без признаков дегрануляции (по сравнению с группой МКТ-контроля). По результатам гистохимического анализа показано, что количество ТК (включая содержащие триптазы) в группе МКТ + H_2 было в среднем на 30 % ниже по сравнению с таковым у животных группы МКТ-контроля (см. табл. 2), $p < 0,05$.

Вторым важным симптомом развития ИЗЛ является развитие фиброза. При окрашивании по методу пикро-Маллори выявлены сосудистые изменения, протекающие на фоне действия МКТ: в крупных ветвях легочной артерии происходило ремоделирование волокнистых компонентов соединительной ткани в адвентициальной оболочке с формированием признаков фиброза. У животных группы МКТ + H_2 по результатам анализа микропрепаратов, окрашенных по методу пикро-Маллори, фиброза выраженной степени не выявлено. Отмечены явления ремоделирования адвентициальной стенки крупных ветвей легочной артерии с формированием фиброзных узелков. Секреция TGF-β альвеолярными макрофагами и альвеолоцитами II типа у животных группы МКТ-контроль была высокой (см. рис. 3) в сравнении с таковой у животных групп контроля и МКТ + H_2. Секреция TGF-β у животных группы МКТ + H_2 была значимо снижена по сравнению с таковой у животных группы МКТ-контроля ($p < 0,05$) (см. рис. 7) и визуализировалась единичными клетками в альвеолярных ячеистых структурах (см. рис. 6F).

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

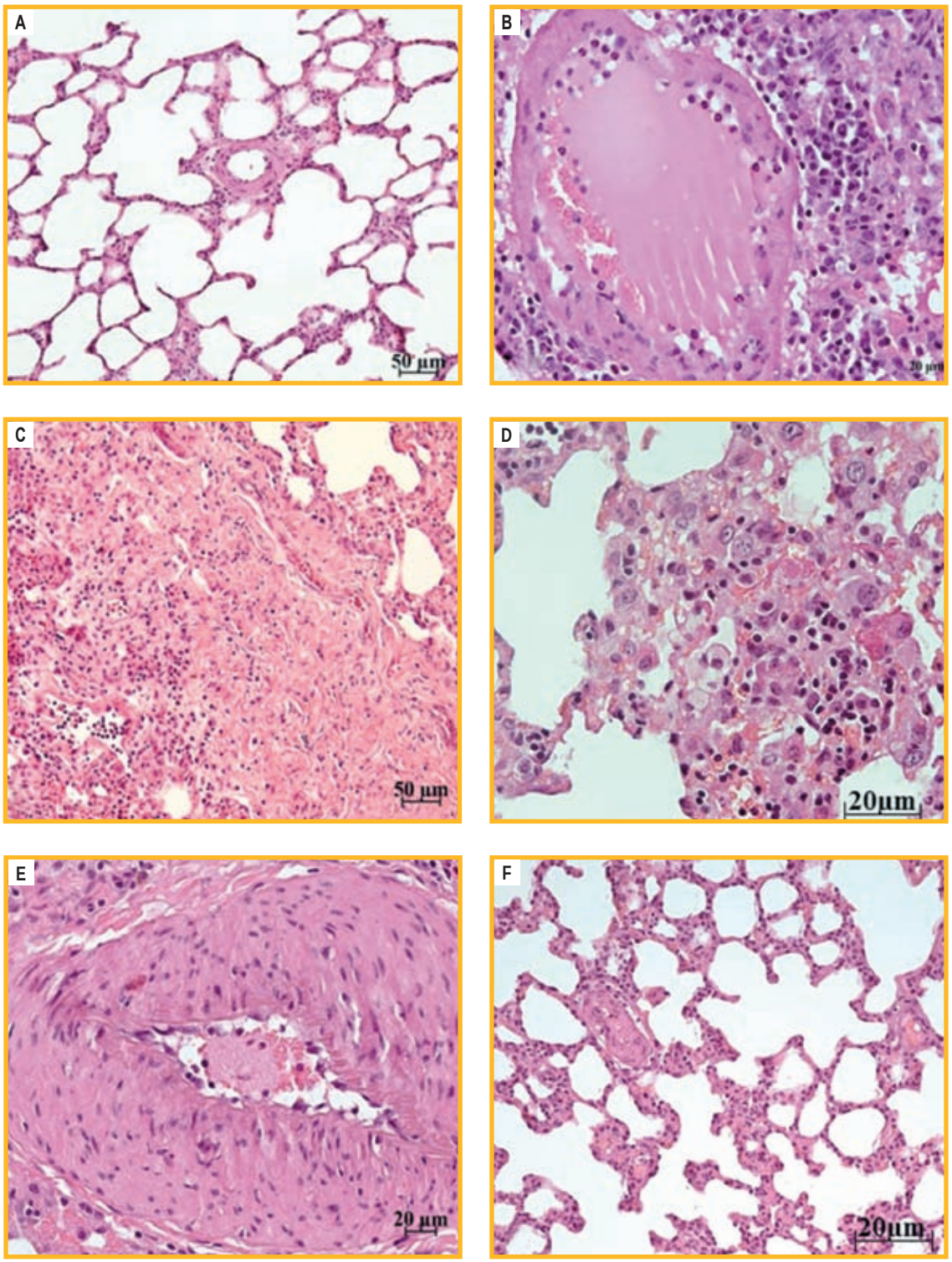


Рис. 4. Гистологическое строение структур легкого крыс линии *Wistar*: A – контрольной группы (в респираторном отделе легкого определяются вытянутые альвеолярные ходы, которые переходят в тонкостенные альвеолы, в межальвеолярных перегородках встречаются единичные макрофаги); B–D – у крыс, получавших монокроталин (B – истонченная стенка артерии с дилатационными признаками повреждения, краевым стоянием гранулоцитов и периваскулярным воспалительным инфильтратом; C – признаки ремоделирования легочной паренхимы, фибромиксоидный участок интенсивно инфильтрированный воспалительными элементами; D – скопления альвеолярных макрофагов и дескваминированные альвеолоциты в просвете); E – структурно-функциональные изменения стенки артерии с гипертрофией медии; F – группы получающих монокроталин + H_2 (менее выраженный отек интерстициальных перегородок, пневмоциты с признаками гипертрофии); окрашивание гематоксилином и эозином; A, C – × 200, B, D–F – × 400

Figure 4. Histology of the lung structures of Wistar rats: A – Control group (in the respiratory part of the lung, elongated alveolar ducts are determined, turning into thin-walled alveoli; single macrophages are found in the interalveolar septa); B–D – The group of rats receiving monocrotaline (B – Thinned arterial wall with dilated signs of damage, margination of granulocytes and perivascular inflammatory infiltrate; C – Signs of remodeling of the pulmonary parenchyma; the fibromyxoid area is intensively infiltrated with inflammatory elements; D – Aggregates of alveolar macrophages and desquamated alveolocytes in the lumen); E – Structural and functional changes in the artery wall with media hypertrophy; F – Groups receiving monocrotaline + H_2 (less pronounced swelling of the interstitial septa, pneumocytes with signs of hypertrophy); hematoxylin and eosin staining; A, C – × 200, B, D–F – × 400

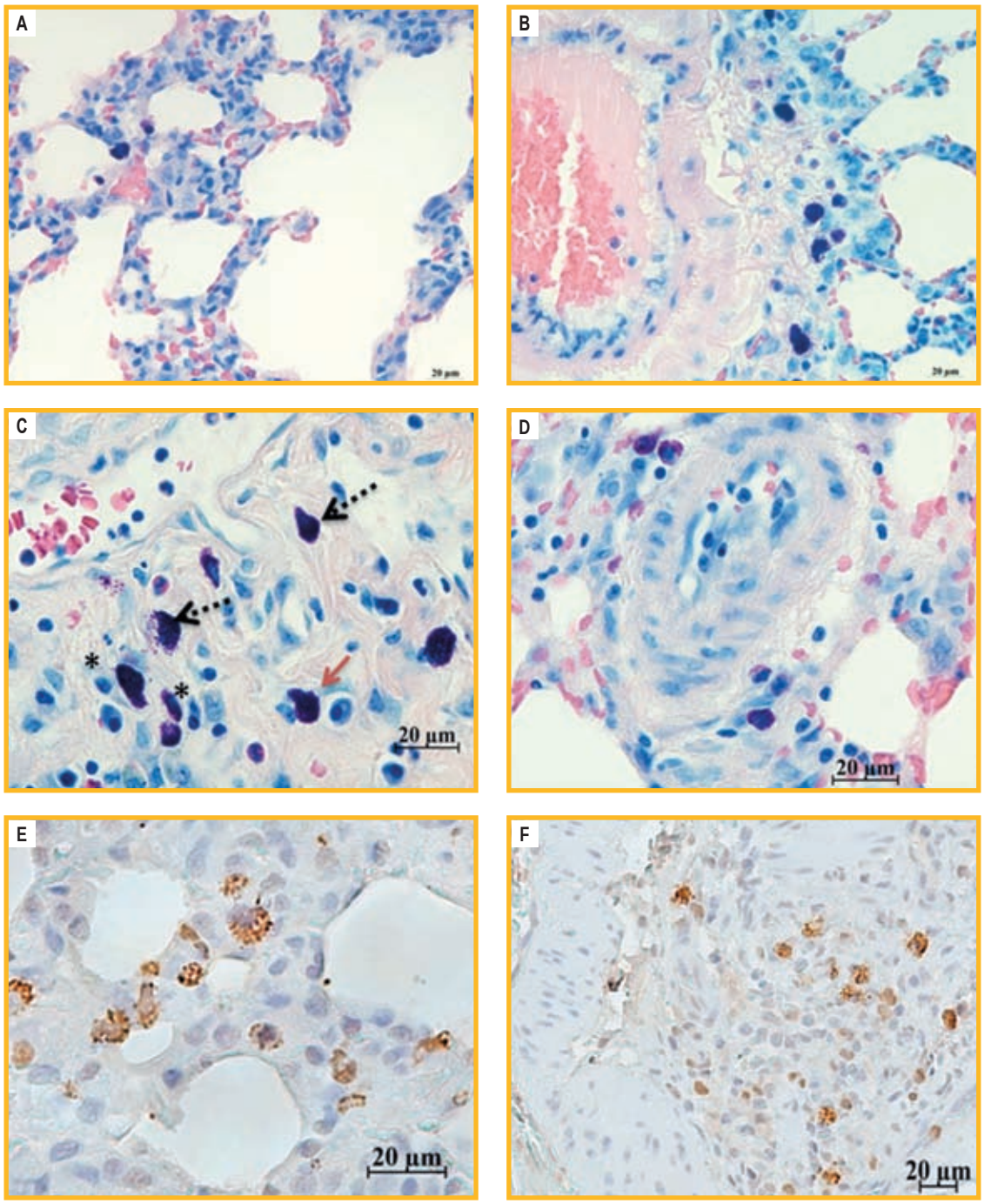


Рис. 5. Тучные клетки в структурах легкого крыс линии *Wistar*: A – контрольной группы (тучные клетки легкого немногочислены, локализованы периваскулярно и перибронхиально, в большинстве либо без, либо с дегрануляцией слабой степени); C, F – группы крыс, получавших монокроталин; B, D, E – группы крыс, получавших монокроталин + H_2; B – артерия с признаками ремоделирования стенки, в адвентициальной оболочке определяются тучные клетки с дегрануляцией слабой степени; C – тучные клетки в измененном участке паренхимы легкого интенсивно инфильтрируют перикапиллярные пространства, активно выводят компоненты секретома в межклеточное пространство, часто солокализованы с воспалительными клетками (красная стрелка), коллагеновыми волокнами (черная прерывистая стрелка) и представителями фибробластического дифферона (*); D – периваскулярное расположение тучных клеток без признаков дегрануляции вокруг артериолы с признаками гипертрофии медии I стадии; E – триптаза-позитивные тучные клетки в межальвеолярных септах с признаками слабой дегрануляционной активности; F – триптаза-позитивные тучные клетки в измененном участке паренхимы легкого, активно секретирующие протеазу с формированием провоспалительного локуса. Методика: A–D – окрашивание по Май-Грюнвальду и Гимзе; E, F – иммуногистохимическая реакция с мышиными моноклональными антителами к триптазе тучных клеток (#ab2378, разведение 1 : 4 000, *Abcam*, Великобритания), ядра докрашены гематоксилином Майера; × 800

Figure 5. Mast cells in the lung structures of Wistar rats: A – Control group (lung mast cells are few in number, localized perivascularly and peribronchially, most without degranulation or with mild degranulation); C, F – MKT groups; B, D, E – MKT+H2 groups; B – Artery with signs of wall remodeling, mast cells with mild degranulation in the adventitia; C – Mast cells in the altered area of the lung parenchyma intensively infiltrate the pericapillary spaces, actively remove secretome components into the intercellular space, and are often colocalized with inflammatory cells (red arrow), collagen fibers (black broken arrow) and representatives of fibroblastic differon (*); D – Perivascular location of mast cells without signs of degranulation around the arteriole with signs of stage I media hypertrophy; E – Tryptase-positive mast cells in interalveolar septa with signs of mild degranulation; F – Tryptase-positive mast cells in the altered area of the lung parenchyma, actively secreting protease with the formation of a pro-inflammatory locus. Methodology: A–D – May-Grunwald and Giemsa staining; E, F – Immunohistochemical reaction with mouse monoclonal antibodies to mast cell tryptase (#ab2378, dilution 1 : 4 000, Abcam, UK), the nuclei were counterstained with Mayer's hematoxylin; × 800

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

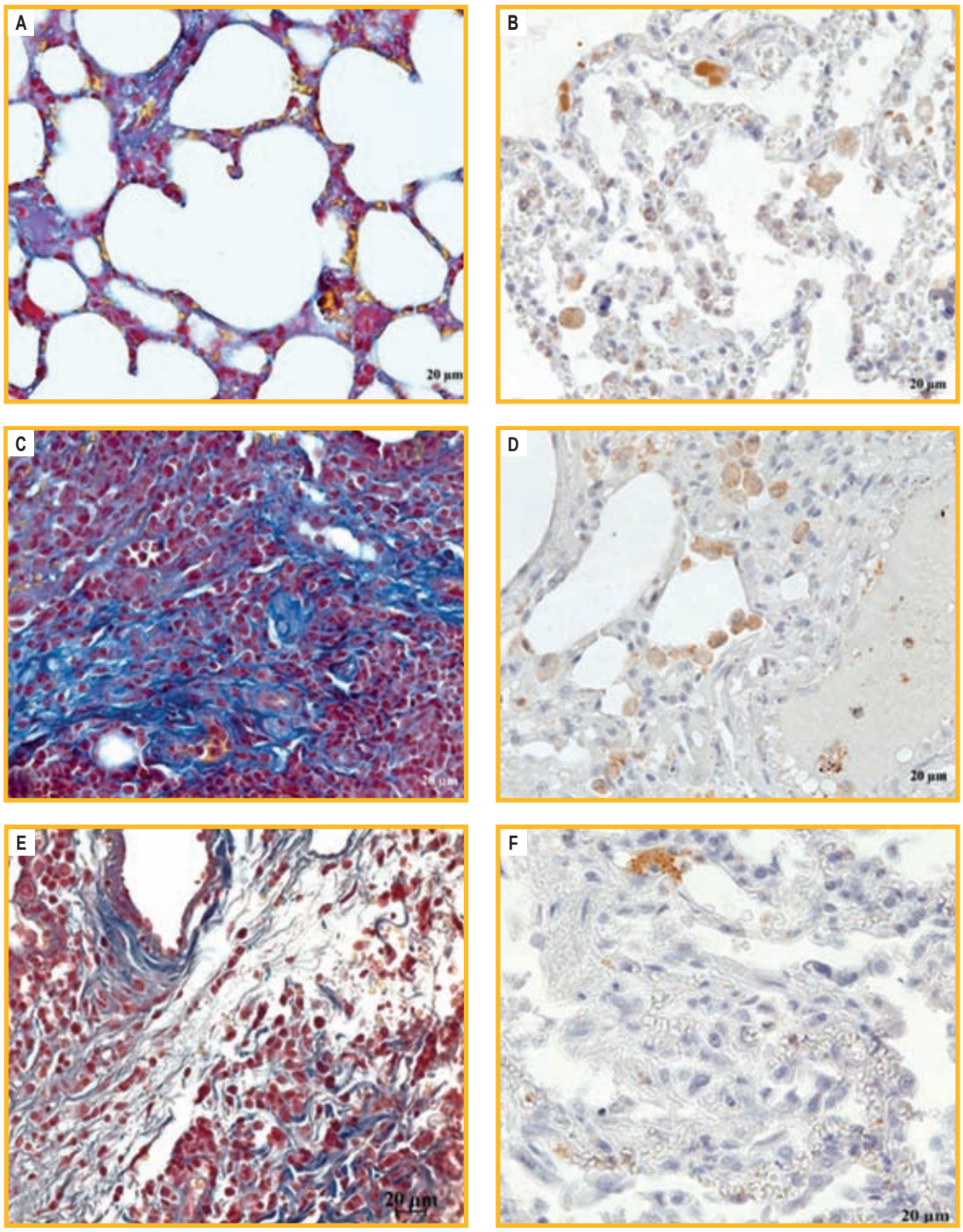


Рис. 6. Ремоделирование соединительнотканной стромы легкого у крыс линии *Wistar* при легочной гипертензии: A, B – группа контроля; C, D – группа крыс, получавших монокроталин; E, F – группа крыс, получавших монокроталин + H_2. A – альвеолярная структура легкого без признаков легочной гипертензии; B – TGF-β_1 иммунопозитивные клетки, выполняющие многочисленные нормальные физиологические функции; C – очаговый участок фиброзирования с выраженной многоклеточностью (коллагеновые волокна окрашиваются синим цветом); D – клеточные элементы (преимущественно макрофаги) с различным уровнем экспрессии TGF-β_1; E – тонкие, неупорядоченно расположенные волокнистые элементы стромы легкого, создающие «рыхлый» вид ремоделированого участка, встречаются единичные представители фибробластического дифферона; F – низкий уровень экспрессии TGF-β_1, обусловленный ингибирующим действием H_2. Методика: окрашивание по методу пикро-Маллори (A, C, E) и иммуногистохимическое окрашивание с антителами к TGF-β_1, ядра докрашены гематоксилином Майера, (B, D, F) (#ab215715, разведение 1 : 500, *Abcam*, Великобритания); × 400
Примечание: TGF (*Transforming growth factor*) – трансформирующий фактор роста.

Figure 6. Remodeling of the connective tissue stroma of the lung in Wistar rats with pulmonary hypertension: A, B – Control group; C, D – Group of rats receiving monocrotaline; E, F – Group of rats receiving monocrotaline + H_2. A – Alveolar structure of the lung without signs of pulmonary hypertension; B, TGF-β_1 – Immunopositive cells that perform numerous normal physiological functions; C – Focal area of fibrosis with pronounced multicellularity (collagen fibers are colored blue); D – Cellular elements (mainly macrophages) with different levels of TGF-β_1 expression; E – Thin, randomly arranged fibrous elements of the lung stroma, creating a “loose” appearance of the remodeled area; there are single representatives of fibroblastic differon; F – Low TGF-β_1 expression due to the inhibitory effect of H_2. Methodology: Picro-Mallory staining (A, C, E) and immunohistochemical staining with antibodies to TGF-β_1; the nuclei were counterstained with Mayer’s hematoxylin, (B, D, F) (#ab215715, dilution 1 : 500, Abcam, UK); × 400

Таблица
Среднее количество тучных клеток в ткани легких на 30 полей зрения (× 20)
Table
Average number of mast cells in lung tissue per 30 fields of view (×20)

Группа	*n*	Окрашивание по Гимзе	Окрашивание триптаз
		ТК, среднее количество на 30 полей зрения (× 20)	
Контроль	7	26 ± 9*	23 ± 6*
МКТ-контроль	6	52 ± 14	40 ± 13
МКТ + H_2	6	36 ± 13**	28 ± 10**

Примечание: ТК – тучные клетки; МКТ – монокроталин; * – контроль *vs* монокроталин-контроль, монокроталин + H_2 ($p < 0,05$); ** – монокроталин + H_2 *vs* монокроталин-контроль ($p < 0,05$); One way ANOVA.

Note: *, control *vs* monocrotaline control, monocrotaline + H_2 ($p < 0.05$); **, monocrotaline + H_2 *vs* monocrotaline control ($p < 0.05$); One way ANOVA.

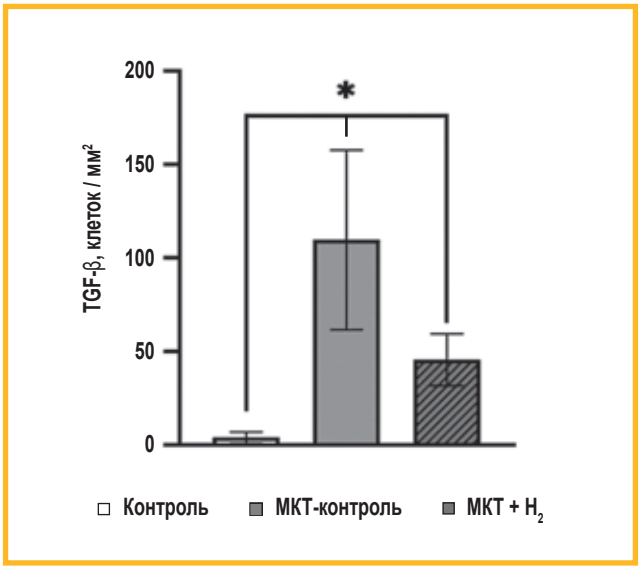


Рис. 7. Среднее количество TGF-β-позитивных клеток в ткани легких на 21-й день эксперимента
Примечание: TGF (*Transforming growth factor*) – трансформирующий фактор роста; МКТ – монокроталин; * – контроль vs монокроталин-контроль, монокроталин + H_2, монокроталин-контроль + H_2 *vs* монокроталин-контроль ($p < 0,00001$); One way ANOVA.

Figure 7. Average number of TGF-β-positive cells in the lung tissue on the 21st day of the experiment
Note: TGF, transforming growth factor; *, control vs monocrotaline-control, monocrotaline + H_2, monocrotaline-control + H_2 *vs* monocrotaline-control ($p < 0.00001$); One way ANOVA.

Обсуждение

Продемонстрированы антиоксидантные и противовоспалительные свойства молекулярного водорода и положительные эффекты при различных заболеваниях [13–15]. По данным настоящего исследования изучено влияние ингаляций 4%-го водорода в смеси с атмосферным воздухом на симптомы развития МКТ-ЛГ, морфологию и маркеры воспаления и фиброза в легких у экспериментальных крыс. Несмотря на данные литературных источников об успешном применении водорода при развитии ЛГ [16–18], по результатам настоящего исследования подобных эффектов добавления 4%-го водорода к атмосферному воздуху на основные симптомы развития ЛГ – СДПЖ и гипертрофию ПЖ – не показано. Это может быть связано с использованием насыщенной водородом воды или внутрибрюшинным введением физраствора, насыщенного H_2. Возможно, что различия с результатами ранее выполненных исследований связаны с различием в кинетике водорода при разных способах введения [19, 20].

Однако несмотря на отсутствие влияния на основные параметры развития ЛГ, выявлено протективное действие ингаляции 4%-го водорода на морфологические изменения в легких, уровень фиброза и воспалительного процесса в них. Отмечено, что МКТ-ЛГ можно рассматривать как модель ЛГ, относящуюся к III группе ЛГ по клинической классификации ВОЗ, ассоциированной с одним из заболеваний легких – ИЗЛ [4]. Одними из основных симптомов развития ИЗЛ являются фиброз и развитие воспаления [21, 22]. По данным гистологического исследования показано, что при применении постоянных ингаляций 4%-го молекулярного водорода в течение 21 дня снизились степень и частота появления фиброза в легочной ткани. Одним из факторов, стимулирующих появление фиброза, является окислительный стресс, стимулирующий увеличение выработки цитокинов и хемокинов и трансформирующего фактора роста-β (TGF-β1) [23, 24]. Показано, что в группе крыс, получавших МКТ + H_2 и дышавших воздухом с 4%-ным H_2, секреция TGF-β альвеолярными макрофагами и альвеолоцитами II была снижена более чем в 2 раза. По-видимому, эффект объясняется антиоксидантными и противовоспалительными свойствами молекулярного водорода.

Развитие МКТ-ЛГ сопровождается активацией воспалительного процесса, который также является одним из симптомов ИЗЛ. Показано, что на фоне действия МКТ наблюдается увеличение числа ТК в ткани легких, которые вносят вклад в ремоделирование легочной ткани. При дегрануляции ТК высвобождают широкий спектр медиаторов, которые классифицируются на 3 группы, включая предварительно сформированные медиаторы (в т.ч. гистамин, триптазу и химазу), медиаторы *de novo*: простагландин D2, лейкотриен B4 и D4, а также многочисленные цитокины и факторы роста, такие как фактор некроза опухоли, TGF-β, фактор роста эндотелия сосудов, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерлейкины (IL)-10, IL-8, IL-5, IL-3 и IL-1 [25]. При фиброзных заболеваниях легких взаимодействие между ТК и фибробластами способствует формированию профиброзной среды, в которой фибробласты поддерживают выживание и пролиферацию ТК, продуцируя *Stem cell factor*; в свою очередь, химаза, происходящая из ТК, активирует латентный TGF-β1, который опосредует дифференцировку фибробластов в миофибробласты [25, 26]. С помощью компонентов секретома ТК тесно интегрированы в генез адаптивных и патологических состояний, представляя собой не только информативный маркер прогрессирования заболевания, но и пер-

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

спективную терапевтическую мишень. Важную роль играют специфические протеазы ТК, такие как триптазы [25]. Известно, что число ТК, выделяющих триптазу, увеличивается и коррелируют с тяжестью ЛГ и ремоделированием легочных сосудов [27]. При ингаляции 4%-го водорода уменьшается количество ТК, в т. ч. содержащих триптазу, что подтверждает противовоспалительные свойства водорода.

Применение молекулярного водорода в виде ингаляций представляет собой терапевтический подход, который находит все более широкое распространение благодаря своей простоте и доступности [28]. По результатам настоящего исследования данных за влияние ингаляций водорода на симптомы развития МКТ ЛГ не установлено, однако получены убедительные данные о том, что при этих ингаляциях уменьшается развитие фиброза и воспалительного процесса – симптомов ИЗЛ, ассоциированной с ЛГ. Показано, что при снижении риска развития ИЗЛ улучшаются качество жизни пациентов и ее продолжительность за счет восстановления перфузионно-вентиляционного отношения, уменьшения потребности в кислороде, повышения функциональной способности и толерантности к физической нагрузке [6], а также снижаются расходы системы здравоохранения на лечение пациентов [29]. Представляется перспективным при использовании ингаляционных подходов применять комбинированную газовую терапию. Известно, что ингаляции оксидом азота широко используются для лечения ЛГ [30].

Заключение

Таким образом, полученные данные могут служить дополнительным обоснованием использования ингаляций как водородом, преимущественно оказывающим влияние на процессы развития воспаления и фиброгенеза, так и оксидом азота, обладающим мощным сосудорасширяющим действием. При одновременном использовании ингаляций оксида азота и молекулярного водорода для терапевтического воздействия как на ЛГ, так и ИЗЛ можно не только улучшать качество жизни пациентов, но и бороться с тяжелым и трудно поддающимся лечению заболеванием малого круга кровообращения – ЛГ.

Литература / References

1. Poch D., Mandel J. Pulmonary hypertension. *Ann. Intern. Med.* 2021; 174 (4): ITC49–64. DOI: 10.7326/AITC202104200.
2. Simonneau G., Gatzoulis M., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D34–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.
3. Waxman A., Elia D., Adir Y. et al. Recent advances in the management of pulmonary hypertension with interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2022; 31 (165): 210220. DOI: 10.1183/16000617.0220-2021.
4. Nogueira-Ferreira R., Vitorino R., Ferreira R., Henriques-Coelho T. Exploring the monocrotaline animal model for the study of pulmonary arterial hypertension: a network approach. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; 35: 8–16. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.09.007.
5. Cui Y., Robertsonb J., Maharaj S. et al. Oxidative stress contributes to the induction and persistence of TGF-β1 induced pulmonary fibrosis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2011; 43 (8): 1122–1133. DOI: 10.1016/j.biocel.2011.04.005.
6. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K. et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat. Med.* 2007; 13 (6): 688–694. DOI: 10.1038/nm1577.
7. Iida A., Nosaka N., Yumoto T. et al. The clinical application of hydrogen as a medical treatment. *Acta Med. Okayama.* 2016; 70 (5): 331–337. DOI: 10.18926/amo/54590.
8. Liu C., Zhang K., Chen G. Hydrogen therapy: from mechanism to cerebral diseases. *Med. Gas Res.* 2016; 6 (1): 48–54. DOI: 10.4103/2045-9912.179346.
9. Ohta S. Molecular hydrogen as a preventive and therapeutic medical gas: initiation, development and potential of hydrogen medicine. *Pharmacol. Ther.* 2014; 144 (1): 1–11. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.04.006.
10. Ge L., Yang M., Yang N. et al. Molecular hydrogen: a preventive and therapeutic medical gas for various diseases. *Oncotarget.* 2017; 8 (60): 102653–102673. DOI: 10.18632/oncotarget.21130.
11. Huang L. Molecular hydrogen: a therapeutic antioxidant and beyond. *Med. Gas. Res.* 2016; 6 (4): 219–222. DOI: 10.4103/2045-9912.196904.
12. Шогенова Л.В., Чыонг Т.Т., Крюкова Н.О. и др. Ингаляционный водород в реабилитационной программе медицинских работников, перенесших COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20 (6): 2986. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2986. / Shogenova L.V., Truong T.T., Kryukova N.O. et al. [Hydrogen inhalation in rehabilitation program of the medical staff recovered from COVID-19]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021; 20 (6): 2986. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2986 (in Russian).
13. Nicolson G., de Mattos G., Settineri R. et al. Clinical effects of hydrogen administration: from animal and human diseases to exercise medicine. *Int. J. Clin. Med.* 2016; 7 (1): 32–76. DOI: 10.4236/ijcm.2016.71005.
14. Liu L., Shi Q., Liu X. et al. Attenuation of myocardial fibrosis using molecular hydrogen by inhibiting the TGF-β signaling pathway in spontaneous hypertensive rats. *Am. J. Hypertension*. 2022; 35 (2): 156–163. DOI: 10.1093/ajh/hpab159.
15. Nakayama M., Itami N., Suzuki H. et al. Novel haemodialysis (HD) treatment employing molecular hydrogen (H_2)-enriched dialysis solution improves prognosis of chronic dialysis patients: a prospective observational study. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 254. DOI: 10.1038/s41598-017-18537-x.
16. Kishimoto Y., Kato T., Ito M. et al. Hydrogen ameliorates pulmonary hypertension in rats by anti-inflammatory and antioxidant effects. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2015; 150 (3): 645–654. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.05.052.
17. Wang Y., Jing L., Zhao X.M. et al. Protective effects of hydrogen-rich saline on monocrotaline-induced pulmonary hypertension in a rat model. *Respir. Res.* 2011; 12 (1): 26. DOI: 10.1186/1465-9921-12-26.
18. He B., Zhang Y., Kang B. et al. Protection of oral hydrogen water as an antioxidant on pulmonary hypertension. *Mol. Biol. Rep.* 2013; 40 (9): 5513–5521. DOI: 10.1007/s11033-013-2653-9.
19. Sano M., Ichihara G., Katsumata Y. et al. Pharmacokinetics of a single inhalation of hydrogen gas in pigs. *PLoS One.* 2020; 15 (6): e0234626. DOI: 10.1371/journal.pone.0234626.
20. Ichihara G., Katsumata Y., Moriyama H. et al. Pharmacokinetics of hydrogen after ingesting a hydrogen-rich solution: a study in pigs. *Heliyon*. 2021; 7 (11): e08359. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e08359.
21. Wijsenbeek M., Suzuki A., Maher T. Interstitial lung diseases. *Lancet.* 2022; 400 (10354): 769–786. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01052-2.
22. Kuropatkina T., Pavlova O., Gulyaev M. et al. Sex-dependent protective effect of combined application of solubilized ubiquinol and Selenium on monocrotaline-induced pulmonary hypertension in Wistar rats. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11 (3): 1–16. DOI: 10.3390/antiox11030549.
23. Otoupalova E., Smith S., Cheng G., Thannickal V.J. Oxidative stress in pulmonary fibrosis. *Compr. Physiol.* 2020; 10 (2): 509–547. DOI: 10.1002/cphy.c190017.
24. Ohta S. Recent progress toward hydrogen medicine: potential of molecular hydrogen for preventive and therapeutic application. *Curr. Pharm. Des.* 2011; 17 (22): 2241–2252. DOI: 10.2174/138161211797052664.

25. Komi D., Mortaz E., Amani S. et al. The role of mast cells in IgE-Independent lung diseases. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2020; 58 (3): 377–387. DOI: 10.1007/s12016-020-08779-5.
26. Atiakshin D., Kostin A., Volodkin A. et al. Mast cells as a potential target of molecular hydrogen in regulating the local tissue microenvironment. *Pharmaceuticals* (Basel). 2023; 16 (6): 817. DOI: 10.3390/ph16060817.
27. Shi J., Duncan B., Kuang X. Hydrogen treatment: a novel option in liver diseases. *Clin. Med. (Lond.)*. 2021; 21 (2): e223–227. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0370.
28. Farha S., Sharp J., Asosingh K. et al. Mast cell number, phenotype, and function in human pulmonary arterial hypertension. *Pulm. Circ.* 2012; 2 (2): 220–228. DOI: 10.4103/2045-8932.97609.
29. Tsang Y., Panjabi S., Funtanilla V. et al. Economic burden of illness among patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with connective tissue disorders (CTD). *Pulm. Circ*. 2023; 13 (2): e12218. DOI: 10.1002/pul2.12218.
30. Liu H., Liang X., Wang D. et al. Combination therapy with nitric oxide and molecular hydrogen in a murine model of acute lung injury. *Shock*. 2015; 43 (5): 504–511. DOI: 10.1097/shk.0000000000000316.

Поступила: 28.10.23
Принята к печати: 11.12.24
Received: October 28, 2023
Accepted for publication: December 11, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Куропаткина Татьяна Анатольевна – к. б. н., лаборант кафедры фармакологии факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации; аналитик Центра трансфера медицинских технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (923) 422-21-33; e-mail: 0sylphide0@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-1027-8703*)
Tatiana A. Kuropatkina, Candidate of Biology, Laboratory Assistant, Department of Pharmacology, Faculty of Fundamental Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation; analyst, Medical Technology Transfer Centre, Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre for Expertise of Medical Products" of the Ministry of Health of Russia; tel.: (923) 422-21-33; e-mail: 0sylphide0@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-1027-8703*)

Гуфранов Хайдар Фаисович – аспирант кафедры фармакологии факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации; тел.: (985) 773-37-68; e-mail: haidar@formed.ru
Khaidar F. Gufranov, Postgraduate Student, Department of Pharmacology, Faculty of Fundamental Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation; tel.: (985) 773-37-68; e-mail: haidar@formed.ru

Сычев Федор Юрьевич – студент кафедры физиологии человека и животных биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации; тел.: (931) 312-84-71; e-mail: sychev.sychevfedor2018@gmail.com
Fedor Yu. Sychev, Student, Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation; tel.: (931) 312-84-71; e-mail: sychev.sychevfedor2018@gmail.com

Артемьева Марина Михайловна – к. б. н., научный сотрудник кафедры физиологии человека и животных биологического факультета и кафедры фармакологии факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации; тел.: (916) 904-92-85, e-mail: marinka.artemieva@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-6646-2254*)
Marina M. Artemyeva, Candidate of Biology, Researcher, Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology and Department of Pharmacology, Faculty of Fundamental Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation; tel.: (916) 904-92-85, e-mail: marinka.artemieva@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-6646-2254*)

Бондаренко Григорий Николаевич – научный сотрудник кафедры органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации; тел.: (916) 632-63-29; e-mail: grig_bondarenko@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-4737-3280*)
Grigoriy N. Bondarenko, Researcher, Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation; tel.: (916) 632-63-29; e-mail: grig_bondarenko@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-4737-3280*)

Есауленко Дмитрий Игоревич – к. м. н., старший научный сотрудник научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 243-76-88; e-mail: desaulenko79@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-6148-8834*)
Dmitriy I. Esaulenko, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Research Institute of Experimental Biology and Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N.N.Burdenko Voronezh State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (473) 243-76-88; e-mail: desaulenko79@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-6148-8834*)

Самойленко Татьяна Валерьевна – научный сотрудник научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (920) 220-88-65, e-mail: antailkka@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-9990-535X*)
Tatyana V. Samoilenko, Researcher, Research Institute of Experimental Biology and Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N.N.Burdenko Voronezh State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (920) 220-88-65, e-mail: antailkka@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-9990-535X*)

Шишкина Виктория Викторовна – к. м. н., директор Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 243-76-88; e-mail: 4128069@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-9185-4578*)
Viktoriya V. Shishkina, Candidate of Medicine, Director, Research Institute of Experimental Biology and Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N.N.Burdenko Voronezh State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (473) 243-76-88; e-mail: 4128069@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-9185-4578*)

Медведева Наталия Александровна – д. б. н., профессор, ведущий научный сотрудник кафедры физиологии человека и животных биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации; тел.: (903) 610-72-06; e-mail: namedved@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-5998-6781*)
Natalia A. Medvedeva, Doctor of Biology, Professor, Leading Researcher, Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation; tel.: (903) 610-72-06; e-mail: namedved@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-5998-6781*)

Медведев Олег Стефанович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации; заведующий лабораторией экспериментальной фармакологии Научно-исследовательского института экспериментальной кардиологии имени академика В.Н.Смирнова Федерального государственного бюджетного учреждения

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

«Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 745-62-08; e-mail: oleg.omedvedev@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-8942-4851*)
Oleg S. Medvedev, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pharmacology, Faculty of Fundamental Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation; Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology, Scientific Research Institute of Experimental Cardiology named after Academician V.N.Smirnov, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I.Chazov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (903) 745-62-08; e-mail: oleg.omedvedev@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-8942-4851*)

Участие авторов

Куропаткина Т.А. – проведение эксперимента, уход за животными, сбор биоматериала и данных, статистический анализ и интерпретация данных, структурирование материала и написание статьи
Гуфранов Х.Ф. – проведение эксперимента, сбор биоматериала и данных, статистический анализ и интерпретация данных, структурирование материала и написание статьи
Сычев Ф.Ю. – проведение эксперимента, уход за животными
Артемьева М.М. – проведение эксперимента, сбор биоматериала и данных
Бондаренко Г.Н. – разработка и изготовление экспериментальной установки
Есауленко Д.И. – проведение морфологических исследований, подсчет результатов, статистическая обработка, написание рукописи
Смайленко Т.В. – проведение морфологических исследований, подсчет результатов, статистическая обработка, написание рукописи
Шишкина В.В. – проведение морфологических исследований, подсчет результатов, статистическая обработка, написание рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации
Медведева Н.А. – разработка концепции и дизайна исследования, участие в написании текста статьи, обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации
Медведев О.С. – разработка концепции и дизайна исследования, обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Kuropatkina T.A. – conducting the experiment, animal care, collection of biomaterial and data, statistical analysis and interpretation of the data, structuring the material and writing the article
Gufranov Kh.F. – conducting the experiment, collecting biomaterial and data, statistical analysis and interpretation of the data, structuring the material and writing the article
Sychev F.Yu. – experiment realization, animal care
Artemieva M.M. – conducting the experiment, collecting biomaterial and data
Bondarenko G.N. – design and manufacture of the experimental setup

Esaulenko D.I. – conducting morphologic studies, calculation of results, statistical processing, writing the manuscript
Samoylenko T.V. – morphologic studies, analyze of results, statistical processing, manuscript writing
Shishkina V.V. – morphologic studies, analyze of results, statistical processing, manuscript writing, final approval of the manuscript for publication

Medvedeva N.A. – conceptualization and design of the study, participation in writing the text of the article, manuscript discussion and content checking, final approval of the manuscript for publication
Medvedev O.S. – conceptualization and design of the study, manuscript discussion and content review, final approval of the manuscript for publication

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.

ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Аппараты для неинвазивной и инвазивной вентиляции легких

Аппараты для спирометрии и пульсоксиметрии

Приборы для измерения оксида азота в выдыхаемом воздухе

Оборудование для кардио-респираторного нагрузочного тестирования в спорте

Пульмонологическая диагностическая система

РЕШЕНИЯ ДЛЯ КАБИНЕТОВ ПО ЛЕЧЕНИЮ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМИ ГАЗАМИ: ВОДОРОДОМ, ТЕРМИЧЕСКОЙ ГЕЛИЙ-КИСЛОРОДНОЙ СМЕСЬЮ, ОКСИД АЗОТОМ И ДР.

FORMED

+7 (495) 989-23-38 125212, г. Москва, Ленинградское ш., д. 29

https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-1-32-41

Check for updates

Первый опыт комбинированного применения оксида азота и молекулярного водорода в обеспечении операций на сердце у пациентов высокого риска

В.В.Пичугин[1] ✉, *А.В.Дерюгина*[2], *С.Е.Домнин*[1], *А.С.Ширшин*[3], *С.А.Федоров*[1], *С.Н.Буранов*[3], *С.А.Журко*[1], *М.В.Рязанов*[1], *Ю.Д.Бричкин*[1], *Д.А.Данилова*[2]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева»: 603950, Россия, Нижний Новгород, ул. Ванеева, 209

[2] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И.Лобачевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 603022, Россия, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23

[3] Федеральное государственное унитарное предприятие «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики»: 607188, Россия, Нижегородская обл., Саров, пр. Мира, 37

Резюме

Целью исследования явилась оценка эффективности миокардиальной защиты при комбинированной подаче оксида азота (NO) (40 ppm) и водорода (1,2 ppm) в магистраль доставки газовоздушной смеси аппарата искусственного кровообращения (ИК) в течение всего периода ИК. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты (n = 91), у которых были выполнены операции на сердце в условиях ИК и фармакохолодовой кардиоплегии. Больные рандомизированы на 3 группы: 1-я (n = 30) (контрольная); пациентам 2-й (n = 33) и 3-й (n = 28) групп в экстракорпоральный контур ИК вводилась изолированная подача NO (40 ppm) и комбинированная подача NO (40 ppm) и водорода (1,2 ppm) соответственно. На этапах послеоперационного периода исследовались клинико-функциональные показатели (динамика сократительной функции миокарда по данным ультразвукового исследования); продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ); сроки пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), стационаре; летальность; уровень маркера повреждения миокарда (ПМ) – сердечного тропонина I (cTnI). Для оценки степени ПМ рассчитывался индекс ПМ (ИПМ). **Результаты.** Установлено, что уровень cTnI в послеоперационном периоде статистически значимо возрастал у больных всех групп, однако был статистически значимо ниже у больных 2-й и 3-й группы по сравнению с 1-й группой на этапе окончания операции и через 12 и 24 ч после операции; у пациентов 3-й группы – на всех этапах исследования по сравнению с 1-й группой и через 12, 24 и 48 ч – по сравнению со 2-й группой. Выявлены статистически значимо более низкие значения ИПМ на всех этапах послеоперационного периода у больных 3-й группы по сравнению с таковыми у пациентов 1-й и 2-й группы. Изменения показателей сократительной функции миокарда свидетельствуют о более раннем и полноценном ее восстановлении у пациентов 2-й и 3-й группы (статистически значимо выше такового показателя у больных 1-й группы). У пациентов 2-й и 3-й групп по точному критерию Фишера отмечена статистически значимо более низкая частота развития острой сердечной недостаточности (p = 0,046) по сравнению с 1-й группой. Статистически значимых различий по частоте острой дыхательной и полиорганной недостаточности у пациентов 2-й и 3-й группы по сравнению с 1-й группой не выявлено. Также у пациентов 2-й и 3-й группы не отмечено каких-либо осложнений в раннем послеоперационном периоде. У пациентов 3-й группы отмечено статистически значимое снижение продолжительности ИВЛ и пребывания в ОРИТ после операции по сравнению с таковыми у пациентов 2-й группы. **Заключение.** Изолированная подача NO в контур ИК оказывает дополнительный кардиопротективный эффект, что подтверждается статистически более низкими уровнями тропонина I и более сохранными показателями сократительной функции миокарда на этапах послеоперационного периода по сравнению с таковыми при использовании стандартной технологии. При комбинированном применении NO и молекулярного водорода, подаваемых в контур ИК, показан более выраженный защитный эффект на миокард – выявлены статистически более низкие уровни тропонина I и ИПМ в послеоперационном периоде по сравнению с изолированным применением NO.

Ключевые слова: оксид азота, водород, искусственное кровообращение, операции на сердце.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проведено в соответствии с руководящими принципами Хельсинкской декларации и одобрено Этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева» (протокол № 1 от 12.01.23). Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

© Пичугин В.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Пичугин В.В., Дерюгина А.В., Домнин С.Е., Ширшин А.С., Федоров С.А., Буранов С.Н., Журко С.А., Рязанов М.В., Бричкин Ю.Д., Данилова Д.А. Первый опыт комбинированного применения оксида азота и молекулярного водорода в обеспечении операций на сердце у пациентов высокого риска. *Пульмонология.* 2024; 34 (1): 32–41. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-32-41

The first experience of the combined use of nitric oxide and molecular hydrogen for cardiac surgery in high-risk patients

Vladimir V. Pichugin[1] ✉, *Anna V. Deryugina*[2], *Stepan E. Domnin*[1], *Alexander S. Shirshin*[3], *Sergey A. Fedorov*[1], *Sergey N. Buranov*[3], *Sergey A. Jourko*[1], *Michail V. Ryazanov*[1], *Yuriy D. Brichkin*[1], *Darya A. Danilova*[2]

[1] State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region "Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev": ul. Vaneyeva 209, Nizhny Novgorod, 603136, Russia

[2] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: pr. Gagarina 23, Nizhniy Novgorod, 603022, Russia

[3] Federal State Unitary Enterprise "Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics": pr. Mira 37, Nizhegorodskaya obl., Sarov, 607188, Russia

Abstract

The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of myocardial protection with a combined supply of nitric oxide (NO) (40 ppm) and hydrogen (1.2 ppm) into the gas-air mixture delivery line of the cardiopulmonary bypass (CPB) machine during the entire period of CPB. **Methods.** The study included patients (n = 91) who had cardiac surgery under cardiopulmonary bypass and pharmacological cold cardioplegia. Patients were randomized into 3 groups. The Group 1 (n = 30) was control. Groups 2 (n = 28) and 3 (n = 33) received an isolated supply of NO (40 ppm) and a combined supply of NO (40 ppm) and hydrogen (1.2 ppm) into the extracorporeal IR circuit, respectively. During the postoperative period, clinical and functional indicators were studied (dynamics of myocardial contractile function according to ultrasound data); duration of artificial pulmonary ventilation (ALV); stay in the intensive care unit; hospital stay; mortality; level of marker of myocardial injury – troponin I (cTnI). Myocardial injury index (MII) was calculated to assess the degree of injury. **Results.** It was found that the level of cTnI in the postoperative period increased statistically significantly in all groups but was statistically significantly lower in Groups 2 and 3 compared to Group 1 at the end of the surgery and 12 and 24 hours after the surgery. Also, level of cTnI was statistically significantly lower in Group 3 at all stages of the study compared to Group 1 and after 12, 24 and 48 hours compared to Group 2. Statistically significantly lower MII values were revealed at all stages of the postoperative period in Group 3 compared with Groups 1 and 2. Changes in indicators of myocardial contractile function suggest an earlier and more complete recovery in Groups 2 and 3 (the changes were statistically significantly higher than that in Group 1). In Groups 2 and 3, the incidence of acute heart failure was statistically significantly lower (p = 0.046) compared to Group 1, according to Fisher's exact test. There were no statistically significant differences in the incidence of acute respiratory and multiple organ failure in Groups 2 and 3 compared to Group 1. Also, patients of Groups 2 and 3 did not experience any complications in the early postoperative period. In Group 3, there was a statistically significant decrease in the duration of mechanical ventilation and stay in the intensive care unit after surgery compared to Group 2. **Conclusion.** Isolated supply of NO into the IR circuit has an additional cardioprotective effect, which is confirmed by statistically lower levels of troponin I and smaller changes in the indicators of myocardial contractile function during the postoperative period compared to standard technology. A more pronounced protective effect on the myocardium was shown with the combined supply of NO and molecular hydrogen to the IR circuit as seen by statistically lower levels of troponin I and MII in the postoperative period compared with the isolated supply of NO.

Key words: nitric oxide, hydrogen, cardiopulmonary bypass, heart surgery.

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

Funding. The study was not sponsored.

Ethical review. The study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region "Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev" (protocol No.1 dated January 12, 2023). Written informed consent was obtained from all patients prior to inclusion in the study.

© Pichugin V.V. et al., 2024

For citation: Pichugin V.V., Derugina A.V., Domnin S.E., Shirshin A.S., Fedorov S.A., Buranov S.N., Jourko S.A., Ryazanov M.V., BrichkinYu.D., Danilova D.A. The first experience of the combined use of nitric oxide and molecular hydrogen for cardiac surgery in high-risk patients. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 32–41 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-32-41

Совершенствование оперативной техники, анестезиологического обеспечения операций, повышение физиологичности методик искусственного кровообращения (ИК) сделали вмешательства на сердце относительно безопасными процедурами с летальностью, не превышающей 1–1,5 % в ведущих кардиохирургических центрах. Тем не менее до сих пор сохраняется проблема интраоперационного ишемически-реперфузионного повреждения миокарда (ИРПМ), актуальная вследствие определяющего влияния на клиническое течение раннего послеоперационного периода. Именно интраоперационное повреждение миокарда (ПМ) в первую очередь определяет развитие острой сердечной недостаточности (ОСН) после 15–20 % вмешательств на сердце и нарушений ритма после 30 % этих процедур [1–3].

Миокардиальные осложнения в послеоперационном периоде связаны с комплексом факторов, которые включают ИРПМ [4, 5], а также активацию системного воспалительного ответа [6, 7]. Частота осложнений побуждает клиницистов на разработку эффективных способов защиты пациентов.

J.Gianetti et al. (2004) впервые опубликована работа об успешном клиническом применении ингаляционного оксида азота (iNO) при кардиохирургических вмешательствах [8]. По результатам исследования

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

влияния iNO (20 ppm), назначаемого в течение 8 ч во время и после ИК, сделан вывод о том, что iNO в низкой концентрации способен снижать высвобождение маркеров ПМ и противодействовать развитию субклинической левожелудочковой (ЛЖ) дисфункции во время и сразу после ИК. По результатам дальнейших исследований [9–11] также отмечено, что при включении газообразного NO в контур ИК подтверждено кардиопротективное действие NO, которое было связано с более низкими уровнями VIS и кардиоспецифическими маркерами крови – сердечного тропонина I (cTnI) и креатинфосфокиназы (CK-MB).

В настоящее время наиболее популярным методом адъювантной кардиопротекции при проведении операций на сердце в условиях фармакохолодовой кардиоплегии и ИК является доставка NO в дозе 40 ppm в контур экстракорпоральной циркуляции на протяжении всего периода проведения ИК [12]. Недостатком данного способа является относительно невысокая эффективность в предупреждении ИРПМ. Тем не менее известно, что молекулярный водород связывает свободные радикалы гидроксила и пероксинитрита. Повреждающее воздействие этих радикалов на критически важные биомолекулы нуклеиновых кислот, липопротеидов мембран клеток и клеточных органелл приводит к ПМ при операциях в условиях ИК [13].

Актуальность данного исследования определена отсутствием в настоящее время в литературе результатов клинических исследований, посвященных комбинированному применению NO и водорода при операциях в условиях ИК.

Целью исследования явилась оценка эффективности миокардиальной защиты при комбинированной подаче NO (40 ppm) и водорода (1,2 ppm) в магистраль доставки газовоздушной смеси аппарата ИК на протяжении всего периода проведения ИК.

Материалы и методы

Проведен анализ течения интра- и послеоперационного периодов у пациентов (n = 91), у которых были выполнены операции на клапанах сердца и сочетанные операции в условиях ИК и комбинированной фармакохолодовой кардиоплегии. Всеми пациентами подписано информированное согласие о включении в исследование. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева» (протокол № 1 от 12.01.23).

Больные по случайному принципу (метод конвертов) рандомизированы на 3 группы:

- 1-ю (n = 30) (контрольную) группу составили больные, у которых использовался стандартный протокол ИК с подачей в оксигенатор кислородно-воздушной смеси;
- 2-ю (n = 33) – лица, у которых в ходе ИК проводилась изолированная подача в экстракорпоральный контур NO (40 ppm);
- 3-ю (n = 28) – пациенты, у которых в ходе ИК проводилась комбинированная подача в экстракорпоральный контур NO (40 ppm) и водорода (1,2 ppm).

Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Статистически значимых различий между группами по полу, возрасту и тяжести состояния не выявлено.

У всех пациентов выполнены оперативные вмешательства на клапанах сердца или сочетанные операции на клапанах и коронарных артериях сердца. Все операции выполнялись в условиях нормотермического ИК, а с целью защиты миокарда использовалась комбинированная кристаллоидная фармакохолодовая кардиоплегия раствором *Custadiol* (Германия).

Длительность ИК (среднее ± стандартное отклонение) у пациентов 1-й группы составила 100,3 ± 30,3 мин, 2-й – 124,6 ± 39,9 мин, 3-й – 117,4 ± 45,1 мин.

Время пережатия аорты у пациентов 1-й группы составило 75,6 ± 23,1 мин, 2-й – 93,1 ± 31,9 мин, 3-й – 89,3 ± 31,8 мин.

Статистически значимых различий между группами не выявлено. У пациентов 1-й группы (контроль) ИК выполнялось согласно протоколу, принятому в Государственном бюджетном учреждении здраво-

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов
Table 1
Clinical characteristics of the patients

Показатель	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 33)	3-я группа (n = 28)
Пол, n (%):			
• мужской	12 (40,0)	16 (48,5)	17 (60,7)
• женский	18 (60,0)	17 (51,5)	11 (39,3)
Возраст, годы	54,1 ± 1,4	59,5 ± 1,4	58,5 ± 1,1
Функциональный класс по NYHA, n (%):			
• III	28 (93,3)	26 (78,8)	21 (75,0)
• IV	2 (6,6)	7 (21,1)	7 (25,0)
Фракция выброса ЛЖ, %	56,0 ± 1,5	54,4 ± 1,4	50,4 ± 1,6

Примечание: NYHA (*New York Heart Association*) – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; ЛЖ – левый желудочек.

охранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева». У пациентов 2-й группы подача газообразного NO (40 ppm) осуществлялась в линию доставки газов в оксигенатор аппарата ИК. В качестве генератора газообразного NO использовался аппарат «Тианокс» (Федеральное государственное унитарное предприятие «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики», Россия), дозирование NO осуществлялось с помощью встроенного монитора генерирующего устройства (рис. 1). Подача NO в контур ИК начиналась с момента выхода на расчетную производительность перфузии и продолжалась до момента окончания ИК. У пациентов 3-й группы комбинированная подача газообразного NO (40 ppm) и молекулярного водорода (1,2 ppm) осуществлялась в линию доставки газов в оксигенатор аппарата ИК. В качестве генератора газообразного NO использовался аппарат «Тианокс», а в качестве генератора водорода – аппарат *BozonH2/O3 UVcontrol* (*Econika Medical Engineering*) (рис. 2). Дозирование газов осуществлялось с помощью встроенных мониторов генерирующих их устройств. Схема подключения подачи газов в экстракорпоральный контур представлена на рис. 3.

После достижения расчетной объемной скорости перфузии в контур экстракорпоральной циркуляции осуществлялась подача NO в дозе 40 ppm и водорода в дозе 1,2 ppm. Данный протокол подачи NO и водорода сохранялся на протяжении всего периода проведения ИК. Подача газов в контур экстракорпоральной циркуляции прекращалась после восстановления эффективной сердечной деятельности за 5 мин до окончания ИК.

Для оценки эффективности миокардиальной защиты при комбинированной подаче NO (40 ppm) и водорода (1,2 ppm) в интра- и послеоперационном периоде использовались клинико-функциональные показатели (динамика сократительной функции миокарда по данным ультразвукового исследования, длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), продолжительность госпитализации, летальность) и уровень маркера ПМ (cTnI) на следующих этапах послеоперационного периода:

- I – при поступлении пациента в операционную (исходно);
- II – через 12 ч после операции;
- III – через 24 ч после операции;
- IV – через 48 ч после операции.

Индекс ПМ (ИПМ) для оценки степени ПМ рассчитывался при помощи следующей формулы [14]:

$$ИПМ = TnI_{поздний} / TnI_{ранний}.$$

Исследование высокочувствительного тропонина I в плазме проводилась с помощью тест-системы PATHFAST cTnI, предназначенной для диагности-

Рис. 1. Генератор оксида азота «Тианокс»
Figure 1. Nitrogen oxide generator Tianox

Рис. 2. Генератор молекулярного водорода аппарат *BozonH2/O3 UVcontrol* (*Econika Medical Engineering*)
Figure 2. Molecular hydrogen generator BozonH2/O3 UVcontrol (Econika Medical Engineering)

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

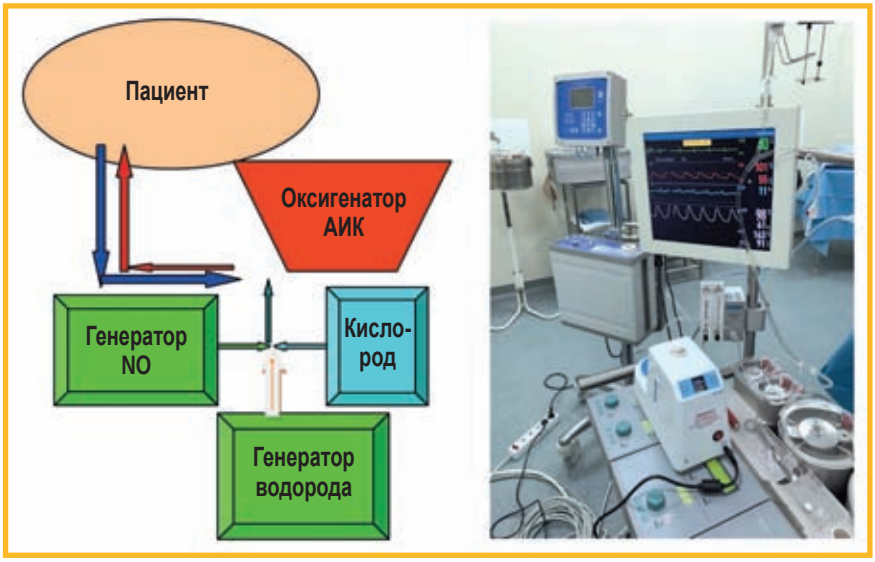


Рис. 3. Схема и фото комбинированного подключения генератора оксида азота и генератора молекулярного водорода
Примечание: NO – оксид азота; АИК – аппарат искусственного кровообращения.

Figure 3. Diagram and photo of a combined connection of a nitrogen oxide generator and a molecular hydrogen generator

ки на анализаторе PATHFAST (*Mitsubishi Chemical Medience Corp.*, Япония). Процедура проведения анализа основана на методе хемилюминесцентного иммуноферментного анализа с использованием технологии *Magtration*®. Моноклональные антитела к cTnI, связанные со щелочной фосфатазой и моноклональные антитела к cTnI на магнитных частицах смешивались с образцами гепаринизированной крови или плазмы. cTnI образца связывается с антителами к cTnI, образуя иммунокомплекс с мечеными ферментом антителами и антителами на магнитных частицах. После удаления несвязавшегося материала к иммунному комплексу добавлялся хемилюминесцентный субстрат. После короткой инкубации под воздействием ферментной реакции в смеси начиналась люминесценция, интенсивность которой зависела от концентрации cTnI в образце. Расчет результата проводится по стандартной калибровочной кривой.

Эхокардиографическое исследование проводилось при помощи ультразвуковой системы PHILIPSCX50 с датчиком X7-2t и включало определение систолической функции ЛЖ, измерение конечных диастолического и систолического объемов ЛЖ, определение фракции выброса ЛЖ по модифицированному методу Симпсона. Указанные измерения проводились 3 раза, брался средний результат.

Исследование указанных функциональных показателей сердца осуществлялось на следующих этапах:
- 1-й – после перевода в ОРИТ;
- 2-й – через 12 ч после операции;
- 3-й – через 24 ч после операции;
- 4-й – через 48 ч после операции.

Для оценки клинического течения послеоперационного периода изучались частота развития послеоперационной ОСН, продолжительность респираторной поддержки с момента поступления пациента в ОРИТ, продолжительность пребывания пациента в ОРИТ, наличие других послеоперационных осложнений (острая дыхательная недостаточность, синдром полиорганной недостаточности, острое нарушение мозгового кровообращения, кровотечение), госпитальная летальность.

Статистический анализ проведен при помощи программ *Microsoft Excel* 2003, *Statistica* 6, расчет точного критерия Фишера для анализа четырехпольных таблиц проводился онлайн (*https://medstatistic.ru/*). Характер распределения данных оценивался с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка, т. к. данные тесты дают в основном сходную, но нередко различную статистику. Для статистического анализа данных, соответствующих закону о нормальном распределении, использовались дисперсионный анализ ANOVA (*ANalysis Of VAriance*) и критерий Даннета, при проведении которого учитывается эффект множественных сравнений с контрольной группой (*Algina J., Olejnik S.,* 2003). Результаты всех тестов считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Динамика уровня тропонина (TnI) и ИПМ после операции представлены в табл. 2, 3. ИПМ для оценки степени ПМ рассчитывался при помощи указанной выше формулы [14].

Статистически значимых различий по исходным уровням cTnI у пациентов всех исследуемых групп не выявлено. По окончании операции отмечено статистически значимое возрастание уровня cTnI у больных всех групп:
- $\leqslant 2,62 \pm 0,20$ нг / мл – в 1-й группе;
- $\leqslant 1,21 \pm 0,46$ нг / мл – во 2-й группе;
- $\leqslant 1,50 \pm 0,20$ нг / мл – в 3-й группе.

Необходимо отметить статистически значимо более низкий уровень cTnI у больных 2-й и 3-й группы по сравнению с 1-й, разницы между больными 2-й и 3-й группы не выявлено.

Через 12 ч после операции у пациентов 1-й и 2-й группы отмечено статистически значимое возрастание уровня cTnI по сравнению с предыдущим этапом: $\leqslant 3,41 \pm 0,40$ нг / мл – в 1-й группе, $\leqslant 1,89 \pm 0,30$ – во 2-й, при этом уровень cTnI у пациентов 2-й группы был статистически значимо ниже, чем у больных 1-й группы. У больных 3-й группы отмечено снижение уровня cTnI до $1,20 \pm 0,15$ нг / мл, при

Таблица 2
Динамика содержания тропонина I в послеоперационном периоде; нг / мл
Table 2
Troponin I levels in the postoperative period; ng/ml

Группа	Период				
	исходно	после операции	через 12 ч	через 24 ч	через 48 ч
1-я	0,020 ± 0,003	2,62 ± 0,20	3,41 ± 0,40	2,54 ± 0,26	1,65 ± 0,15
2-я	0,010 ± 0,002	1,21 ± 0,46*	1,89 ± 0,30*	1,70 ± 0,25*	1,40 ± 0,15
3-я	0,030 ± 0,005	1,50 ± 0,20*	1,20 ± 0,15*,**	1,3 ± 0,30*,**	0,70 ± 0,07*,**

Примечание: статистически значимое различие с пациентами: * – 1-й группы; ** – 2-й группы.
Note: statistically significant difference compared to: *, Group 1; **, Group 2.

Таблица 3
Динамика уровня индекса повреждения миокарда после операции
Table 3
Changes in the myocardial injury index after surgery

Группа	Через 12 ч	Через 24 ч	Через 48 ч
1-я	1,30 ± 0,15	0,97 ± 0,04	0,63 ± 0,05
2-я	1,56 ± 0,25	1,40 ± 0,18	1,16 ± 0,10
3-я	0,80 ± 0,11*	0,86 ± 0,05*	0,47 ± 0,05*

Примечание: * – статистически значимое различие с пациентами 1-й и 2-й групп.
Note: *, statistically significant difference compared to Groups 1 and 2.

этом данный показатель был статистически значимо ниже по сравнению с таковым у пациентов 1-й и 2-й группы.

Через 24 ч после операции у пациентов всех групп отмечено снижение уровня cTnI:

- ⩽ 2,54 ± 0,26 нг / мл – в 1-й группе;
- ⩽ 1,70 ± 0,25 нг / мл – во 2-й группе;
- ⩽ 1,30 ± 0,30 нг / мл – в 3-й группе.

На данном этапе исследования уровень cTnI был статистически значимо ниже у пациентов 2-й и 3-й группы по сравнению с 1-й, а также у больных 3-й группы по сравнению со 2-й.

Через 48 ч после операции установлено дальнейшее снижение уровня cTnI во всех группах больных:

- ⩽ 1,65 ± 0,15 нг / мл – в 1-й группе;
- ⩽ 1,40 ± 0,15нг / мл – во 2-й группе;
- ⩽ 0,70 ± 0,07 нг / мл – в 3-й группе.

На данном этапе исследования уровень cTnI также был статистически значимо ниже у пациентов 3-й группы по сравнению с 1-й и 2-й группой. Статистически значимой разницы по данному показателю между пациентами 1-й и 2-й группы не выявлено.

Таким образом, при исследовании уровня тропонина I в послеоперационном периоде у пациентов всех 3 групп выявлено статистически значимое увеличение его содержания. При этом необходимо отметить, что уровень cTnI статистически значимо ниже у больных 2-й и 3-й группы по сравнению с 1-й на этапе окончания операции и через 12 и 24 ч после операции; у пациентов 3-й группы – на всех этапах исследования по сравнению с 1-й группой и через 12, 24 и 48 ч – по сравнению со 2-й группой.

Динамика уровня ИПМ (см. табл. 3) после операции свидетельствует о статистически значимо более низких значениях показателя на всех этапах послеоперационного периода у больных 3-й группы по сравнению с пациентами 1-й и 2-й группы.

Изменения показателей сократительной функции миокарда на этапах ближайшего послеоперационного периода представлены в табл. 4. Приведенные данные свидетельствуют о более раннем и полноценном восстановлении сократительной функции миокарда у пациентов 2-й и 3-й группы. Фракция выброса ЛЖ как интегральный показатель сократимости миокарда была статистически значимо выше у пациентов 1-й группы на всех этапах послеоперационного периода.

Клинические исходы представлены в табл. 5. У пациентов 2-й и 3-й группы отмечена статистически значимо более низкая частота развития ОСН ($p = 0,046$) по точному критерию Фишера по сравнению с пациентами 1-й группы. Статистически значимых различий по частоте острой дыхательной и полиорганной недостаточности у пациентов 2-й и 3-й группы по сравнению с 1-й группой не выявлено. При этом у пациентов 2-й и 3-й группы каких-либо осложнений в раннем послеоперационном периоде не отмечено.

Как следует из представленных в табл. 5 данных, у пациентов 3-й группы отмечено статистически значимое снижение продолжительности ИВЛ после операции и продолжительности пребывания в ОРИТ по сравнению со 2-й группой.

Таким образом, при комбинированном применении NO и молекулярного водорода в ходе ИК позволило существенно снизить уровень маркера ПМ – тропонина I – через 12, 24 и 48 ч после операции, обеспечивало статистически значимое снижение ИПМ и более высокую фракцию выброса ЛЖ на этапах послеоперационного периода.

Обсуждение

Клинических исследований, посвященных протективному эффекту NO на миокард, в настоящее время крайне мало. По данным опубликованных работ, посвященных в основном подаче газообразного NO в оксигенатор в ходе ИК, подтверждено дополнительное кардиопротективное действие NO, которое было связано с более низкими уровнями освобождения маркеров

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Таблица 4
Показатели сократительной функции миокарда на этапах ближайшего послеоперационного периода
Table 4
Indicators of myocardial contractile function during the immediate postoperative period

Показатель	Группа больных	Этап исследования			
		поступление в ОРИТ	через 12 ч	через 24 ч	через 48 ч
КДО, мл	1-я	131,9 ± 12,1	172,4 ± 11,9*	180,6 ± 11,1*	160,9 ± 12,7*
	2-я	130,6 ± 12,3	160,0 ± 11,3*	158,9 ± 12,3*	142,6 ± 11,5
	3-я	128,9 ± 10,0	138,0 ± 11,5**	147,5 ± 11,5**	139,9 ± 11,0
КСО, мл	1-я	69,9 ± 6,1	94,7 ± 5,8*	84,4 ± 6,3	76,9 ± 6,6
	2-я	62,9 ± 6,2	81,7 ± 6,1*	75,1 ± 5,9*	67,9 ± 6,2
	3-я	63,1 ± 6,8	68,1 ± 6,3**	70,8 ± 5,4**	65,1 ± 5,8
ФВ ЛЖ, %	1-я	49,1 ± 1,3	46,0 ± 1,0*	45,2 ± 1,1*	50,0 ± 1,0
	2-я	52,1 ± 1,1	50,1 ± 0,9**	50,7 ± 1,0**	52,1 ± 1,1
	3-я	51,2 ± 1,0	53,3 ± 0,9**	54,3 ± 1,1**	53,8 ± 1,0**

Примечание: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; КДО – конечный диастолический, КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; статистически значимые изменения ($p \leq 0,05$): * – по сравнению с исходным этапом; ** – по сравнению с 1-й группой на аналогичном этапе.

Note: statistically significant changes ($p \leq 0.05$): *, compared to baseline; **, compared to Group 1 at the same stage.

Таблица 5
Клинические исходы у больных
Table 5
Clinical outcomes in patients

Характеристики	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Продолжительность ИВЛ после операции, ч	8,0 ± 0,5	6,9 ± 0,7	4,7 ± 0,5**
ОСН, *n* (%)	4 (13,3)	0*	0*
ОДН, *n* (%)	3 (10,0)	0	0
Полиорганная недостаточность, *n* (%)	2 (6,7)	0	0
Продолжительность пребывания в ОРИТ, ч	40,0 ± 2,3	33,2 ± 1,1	27,1 ± 1,5**
Летальность, %	0	0	0
Сроки пребывания в стационаре, койко-дни	11,0 ± 2,7	10,1 ± 2,1	9,5 ± 2,0

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОСН – острая сердечная недостаточность; ОДН – острая дыхательная недостаточность; статистически значимое различие: * – по сравнению с 1-й группой, ** – между пациентами 2-й и 3-й группы.

Note: statistically significant difference: *, compared to Group 1, **, between patients of Groups 3 and 2.

ПМ (cTnI и CK-MB) [9–12]. Считается, что защитный эффект iNO на сердце связан с увеличением количества метаболитов NO в крови до уровня, достаточного для снижения ИРПМ. В связи с накоплением максимально возможного уровня метаболитов NO рекомендуется применять ингаляции NO в высоких концентрациях (80 ppm), что позволяет повысить уровни RSNO и NO-гема, нитрата в плазме и сердце в течение 30–180 мин соответственно [15]. Каждый из этих метаболитов может быть преобразован обратно в NO и, таким образом, служить резервуаром NO. Метаболиты NO могут действовать как до, так и после фармакологического кондиционирующего агента, что объясняет кардиозащиту, обеспечиваемую iNO.

По данным клинических исследований, посвященных применению iNO при кардиохирургических вмешательствах [16], показано, что iNO также оказывает клинически выраженный эффект фармакологического прекондиционирования миокарда, а его эффективность зависит от продолжительности назначения ингаляций.

По результатам проведенных исследований изолированной подачи NO в газонесущую линию ИК (2-я группа больных) также установлен кардиопротективный эффект NO, что подтверждается статистически более низкими уровнями cTnI и более сохранными показателями сократительной функции миокарда на этапах послеоперационного периода.

По данным клинического исследования, посвященного изолированному применению молекулярного водорода в ходе операции в условиях ИК [17], выявлено снижение концентрации продуктов перекисного окисления липидов в постоперационном периоде, что связывается с проявлением прямого антиоксидантного действия молекулярного водорода и возможным опосредованным влиянием его через модуляцию концентрации активных форм кислорода, являющихся естественными сигнальными мессенджерами и имеющих важное значение для регуляции деятельности клеток.

Наблюдались также увеличение электрофоретической подвижности, усиление метаболизма эритро-

цитов, снижение агрегации эритроцитов по сравнению с соответствующими показателями у пациентов контрольной группы [18]. Кроме этого, снижение проявлений оксидативного стресса под влиянием молекулярного водорода сопровождалось более благоприятным течением раннего послеоперационного периода. Приведенные выше данные свидетельствуют о наличии защитных свойств молекулярного водорода.

Таким образом, по результатам анализа клинических исследований, посвященных изолированному применению NO и молекулярного водорода при выполнении операций на сердце в условиях ИК, сделан вывод о кардиопротективном эффекте указанных агентов. Необходимо отметить, что механизм их воздействия различен: они оказывают эффект на различные звенья повреждения, возникающего при ИК, что позволило выдвинуть гипотезу об их комбинированном применении с расчетом на потенцирующий эффект. Клинических исследований, посвященных комбинированному применению NO и молекулярного водорода при операциях с ИК, в доступной литературе не обнаружено.

Гипотеза подтверждена по данным проведенного пилотного клинического исследования. При сравнительной оценке изолированного и комбинированного, в сочетании с молекулярным водородом, применения NO, показан более выраженный защитный эффект на миокард исследуемой комбинации. В частности, выявлены статистически более низкие уровни cTnI и ИПМ в послеоперационном периоде при комбинированном применении NO и молекулярного водорода. Безусловно, для подтверждения эффективности данной технологии необходимо проведение расширенных многоцентровых рандомизированных исследований.

Заключение

При изолированной подаче NO в контур ИК отмечен дополнительный кардиопротективный эффект, что подтверждается статистически более низкими уровнями тропонина I и более сохранными показателями сократительной функции миокарда на этапах послеоперационного периода по сравнению со стандартной технологией.

При комбинированном применении NO и молекулярного водорода, подаваемых в контур ИК, показан более выраженный защитный эффект на миокард: выявлены статистически более низкие уровни тропонина I и ИПМ в послеоперационном периоде при сравнении с изолированным применением NO.

Литература

1. Шляхто Е.В., Петрищев Н.Н., Галагудза М.М. и др. Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты. СПб: НП-Принт; 2013.
2. Лалетин Д.А., Баутин А.Е., Рубинчик В.Е. и др. Параллели между гемодинамическим профилем и активностью биомаркеров при различных формах острой сердечной недостаточности в раннем периоде после коронарного шунтирования. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2015; 12 (2): 27–33. Доступно на: *https://www.vair-journal.com/jour/article/view/16*
3. Yau J.M., Alexander J.H., Hafley G. et al. Impact of perioperative myocardial infarction on angiographic and clinical outcomes following coronary artery bypass grafting (from PRoject of Ex-vivo Vein graft ENgineering via Transfection [PREVENT] IV). *Am. J. Cardiol*. 2008; 102 (5): 546–551. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.04.069.
4. Borhetti V., Piccin C., Luciani G.B. et al. Postperfusionssyndrom. In: Tschaut R.J., ed. Extrakorporale zirkulation in theorie und praxis. Lengerich, Berlin, Dusseldorf, Leipzig, Riga, Scottdale (USA), Wien, Zagreb: Pabst; 1999: 467–488.
5. Локшин Л.С., Лурье Г.О., Дементьева И.И. Искусственное и вспомогательное кровообращение в сердечно-сосудистой хирургии: практическое пособие. М.; 1998.
6. Меньшугин И.Н. Искусственное кровообращение у детей в условиях ганглионарной блокады и пульсирующего потока: руководство для врачей. СПб: Специальная литература; 1998.
7. Hanssen S.J., Derikx J.P., Vermeulen Windsant I.C. et al. Visceral injury and systemic inflammation in patients undergoing extracorporeal circulation during aortic surgery. *Ann. Surg*. 2008; 248 (1): 117–125. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181784cc5.
8. Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Мандель И.А. и др. Способ проведения искусственного кровообращения при обеспечении кардиохирургических вмешательств: Патент RU 2611938. Опубл. 01.03.17. Доступно на: *https://patents.s3.yandex.net/RU2611938C1_20170301.pdf*
9. Gianetti J., Del Sarto P., Bevilacqua S. et al. Supplemental nitric oxide and its effect on myocardial injury and function in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2004; 127 (1): 44–50. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2002.08.001.
10. Checchia P.A., Bronicki R.A., Muenzer J.T. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces postoperative morbidity in children – a randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2013; 146 (3): 530–536. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.100.
11. James Ch., Millar J.C., Horton S. et al. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2016; 42 (11): 1744–1752. DOI: 10.1007/s00134-016-4420-6.
12. Kamenshchikov N.O., Mandel I.A., Podoksenov Yu.K. et al. Nitric oxide provides myocardial protection when added to the cardiopulmonary bypass circuit during cardiac surgery: randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2019; 157 (6): 2328–2336.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.117.
13. Данилова Д.А., Бричкин Ю.Д., Медведев А.П. и др. Использование молекулярного водорода при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения. *Современные технологии в медицине*. 2021; 13 (1): 71–77. DOI: 10.17691/stm2021.13.1.09.
14. Дорофейков В.В., Шешурина Т.А., Вавилова Т.В. Способ оценки повреждения миокарда и риска развития осложнений после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения: Патент RU 2760242. Опубл. 01.03.21. Доступно на: *https://yandex.ru/patents/doc/RU2760242C1_20211123*
15. Nagasaka Y., Fernandez B.O., Steinbicker A.U. et al. Nitric oxide pharmacological preconditioning with inhaled nitric oxide (NO): Organ-specific differences in the lifetime of blood and tissue NO metabolites. *Nitric Oxide*. 2018; 80: 52–60. DOI: 10.1016/j.niox.2018.08.006.
16. Пичугин В.В., Сейфетдинов И.Р., Рязанов М.В. и др. Клиническая оценка эффективности фармакологического прекондиционирования миокарда оксидом азота при операциях с искусственным кровообращением. *Клиническая физиология кровообращения*. 2020; 17 (3): 203–211. DOI: 10.24022/1814-6910-2020-17-3-203-211.
17. Данилова Д.А., Бричкин Ю.Д., Медведев А.П. и др. Использование молекулярного водорода при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения. *Современные технологии в медицине*. 2021; 13 (1): 71–77. DOI: 10.17691/stm2021.13.1.09.
18. Deryugina A.V., Danilova D.A., Brichkin Y.D. et al. Molecular hydrogen exposure improves functional state of red blood cells in the early postoperative period: a randomized clinical study. *Med. Gas Res*. 2023; 13 (2): 59–66. DOI: 10.4103/2045-9912.356473.

Поступила: 01.11.23
Принята к печати: 11.12.24

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

References

1. Shlyakhto E.V., Petrishchev N.N., Galagudza M.M. [Cardioprotection: fundamental and clinical aspects]. St. Petersburg: NP-Print; 2013 (in Russian).
2. Laletin D.A., Bautin A.E., Rubinchik V.E. et al. [Between the hemodynamic profile and biomarkers activity in different forms of acute heart failure in the early period after aortocoronary bypass]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2015; 12 (2): 27–33. Available at: *https://www.vair-journal.com/jour/article/view/16* (in Russian).
3. Yau J.M., Alexander J.H., Hafley G. et al. Impact of perioperative myocardial infarction on angiographic and clinical outcomes following coronary artery bypass grafting (from PRoject of Ex-vivo Vein graft ENgineering via Transfection [PREVENT] IV). *Am. J. Cardiol*. 2008; 102 (5): 546–551. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.04.069.
4. Borhetti V., Piccin C., Luciani G.B. et al. Postperfusionssyndrom. In: Tschaut R.J., ed. Extrakorporale zirkulation in theorie und praxis. Lengerich, Berlin, Dusseldorf, Leipzig, Riga, Scottdale (USA), Wien, Zagreb: Pabst; 1999: 467–488.
5. Lokshin L.S., Lur'e G.O., Dement'eva I.I. [Artificial and assisted circulation in cardiovascular surgery: Practice guideline]. Moscow; 1998 (in Russian).
6. Men'shugin I.N. [Artificial circulation in children under conditions of ganglion blockade and pulsatile flow: Guide]. St. Petersburg: Spetsial'naya literatura; 1998 (in Russian).
7. Hanssen S.J., Derikx J.P., Vermeulen Windsant I.C. et al. Visceral injury and systemic inflammation in patients undergoing extracorporeal circulation during aortic surgery. *Ann. Surg*. 2008; 248 (1): 117–125. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181784cc5.
8. Kamenshchikov N.O., Podoksenov Yu.K., Mandel' I.A. [Method of performing artificial blood circulation when providing cardiac surgery]: Patent RU 2611938. Print: March 01, 2017. Available at: *https://patents.s3.yandex.net/RU2611938C1_20170301.pdf* (in Russian).
9. Gianetti J., Del Sarto P., Bevilacqua S. et al. Supplemental nitric oxide and its effect on myocardial injury and function in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2004; 127 (1): 44–50. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2002.08.001.
10. Checchia P.A., Bronicki R.A., Muenzer J.T. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces postoperative morbidity in children – a randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2013; 146 (3): 530–536. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.100.
11. James Ch., Millar J.C., Horton S. et al. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2016; 42 (11): 1744–1752. DOI: 10.1007/s00134-016-4420-6.
12. Kamenshchikov N.O., Mandel I.A., Podoksenov Yu.K. et al. Nitric oxide provides myocardial protection when added to the cardiopulmonary bypass circuit during cardiac surgery: randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2019; 157 (6): 2328–2336.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.117.
13. Danilova D.A., Brichkin Yu.D., Medvedev A.P. [The use of molecular hydrogen in cardiac surgery under conditions of artificial circulation]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2021; 13 (1): 71–77. DOI: 10.17691/stm2021.13.1.09 (in Russian).
14. Dorofeykov V.V., Sheshurina T.A., Vavilova T.V. [A method for assessing myocardial damage and the risk of complications after heart surgery under artificial circulation]: Patent RU 2760242. Print: March 01, 2021. Available at: *https://yandex.ru/patents/doc/RU2760242C1_20211123* (in Russian).
15. Nagasaka Y., Fernandez B.O., Steinbicker A.U. et al. Nitric oxide pharmacological preconditioning with inhaled nitric oxide (NO): Organ-specific differences in the lifetime of blood and tissue NO metabolites. *Nitric Oxide*. 2018; 80: 52–60. DOI: 10.1016/j.niox.2018.08.006.
16. Pichugin V.V., Seyfetdinov I.R., Ryazanov M.V. et al. [A clinical evaluation of the effectiveness of pharmacological preconditioning of the myocardium with nitric oxide in operations with cardiopulmonary bypass]. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2020; 17 (3): 203–211. DOI: 10.24022/1814-6910-2020-17-3-203-211 (in Russian).
17. Danilova D.A., Brichkin Yu.D., Medvedev A.P. et al. [Application of molecular hydrogen in heart surgery under cardiopulmonary bypass]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2021; 13 (1): 71–77. DOI: 10.17691/stm2021.13.1.09 (in Russian).
18. Deryugina A.V., Danilova D.A., Brichkin Y.D. et al. Molecular hydrogen exposure improves functional state of red blood cells in the early postoperative period: a randomized clinical study. *Med. Gas Res*. 2023; 13 (2): 59–66. DOI: 10.4103/2045-9912.356473.

Received: November 01, 2023
Accepted for publication: December 11, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Пичугин Владимир Викторович – д. м. н., профессор, научный руководитель отделения анестезиологии и реанимации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева»; тел.: (920) 026-77-22; e-mail: pichugin.vldmr@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-7724-0123*)
Vladimir V. Pichugin, Doctor of Medicine, Professor, Scientific Director, Department of Anesthesiology and Resuscitation, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region "Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev"; tel.: (920) 026-77-22; e-mail: pichugin.vldmr@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-7724-0123*)

Дерюгина Анна Вячеславовна – д. б. н., доцент, заведующая кафедрой физиологии и анатомии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И.Лобачевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (910) 396-59-43; e-mail: derugina69@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-8812-8559*)
Anna V. Deryugina, Doctor of Biology, Associate Professor, Head of the Department of Physiology and Anatomy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (910) 396-59-43; e-mail: derugina69@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-8812-8559*)

Домнин Степан Евгеньевич – к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева»; тел.: (962) 508-35-05; e-mail: stepan.domnin@yandex.ru (ORCID: *https://orchid.org/0000-0002-7146-5927*)
Stepan E. Domnin, Candidate of Medicine, Anesthesiologist-Resuscitator, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region "Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev"; tel.: (962) 508-35-05; e-mail: stepan.domnin@yandex.ru (ORCID: *https://orchid.org/0000-0002-7146-5927*)

Ширшин Александр Сергеевич – к. т. н., ведущий научный сотрудник Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики»; тел.: (910) 879-10-16; e-mail: sailshir@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-3636-6210*)
Alexander S. Shirshin, Candidate of Engineering, Leading Researcher, Federal State Unitary Enterprise "Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics"; tel.: (910) 879-10-16; e-mail: sailshir@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-3636-6210*)

Федоров Сергей Андреевич – к. м. н., врач-сердечно-сосудистый хирург Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева»; тел.: (987) 080-46-23; e-mail: sergfedorov1991@yandex.ru (ORCID: *https://*orcid.org/*0000-0002-5930-3941*)
Sergey A. Fedorov, Candidate of Medicine, Cardiovascular Surgeon, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region "Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev"; tel.: (987) 080-46-23; e-mail: sergfedorov1991@yandex.ru (ORCID: *https://*orcid.org/*0000-0002-5930-3941*)

Буранов Сергей Николаевич – к. т. н., ведущий научный сотрудник Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики»; тел.: (908) 166-01-12; e-mail: staff@vniief.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-4166-5960*)

Sergey N. Buranov, Candidate of Engineering, Leading Researcher, Federal State Unitary Enterprise "Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics"; tel.: (908) 166-01-12; e-mail: staff@vniief.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-4166-5960*)

Журко Сергей Александрович – к. м. н., врач сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева»; тел.: (903) 609-34-15; e-mail: zhurkoser@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-5222-1329*)
Sergey A. Jourko, Candidate of Medicine, Cardiovascular Surgeon, Head of Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region "Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev"; tel.: (903) 609-34-15; e-mail: zhurkoser@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-5222-1329*)

Рязанов Михаил Валерьевич – к. м. н., врач сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева»; тел.: (951) 919-48-07; e-mail: riazanov_mv@mail.ru (ORCID: *https://orchid.org/0000-0002-5195-3608*)
Michail V. Ryazanov, Candidate of Medicine, Cardiovascular Surgeon, Head of Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region "Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev"; tel.: (951) 919-48-07; e-mail: riazanov_mv@mail.ru (ORCID: *https://orchid.org/0000-0002-5195-3608*)

Бричкин Юрий Дмитриевич – д. м. н., профессор-консультант Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева»; тел.: (903) 609-04-01; e-mail: y.d.brichkin@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-7945-9652*)
Yuriy D. Brichkin, Doctor of Medicine, Professor-consultant, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region "Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev"; tel.: (903) 609-04-01; e-mail: y.d.brichkin@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-7945-9652*)

Данилова Дарья Андреевна – старший преподаватель кафедры физиологии и анатомии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И.Лобачевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (910) 396-59-43; e-mail: danilova@ibbm.unn.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-7511-5123*)
Darya A. Danilova, Senior Lecturer, Department of Physiology and Anatomy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (910) 396-59-43; e-mail: danilova@ibbm.unn.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-7511-5123*)

Участие авторов

Пичугин В.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста
Дерюгина А.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста
Домнин С.Е. – сбор и обработка материала, статистическая обработка материала
Ширшин А.С. – сбор и обработка материала, статистическая обработка материала
Федоров С.А. – сбор и обработка материала
Буранов С.Н. – статистическая обработка материала
Журко С.А. – сбор и обработка материала
Рязанов М.В. – сбор и обработка материала
Бричкин Ю.Д. – написание текста
Данилова Д.А. – концепция и дизайн исследования
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

Pichugin V.V. – concept and design of the study, collection and processing of the material, writing the text
Deryugina A.V. – concept and design of the study, collection and processing of the material, writing the text
Domnin S.E. – collection and processing of the material, statistical processing of the material
Shirshin A.S. – collection and processing of the material, statistical processing of the material
Fedorov S.A. – collection and processing of the material
Buranov S.N. – statistical processing of the material
Jourko S.A. – collection and processing of the material
Ryazanov M.V. – collection and processing of the material
Brichkin Yu.D. – writing the text
Danilova D.A. – concept and design of the study
All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-1-42-49

Check for updates

Медицинские газы (оксид азота и молекулярный водород): комбинированная терапия, оценка безопасности

Д.Д.Позднякова[1] ✉, *И.А.Баранова*[1], *В.Д.Селемир*[2], *А.Г.Чучалин*[1]

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

[2] Федеральное государственное унитарное предприятие «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики»: 607188, Россия, Нижегородская обл., Саров, пр. Мира, 37

Резюме

В настоящее время применение ингаляций оксида азота (iNO) и молекулярного водорода (iH_2) является областью активных научных исследований. Сегодня разрабатываются лечебные алгоритмы их использования при различных патологиях, однако сочетание этих медицинских газов изучено недостаточно. **Целью** исследования явилась оценка безопасности комбинированного применения iNO и iH_2 у здоровых добровольцев. **Материалы и методы.** В открытое несравнительное проспективное исследование включены здоровые добровольцы (n = 10: 4 мужчин, 6 женщин; средний возраст – 24,0 ± 1,3 года). Все добровольцы получали однократную комбинированную ингаляцию NO и H_2 в течение 90 мин. Концентрация NO в газовой смеси составила 60 ppm, а H_2 – ⩽ 4 %. В динамике оценивались витальные показатели, данные газового состава артериальной крови, параметры гемодинамики по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) (*Vivid E9 General Electric*, США). Также проводилось исследование показателей микроциркуляции в бульбарной конъюнктиве (капилляроскоп «ОКО»), основных функциональных легочных объемов и диффузионной способности легких (GANSHORN *PowerCube Body*). Регистрировались клинические нежелательные побочные явления. После ингаляции определялось содержание метгемоглобина сыворотки крови. **Результаты.** При сравнении результатов до и после ингаляции медицинских газов отсутствовала отрицательная динамика витальных показателей, газов артериальной крови (парциальное давление кислорода, углекислого газа, сатурация кислородом артериальной крови), функциональных легочных объемов (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ), диффузионного теста, основных гемодинамических параметров по данным ЭхоКГ (фракция выброса, систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца, среднее давление в легочной артерии, размеры левого и правого желудочков сердца) (p > 0,05). После ингаляции отмечено достоверное увеличение показателей микроциркуляции (объемной скорости в артериолах и венулах, диаметра артериол; p < 0,05). При ингаляции медицинских газов не отмечено повышения метгемоглобина сыворотки крови (0,59 ± 0,11 %). Во время проведения исследования нежелательных клинических эффектов не зафиксировано. **Заключение.** Комбинированное применение ингаляций iNO / iH_2 клинически безопасно, не оказывает негативного влияния на параметры гемодинамики, функциональных легочных объемов, изменение газового состава артериальной крови. Уже после однократной ингаляции отмечено улучшение микроциркуляции. Новый метод может быть рекомендован для дальнейшего изучения лечебного эффекта при различных патологических состояниях.

Ключевые слова: оксид азота, молекулярный водород, окислительный стресс, микроциркуляция.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Научно-исследовательская работа проведена в рамках договора между Федеральным государственным унитарным предприятием «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики» и Федеральным государственным автономным образовательным учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Научно-исследовательская работа № 006-23). Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 223 от 21.11.22). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, соответствующее Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2005), а также национальным законам и стандартам Российской Федерации, Правилам надлежащей клинической практики (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*), принятыми в Российской Федерации.

© Позднякова Д.Д. и соавт., 2024

Для цитирования: Позднякова Д.Д., Баранова И.А., Селемир В.Д., Чучалин А.Г. Медицинские газы (оксид азота и молекулярный водород): комбинированная терапия, оценка безопасности. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 42–49. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-42-49

Combination therapy with medical gases (nitric oxide and molecular hydrogen): safety assessment

Darya D. Pozdnyakova[1] ✉, *Irina A. Baranova*[1], *Victor D. Selemir*[2], *Alexander G. Chuchalin*[1]

[1] 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

[2] Federal State Unitary Enterprise "Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics": pr. Mira 37, Nizhegorodskaya obl., Sarov, 607188, Russia

Abstract

Inhaled nitric oxide (NO) and molecular hydrogen (iH_2) are actively studied nowadays. The therapeutic algorithms for their use in the various conditions are being developed, but the combined use of these medical gases (MG) has not been studied well enough. **The aim** of the study was to assess the safety of iNO and iH_2 combination in healthy volunteers. **Methods.** 10 healthy volunteers (4 males and 6 females), mean age 24.0 ± 1.3 years, were included in the open non-comparative prospective study. All volunteers received a single combined inhalation of NO and H_2 for 90 minutes. The NO concentration was 60 ppm and the H_2 concentration did not exceed 4% in the gas mixture. Changes in the vital signs, arterial blood gases, and hemodynamic parameters were evaluated. The hemodynamic parameters were investigated before and after inhalation using echocardiography (Vivid E9 General Electric, USA). We also assessed the microcirculation of the bulbar conjunctiva ("OKO" capillaroscope), the main functional lung parameters, and the diffusion lung capacity (GANSHORN PowerCube Body apparatus). The clinical side effects were recorded. After inhalation, the serum concentration of methemoglobin was evaluated. **Results.** When comparing the results before and after MG inhalation, there was no negative impact on the vital signs, arterial blood gases (PaO_2, $PaCO_2$, SaO_2), the functional lung volumes (FEV_1, FVC, FEV_1 / FVC), the diffusion test parameters, main EchoCG hemodynamic data (ejection fraction, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), mean pulmonary artery pressure, left and right ventricular sizes) ($p > 0,05$). After inhalation, the microcirculatory parameters (the volume velocity in arterioles and venules and the arteriolar diameter) increased significantly ($p < 0.05$). We did not observe the increase in serum methemoglobin concentration (0.59 ± 0.11%). No clinical side effects were reported during the study. **Conclusions.** Combined use of inhaled NO / H_2 is clinically safe, does not have any negative impact on hemodynamic parameters, functional lung volumes, and arterial blood gases. The improvement of the microcirculation was noted after a single inhalation. This new method can be recommended for further studies of the therapeutic effect in various conditions.

Key words: nitric oxide, hydrogen, oxidative stress, microcirculation.

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

Funding. There was no sponsorship for the study.

Ethical review. The research was carried out under an agreement between the Federal State Unitary Enterprise "Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics" and the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Research project No.006-23). The study was approved by the Local Ethics Committee of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, decision (protocol No.223 dated 11.21.22). All participants signed a voluntary informed consent to participate in the study, in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2005), the national laws and standards of the Russian Federation, and the Good Clinical Practice (International Council on Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) adopted in the Russian Federation.

© Pozdnyakova D.D. et al., 2024

For citation: Pozdnyakova D.D., Baranova I.A., Selemir V.D., Chuchalin A.G. Combination therapy with medical gases (nitric oxide and molecular hydrogen): safety assessment. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 42–49 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-42-49

Медицинские газы с лечебной целью широко применяются в различных областях медицины. Наибольший опыт накоплен по применению кислорода, оксида азота (NO), термического гелиокса, а также водорода. Данное исследование посвящено двум газам – NO и молекулярному водороду (H_2), а также их сочетанному применению.

NO в настоящее время охарактеризован достаточно полно. Известно, что в организме человека NO играет важную роль в различных физиологических процессах, включая поддержание тонуса гладкой мускулатуры кровеносных сосудов, влияние на микроциркуляцию и реологические свойства крови, регуляцию деятельности центральной и вегетативной нервной системы и др. [1]. Ингаляции NO (iNO) используются как диагностический тест, а также активно применяются для лечения первичной легочной гипертензии, острого респираторного дистресс-синдрома у новорожденных [2, 3], бактериальной легочной инфекции [4], хронической обструктивной болезни легких, бронхолегочной дисплазии, интерстициальных легочных заболеваний, ишемии и повреждения миокарда, гемолиза, при операциях на сердце [5], трансплантации органов и т. п. [6].

В Российской Федерации ингаляции NO выполняются с помощью не имеющего в мире аналога портативного аппарата АИТ-NO-01 ТУ 32.50.21-001-07623615-2017 (торговое название «Тианокс»; регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2020/10977 от 22.06.20). Установка позволяет генерировать NO из неравновесной плазмы электрическим разрядом. Данный аппарат имеет преимущество за счет удобства использования у постели больного, низких затрат и минимального содержания примеси диоксида азота в газовой смеси, в отличие от применения NO в баллонах, в которых происходит кинетическая трансформация NO в NO_2.

Молекулярный водород (H_2) длительное время считался физиологически инертным газом. Однако в 2007 г. группой японских исследователей впервые были приведены данные, отражающие антиоксидантные свойства H_2, что позволило применять его при различных патологиях [7].

При сочетанном ингаляционном применении двух газов – iNO и iH_2 – следует ожидать повышения эффективности лечения пациентов с различными заболеваниями и достигнуть более безопасного использования газов. Известно, что применение мегадоз iNO может сопровождаться азотистым стрессом, т. е. повышением уровня диоксида азота и пероксинитрита. Молекулярный водород как антиоксидант способен связывать свободные радикалы, что помогает нивелировать патологический эффект от развития окислительного стресса [8].

Впервые в мире по инициативе академика Российской академии наук А.Г.Чучалина на базе Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики» (ФГУП «РФЯЦ – ВНИИЭФ») создан уникальный экспериментальный образец модификации аппарата «Тианокс» с применением водорода, позволяющий генерировать iNO и iH_2 и осуществлять ингаляцию двух газов в виде единой газовой смеси.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Целью настоящего исследования явилась оценка безопасности комбинированного применения iNO и iH_2 у здоровых добровольцев. Задачи исследования:

- оценка безопасности однократной комбинированной ингаляции NO / H_2 у здоровых добровольцев по результатам клинического обследования;
- определение изменений лабораторных показателей (газового состава артериальной крови и метгемоглобина сыворотки крови);
- исследование динамики функциональных легочных показателей и диффузионной способности легких (DL_{CO}) до и после комбинированной ингаляции NO / H_2;
- изучение влияния iNO / iH_2 на параметры гемодинамики по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и микроциркуляции бульбарной конъюнктивы глаза.

Материалы и методы

Проведено открытое несравнительное проспективное исследование с участием здоровых добровольцев (n = 10: 4 мужчины, 6 женщин; средний возраст – 24,0 ± 1,3 года).

Научно-исследовательская работа проведена в рамках договора между ФГУП «РФЯЦ – ВНИИЭФ» и Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России) (НИР № 006-23). Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России (протокол № 223 от 21.11.22). Схема протокола исследования представлена на рисунке.

До проведения любых процедур исследования всеми добровольцами подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании, соответствующее Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2005), а также национальным законам и стандартам Российской Федерации, Правилам надлежащей клинической практики (*International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use* – ICH GCP), принятым в Российской Федерации.

Добровольцам предлагалось однократно ингалировать комбинацию iNO и iH_2. Концентрация NO составила 60 ppm, концентрация H_2 не превышала 4 % в газовой смеси. Длительность ингаляции – 90 мин.

Участники исследования

Критерии включения, которым должны были соответствовать добровольцы:

- здоровые лица или лица, в анамнезе которых могут присутствовать заболевания стабильного течения, не отвечающие ни одному из критериев невключения в исследование;
- возраст на момент подписания добровольного информированного согласия не моложе 18 и не старше 60 лет;
- наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- тяжелые и / или неконтролируемые заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной систем, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, кроветворной, иммунной систем;
- дефицит метгемоглобинредуктазы (врожденный или приобретенный);
- диспансерное наблюдение по поводу туберкулеза, лейкоза, онкологических, аутоиммунных заболеваний;
- любое подтвержденное или предполагаемое иммуносупрессивное или иммунодефицитное состояние в анамнезе;
- злоупотребление алкоголем;
- табакокурение и наркомания в настоящее время;

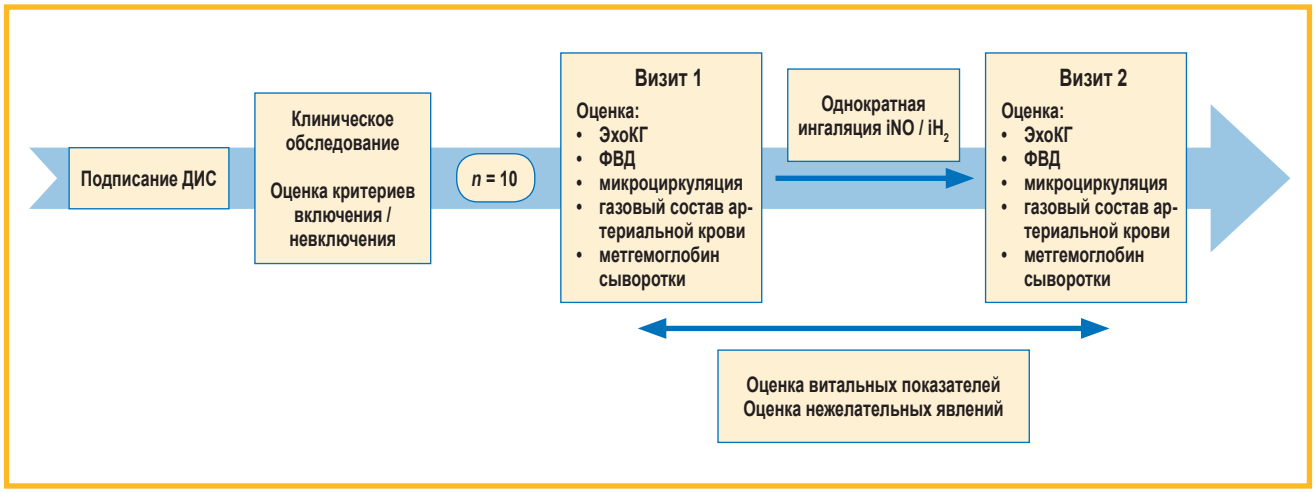


Рисунок. Схема протокола исследования
Примечание: ДИС – добровольное информированное согласие; ЭхоКГ – эхокардиография; ФВД – функция внешнего дыхания; iNO – ингаляционный оксида азота; iH_2 – ингаляционный молекулярный водород.

Figure. Study flow chart

- индекс массы тела ниже или выше нормальных значений (18,5–25 кг / м^2), анорексия;
- аксиллярная температура на момент ингаляции > 37,0 °С;
- острые инфекционные заболевания (выздоровление ранее 4 нед. до ингаляции) по данным анамнеза;
- донорская сдача крови или плазмы (в объеме ⩾ 450 мл) менее чем за 2 мес. до включения в исследование;
- предшествующая терапия акарбозой и / или статинами;
- участие в каком-либо другом исследовании в течение последних 3 мес.;
- беременность или кормление грудью.

Критерии исключения:

- отзыв добровольцем добровольного информированного согласия;
- включение добровольцев с нарушением критериев включения / невключения;
- любое состояние добровольца, при котором по обоснованному мнению врача-исследователя требуется вывод добровольца из исследования;
- грубые нарушения протокола исследования, способные повлиять на результаты.

Большинство исследований проводились до и после однократной ингаляции.

Клиническое обследование. Выполнялись сбор и регистрация медицинского анамнеза и антропометрических данных, полный физикальный осмотр и оценка витальных показателей (артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), температура тела, оценка данных пульсоксиметрии (периферическая сатурация кислородом (SpO_2)). У женщин детородного возраста выполнялся тест на беременность.

По данным лабораторных исследований проводилась оценка газового состава артериальной крови (парциальное давление кислорода (PaO_2), углекислого газа ($PaCO_2$), сатурация кислородом артериальной крови (SaO_2)) на газоанализаторе *Instrumentation Laboratory* GEM 3500 и исследование концентрации метгемоглобина (MetHb) венозной крови спектрофотометрическим методом. Исследование концентрации MetHb проводилось сразу же по окончании процедуры ингаляции.

Оценка функциональных легочных объемов (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ) и DL_{CO} проводилась на аппарате GANSHORN *PowerCube Body*.

Исследование параметров гемодинамики осуществлено по данным ЭхоКГ на аппарате *Vivid E9 General Electric*. Оценивались фракция выброса левого желудочка, размеры камер сердца, среднее давление в легочной артерии (СДЛА), систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* – TAPSE).

Показатели микроциркуляции бульбарной конъюнктивы глаза изучались с помощью компьютерного капилляроскопа «ОКО» (патент № 132699, автор прибора – Т.С.Хейло). С его помощью выявлялась динамика микроциркуляторных нарушений по следующим параметрам: диаметр сосудов мелкого калибра (артериол и венул), скорость кровотока, а также наличие сладжей и стаза.

Оценка безопасности основывалась на клинических данных. Регистрировались частота и тяжесть нежелательных явлений (НЯ), а также их связь с проведенной ингаляцией («высоковероятная / определенная», «вероятная», «возможная», «маловероятная», «не связанная», «неизвестная»). По окончании процедуры ингаляции определена концентрация метгемоглобина сыворотки крови.

Статистические аспекты исследования. В зависимости от характера распределения данных в качестве описательных характеристик использованы средние и стандартные отклонения ($M \pm SD$), либо медиана и 25-й, 75-й квартили (*Me* (Q1; Q3)). Сравнение по количественным показателям проводилось с помощью t-теста Стьюдента или критерия Манна–Уитни. Применен пакет IBM SPSS *Statistics* версии 23.

Результаты

В исследование были включены здоровые добровольцы, соответствующие критериям включения и невключения. Общая характеристика группы представлена в табл. 1.

Динамика витальных показателей в группе здоровых добровольцев. На фоне проведения однократной ингаляции iNO / iH_2 достоверного изменения показателей ЧСС, ЧДД, систолического и диастолического АД, пульсоксиметрии не отмечено. Все исследуемые параметры сохранились в пределах нормальных значений (табл. 2).

Динамика лабораторных показателей. Исходно у всех добровольцев показатели газового состава артериальной крови (PaO_2, $PaCO_2$, SaO_2) находились в пределах нормальных значений и не изменились после ингаляции (табл. 3). Повышение уровня MetHb сыворотки крови сразу же после окончания ингаляции не зафиксировано. В среднем его концентрация составила 0,59 ± 0,11 % при референсных значениях 0–1,5 %.

Таблица 1
Общая характеристика группы
Table 1
General characteristics of the group

Общая характеристика	Показатель
Пол, %:	
• мужской	40
• женский	60
Возраст, годы	24,0 ± 1,3
Индекс массы тела, кг / м^2	23,4 (19,7; 25,0)

Примечание: указаны средние и стандартные отклонения ($M \pm SD$) или медиана и 25-й и 75-й квартили (*Me* (Q1; Q3)).

Note: The mean value and standard deviation ($M \pm SD$) or median and 25th and 75th quartiles (*Me* (Q1; Q3) are shown.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Таблица 2
Динамика витальных показателей в группе здоровых добровольцев
Table 2
Changes of the vital signs in the group of healthy volunteers

Показатель	До ингаляции	После ингаляции	*p*
ЧСС в минуту	68,5 (64,8; 70,5)	65,0 (63,5; 70,5)	0,065
ЧДД в минуту	14,0 (12,0; 14,0)	14,0 (12,0; 14,0)	0,655
САД, мм рт. ст.	115,0 (110,0; 120,0)	112,5 (110,0; 120,0)	0,102
ДАД, мм рт. ст.	71,0 ± 7,4	71,0 ± 7,4	1,000
SpO_2, %	97,7 ± 0,7	98,0 ± 0,7	0,257

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление; SpO_2 – периферическая сатурация кислородом; указаны средние и стандартные отклонения (*M* ± *SD*) или медиана и 25-й и 75-й квартили (*Me* (Q1; Q3).

Note: The mean value and standard deviation (*M* ± *SD*) or median and 25th and 75th quartiles (*Me* (Q1; Q3) are shown.

Таблица 3
Динамика лабораторных данных
Table 3
Changes of the laboratory data

Показатель	До ингаляции	После ингаляции	*p*
PaO_2, мм рт. ст.	102,2 ± 9,2	103,0 ± 8,8	0,614
$PaCO_2$, мм рт. ст.	40,0 (37,3; 42,0)	38,0 (32,0; 42,0)	0,119
SaO_2, %	98,0 (97,0; 99,0)	98,0 (98,0; 99,3)	0,206

Примечание: PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови; $PaCO_2$ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; SaO_2 – сатурация кислородом артериальной крови; указаны средние и стандартные отклонения (*M* ± *SD*) или медиана и 25-й и 75-й квартили (*Me* (Q1; Q3).

Note: The mean value and standard deviation (*M* ± *SD*) or median and 25th and 75th quartiles (*Me* (Q1; Q3) are shown.

Динамика параметров по данным инструментальных методов исследования представлена в табл. 4. После ингаляции значимых изменений основных функциональных легочных объемов ($ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ) и DL_{CO}, а также параметров гемодинамики не установлено.

Динамика параметров микроциркуляции. На фоне проведения комбинированной однократной ингаляции iNO / iH_2 зафиксировано достоверное повышение объемной скорости кровотока в артериолах и венулах, а также увеличение диаметра артериол (табл. 5).

Оценка клинических нежелательных явлений. При проведении однократной комбинированной ингаляции NO и водородом в группе здоровых добровольцев появления клинически значимых НЯ не выявлено.

Таблица 4
Динамика параметров по данным инструментальных методов исследования
Table 4
Changes of the parameters according to instrumental tests

Показатель	До ингаляции	После ингаляции	*p*
Функциональные легочные объемы			
ФЖЕЛ, %	90,5 (84,25; 103,25)	91,5 (84,75;124,20)	0,720
$ОФВ_1$, %	94,0 (85,25; 101,5)	94,5 (84,0; 101,25)	0,776
$ОФВ_1$ / ФЖЕЛ, %	100,4 ± 7,92	100,0 ± 8,54	0,462
DL_{CO}, %	109,5 ± 14,69	104,7 ± 10,52	0,151
Параметры гемодинамики по данным ЭхоКГ			
Фракция выброса, %	60,5 (58,8; 66,5)	63,0 (59,5; 65,0)	0,952
TAPSE, мм	24,0 (21,8; 25,3)	24,5 (23,8; 25,3)	0,083
СДЛА, мм рт. ст.	24,5 (20,0; 26,0)	24,0 (22,0; 27,0)	0,638
Левый желудочек, мм	44,0 ± 3,4	44,2 ± 3,3	0,758
Правый желудочек, мм	31,0 (28,8; 34,0)	30,5 (28,0; 34,8)	0,527

Примечание: $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ЭхоКГ – эхокардиография; TAPSE (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*) – систолическая экскурсия в плоскости трикуспидального кольца; СДЛА – среднее давление в легочной артерии; указаны средние и стандартные отклонения (*M* ± *SD*) или медиана и 25-й и 75-й квартили (*Me* (Q1; Q3).

Note: The mean value and standard deviation (*M* ± *SD*) or median and 25th and 75th quartiles (*Me* (Q1; Q3) are shown.

Таблица 5
Динамика параметров микроциркуляции
Table 5
Changes of the microcirculation parameters

Показатель	До ингаляции	После ингаляции	*p*
Диаметр АО, мкм	7,0 (6,0; 9,3)	8,5 (7,0; 14,0)	0,042
Диаметр ВО, мкм	17,0 (13,8; 21,3)	19,5 (14,8; 21,5)	0,722
Объемная скорость АО, мкм^3 / с	14 422,0 (11 510,0; 34 648,3)	64 295,0 (24 832,5; 167 561,3)	0,005
Объемная скорость ВО, мкм^3 / с	103 742,0 (52 405,3; 238 695,8)	164 416,5 (110 393,3; 269 883,8)	0,005

Примечание: АО – артериальный отдел; ВО – венозный отдел; указаны средние и стандартные отклонения (*M* ± *SD*) или медиана и 25-й и 75-й квартили (*Me* (Q1; Q3).
Note: The mean value and standard deviation (M ± SD) or median and 25th and 75th quartiles (*Me* (Q1; Q3) are shown.

Обсуждение

На сегодняшний день накоплен более чем 25-летний опыт применения iNO у пациентов с бронхолегочной, сердечно-сосудистой и другими видами патологий. Молекулярный водород в Российской Федерации применяется в течение последних 3 лет.

Ингаляционный H_2 оказывает противовоспалительное действие, регулирует внутриклеточные сигнальные пути, обеспечивая координацию биохимических процессов, протекающих в клетках организма, замедляет процессы старения [8]. Считается, что iH_2 обладает широким спектром биомедицинских эффектов: может избирательно поглощать высокотоксичные реактивные формы кислорода (ROS), такие как OH, однако скорость реакции зависит от его микроокружения. Так, выявлено, что окисленный Fe-порфирин как в свободном, так и ограниченном белками состоянии, может самостоятельно катализировать процесс гидрирования / восстановления, реагируя с iH_2 для каталитического удаления OH [9].

По данным литературных исследований показано, что iNO положительно влияет на легочную гемодинамику и газообмен. Он способен вызывать селективную вазодилатацию легочных сосудов, снижать давление в легочной артерии, обладает бронхорасширяющим действием, восстанавливает вентиляционно-перфузионный градиент, способен противодействовать развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции в сосудах не только легких, но и других органов, воздействует на агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов, обладает противомикробным действием и пр. [10].

Проведен поиск литературных источников по теме совместного применения iNO и iH_2. В настоящее время опубликовано несколько экспериментальных работ. По результатам исследования *T.Shinbo et al.* на лабораторных мышах, у которых искусственным путем вызывалась ишемия миокарда с последующей реперфузией, показано, что при совместном применении iNO и iH_2 уменьшалась зона ишемии миокада за счет снижения уровня активных форм кислорода и инфильтрации нейтрофилов, а также предотвращалось снижение сердечного выброса в сравнении с использованием исключительно iNO. Также в эксперименте было доказано, что совместное использование NO и H_2 помогает нивелировать отрицательное воздействие пероксинитрита, возникающего как продукт превращения NO [11].

По результатам еще одной экспериментальной работы на лабораторных животных при совместном применении iNO и iH_2 показан более выраженный эффект при остром повреждении легких, в отличие от монотерапии iNO, которая вызывала значительное повышение уровня пероксинитрита в легочной ткани. Доказано, что комбинация iNO / iH_2 приводит к более эффективному снижению активности легочной миелопероксидазы, общего числа клеток и полиморфноядерных нейтрофилов, а также провоспалительных цитокинов и ингибирует апоптоз клеток легких [12].

Заключение

Таким образом, при комбинированном применении iNO / iH_2 в преклинических исследованиях отмечены не только бóльшая эффективность в сравнении с монотерапией iNO, но и снижение отрицательного воздействия NO в виде уменьшения концентрации пероксинитрита. Клинические исследования на людях не проводились.

Учитывая тот факт, что на сегодняшний день в литературе описаны многочисленные исследования по безопасному применению каждого из этих газов в отдельности, сделан вывод о необходимости проведения исследований, прежде всего, на здоровых добровольцах с целью оценки безопасности использования комбинированной ингаляционной терапии iNO / iH_2.

По результатам первого клинического исследования получены данные о положительном влиянии сочетанного использования iNO / iH_2 на параметры микроциркуляции (объемная скорость кровотока в артериолах и венулах, диаметр артериол). Отрицательного воздействия на показатели газового состава артериальной крови, функциональных легочных объемов, параметров диффузионного теста и гемодинамики не выявлено. Витальные показатели оставались в пределах нормальных значений. Не отмечалось также клинических НЯ и повышения уровня метгемоглобина в сыворотке крови.

По данным настоящего исследования показана безопасность комбинированного использования медицинских газов, их применение может быть рекомендовано для дальнейшего изучения лечебного эффекта при различных патологических состояниях.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Литература

1. Ванин А.Ф. Оксид азота – регулятор клеточного метаболизма. *Соросовский образовательный журнал*. 2001; 7 (11): 7–12. Доступно на: *https://web.archive.org/web/20061113083427/http://journal.issep.rssi.ru/articles/pdf/0111_007.pdf*
2. Yu B., Ichinose F., Bloch D.B., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide. *Br. J. Pharmacol*. 2019; 176 (2): 246–255. DOI: 10.1111/bph.14512.
3. Shei R.J., Baranauskas M.N. More questions than answers for the use of inhaled nitric oxide in COVID-19. *Nitric Oxide*. 2022; 124: 39–48. DOI: 10.1016/j.niox.2022.05.001.
4. Bentur L., Gur M., Ashkenazi M. et al. Pilot study to test inhaled nitric oxide in cystic fibrosis patients with refractory Mycobacterium abscessus lung infection. *J. Cyst. Fibros*. 2020; 19 (2): 225–231. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.05.002.
5. Signori D., Magliocca A., Hayashida K. et al. Inhaled nitric oxide: role in the pathophysiology of cardio-cerebrovascular and respiratory diseases. *Intensive Care Med. Exp*. 2022; 10 (1): 28. DOI: 10.1186/s40635-022-00455-6.
6. Талызин А.М., Журавель С.В., Хубутия М.Ш. и др. Оценка эффективности оксида азота при двусторонней трансплантации легких. *Трансплантология*. 2022; 14 (2):132–141. DOI: 10.23873/2074-0506-2022-14-2-132-141.
7. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K. et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat. Med*. 2007; 13 (6): 688–694. DOI: 10.1038/nm1577.
8. Медведев О.С. Роль водорода и метана микробиома человека и животных в обеспечении антиоксидантной защиты организма. *Успехи современной биологии*. 2022; 142 (4): 349–364. Доступно на: *https://sciencejournals.ru/cgi/getPDF.pl?jid=uspbio&year=2022&vol=142&iss=4&file=UspBio2204007Medvedev.pdf*
9. Jin Z., Zhao P., Gong W. et al. Fe-porphyrin: A redox-related biosensor of hydrogen molecule. *Nano Res.* 2023; 16: 2020–2025. DOI: 10.1007/s12274-022-4860-y.
10. Kamenshchikov N.O., Berra L., Carroll R.W. Therapeutic effects of inhaled nitric oxide therapy in COVID-19 patients. *Biomedicines*. 2022; 10 (2): 369. DOI: 10.3390/biomedicines10020369.
11. Shinbo T., Kokubo K., Sato Y. et al. Breathing nitric oxide plus hydrogen gas reduces ischemia-reperfusion injury and nitrotyrosine production in murine heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2013; 305 (4): H542–550. DOI: 10.1152/ajpheart.00844.2012.
12. Liu H., Liang X., Wang D. et al. Combination therapy with nitric oxide and molecular hydrogen in a murine model of acute lung injury. *Shock*. 2015; 43 (5): 504–511. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000316.

Поступила: 08.11.23
Принята к печати: 11.12.24

References

1. Vanin A.F. [Nitric oxide as regulator of intracellular metabolism]. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal*. 2001; 7 (11): 7–12. Available at: *https://web.archive.org/web/20061113083427/http://journal.issep.rssi.ru/articles/pdf/0111_007.pdf* (in Russian).
2. Yu B., Ichinose F., Bloch D.B., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide. *Br. J. Pharmacol*. 2019; 176 (2): 246–255. DOI: 10.1111/bph.14512.
3. Shei R.J., Baranauskas M.N. More questions than answers for the use of inhaled nitric oxide in COVID-19. *Nitric Oxide*. 2022; 124: 39–48. DOI: 10.1016/j.niox.2022.05.001.
4. Bentur L., Gur M., Ashkenazi M. et al. Pilot study to test inhaled nitric oxide in cystic fibrosis patients with refractory Mycobacterium abscessus lung infection. *J. Cyst. Fibros*. 2020; 19 (2): 225–231. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.05.002.
5. Signori D., Magliocca A., Hayashida K. et al. Inhaled nitric oxide: role in the pathophysiology of cardio-cerebrovascular and respiratory diseases. *Intensive Care Med. Exp*. 2022; 10 (1): 28. DOI: 10.1186/s40635-022-00455-6.
6. Talyzin A.M., Zhuravel' S.V., Khubutiya M.Sh. et al. [Assessing the nitric oxide efficacy in bilateral lung transplantation]. *Transplantologiya*. 2022; 14 (2):132–141. DOI: 10.23873/2074-0506-2022-14-2-132-141 (in Russian).
7. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K. et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat. Med*. 2007; 13 (6): 688–694. DOI: 10.1038/nm1577.
8. Medvedev O.S. [Role of human and animal microbiome's hydrogen and methane in an antioxidant organism defense]. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2022; 142 (4): 349–364. Available at: *https://sciencejournals.ru/cgi/getPDF.pl?jid=uspbio&year=2022&vol=142&iss=4&file=UspBio2204007Medvedev.pdf* (in Russian).
9. Jin Z., Zhao P., Gong W. et al. Fe-porphyrin: A redox-related biosensor of hydrogen molecule. *Nano Res.* 2023; 16: 2020–2025. DOI: 10.1007/s12274-022-4860-y.
10. Kamenshchikov N.O., Berra L., Carroll R.W. Therapeutic effects of inhaled nitric oxide therapy in COVID-19 patients. *Biomedicines*. 2022; 10 (2): 369. DOI: 10.3390/biomedicines10020369.
11. Shinbo T., Kokubo K., Sato Y. et al. Breathing nitric oxide plus hydrogen gas reduces ischemia-reperfusion injury and nitrotyrosine production in murine heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2013; 305 (4): H542–550. DOI: 10.1152/ajpheart.00844.2012.
12. Liu H., Liang X., Wang D. et al. Combination therapy with nitric oxide and molecular hydrogen in a murine model of acute lung injury. *Shock*. 2015; 43 (5): 504–511. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000316.

Received: November 08, 2023
Accepted for publication: December 11, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Позднякова Дарья Дмитриевна – ассистент, 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.: (910) 343-38-70; e-mail: daryapozdn@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-7410-4297*)

Darya D. Pozdnyakova, Assistant, Graduate 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.: (910) 343-38-70; e-mail: daryapozdn@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-7410-4297*)

Баранова Ирина Александровна – д. м. н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-2469-7346*)

Irina A. Baranova, Doctor of Medicine, Professor, Professor of Hospital Therapy Department, 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.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-2469-7346*)

Селемир Виктор Дмитриевич – д. ф.-м. н., член-корр. Российской академии наук, заместитель научного руководителя Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики» по электрофизическому направлению: тел.: (831) 302-81-84; e-mail: selemir@vniief.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-7331-2679*)

Victor D. Selemir, Doctor of Physics and Mathematics, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Federal State Unitary Enterprise "Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics"; tel.: (831) 302-81-84; e-mail: selemir@vniief.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-7331-2679*)

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

Позднякова Д.Д. – сбор и обработка материала, написание текста
Баранова И.А. – сбор и обработка материала, написание и редактирование текста статьи
Селемир В.Д., Чучалин А.Г. – разработка концепции, дизайна исследования, окончательное утверждение для публикации 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

Pozdnyakova D.D. – collecting and processing the material, writing the text
Baranova I.A. – collecting and processing the material, writing and editing the text of the article
Selemir V.D., Chuchalin A.G. – study design development, final approval for publication of manuscript
All the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-1-50-58

Check for updates

Лимфангиолейомиоматоз: рентгеноморфологические сопоставления

М.В.Самсонова [1, 2], А.С.Тимофеева [3], П.В.Пахомов [4, 5], Е.С.Першина [6], А.Л.Черняев [1, 7], М.А.Макарова [1, 3, 8] ✉, А.В.Черняк [1, 8]

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

[2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»: 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 86

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

[4] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»: 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2

[5] Филиал компании с ограниченной ответственностью «Хадасса Медикал Лтд»: 121205, Россия, Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, 46, стр.1

[6] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»: 117049, Россия, Москва, Ленинский просп., 8

[7] Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»: 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, 3

[8] 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

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) – это редкое медленно прогрессирующее заболевание, характеризуемое опухолеподобным разрастанием гладкомышечных волокон в интерстициальной ткани легких, вокруг кровеносных и лимфатических сосудов, бронхов, бронхиол, в лимфатических узлах. Заболевание описано преимущественно у женщин детородного возраста, средний возраст установления диагноза – около 35 лет. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное когортное исследование с участием пациенток (n = 16) с диагнозом ЛАМ, установленным в возрасте 17–53 лет (медиана (*Me*) – 39, HQ – 42,5; LQ – 30,5). Подсчет объемной площади поражения во всем объеме легких проводился с помощью программы *GE aws 3.2 Thoracic VCAR*. Для оценки площади поражения на гистологических срезах подсчитывались площади кистозных образований, в стенках которые были обнаружены гладкомышечные узелки. Для статистического анализа использовались тест Колмогорова–Смирнова, U-критерий Манна–Уитни (p < 0,05) и корреляционный анализ Спирмена. **Результаты.** По результатам морфометрического анализа гистологических препаратов легких показано отсутствие статистически значимой разницы у женщин молодого и старшего возраста. Выявлена корреляционная взаимосвязь между объемной площадью поражения по данным компьютерной томографии и объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (коэффициент корреляции составил –0,886). При сравнении пациентов определено, что *Me* площади кист исходно была больше у лиц при ухудшении состояния, в то время как при меньшей площади кист состояние пациентов оставалось стабильным (2,677 мм^2 *vs* 1,119 мм^2 соответственно). **Заключение.** Объемная площадь поражения при ЛАМ коррелирует с функциональными параметрами. Размер кист при ЛАМ может определять прогноз течения заболевания: формирование кист большего размера является фактором неблагоприятного прогноза, при котором повышается риск развития пневмоторакса.

Ключевые слова: лимфангиолейомиоматоз, кисты в легких, компьютерная томография, морфометрия, патологическая анатомия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Этическая экспертиза. Работа проводилась в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У пациенток, данные которых приведены в исследовании, получено письменное добровольное информированное согласие. Исследование одобрено Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства (протокол № 05-23 от 15.05.23).

© Самсонова М.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Самсонова М.В., Тимофеева А.С., Пахомов П.В., Першина Е.С., Черняев А.Л., Макарова М.А., Черняк А.В. Лимфангиолейомиоматоз: рентгеноморфологические сопоставления. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 50–58. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-50-58

Lymphangioleiomyomatosis: X-ray morphological comparisons

Marya V. Samsonova [1, 2], Anastasya S. Timofeeva [3], Pavel V. Pakhomov [4, 5], Ekaterina S. Pershina [6], Andrey L. Cherniaev [1, 7], Marina A. Makarova [1, 3, 8] ✉, Alexander V. Cherniak [1, 8]

[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] State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow "Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S.Loginov of the Department of Healthcare of the City of Moscow": Shosse Entuziastov 86, Moscow, 111123, Russia

[3] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

[4] National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Volokolamskoe shosse 30, build. 2, Moscow, 123182, Russia

[5] Branch of the Limited liability Company "Hadassah Medical LTD": Bolshoy Boulevard 46, build. 1, Innovation Center Skolkovo, Moscow, 121205, Russia

[6] Moscow City State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital No.1 named after N.I.Pirogov, Moscow Health Department": Leninskiy prosp. 8, Moscow, 117049, Russia

[7] Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery": ul. Tsyurupy 3, Moscow, 117418, Russia

[8] State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of the Department of Health of Moscow City": ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

Abstract

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare, slowly progressing disease characterized by a tumor-like overgrowth of smooth muscle fibers in the interstitial lung tissue, around blood and lymph vessels, bronchi, bronchioles, in lymph nodes. The disease has mainly been described in women of childbearing age, with a mean age of diagnosis of about 35 years. **Methods.** This retrospective, cohort study included 16 patients who were diagnosed with LAM at the age of 17 – 53 years (*Me* – 39, HQ – 42.5, LQ – 30.5). The calculation of the volumetric area of cystic lesion in the entire volume of the lungs was carried out using the *GE aws 3.2 Thoracic VCAR software*. To assess the area of cystic lesion on histological sections, we calculated area of cystic formations, in the walls of which smooth muscle nodules were found. For statistical analysis, the Kolmogorov–Smirnov test, the Mann – Whitney U-test ($p < 0.05$), and the Spearman correlation analysis were used. **Results.** Morphometric analysis of histological preparations of the lungs showed no statistically significant difference between women of young age and older age. A correlation was found between the volumetric area of cystic lesion on CT and FEV_1 (correlation coefficient = –0.886). Baseline median area of cysts was larger in patients who later deteriorated, while condition of patients with a smaller area of cysts remained stable (2.677 *vs* 1.119 mm^2 correspondingly). **Conclusion.** The volumetric area of cystic lesions in LAM correlates with functional parameters. The size of cysts in LAM may determine the prognosis of the course of the disease, because the formation of larger cysts is an unfavorable prognostic factor that increases the risk of developing pneumothorax.

Key words: lymphangioleiomyomatosis, cysts in the lungs, computed tomography, morphometry, pathology.

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

Funding. The study was not sponsored.

Ethical review. This work was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Voluntary written informed consent was obtained from the patients whose data was used in the study. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation (protocol No.05-23 dated 05.15.23).

© Samsonova M.V. et al., 2024

For citation: Samsonova M.V., Timofeeva A.S., Pakhomov P.V., Pershina E.S., Cherniaev A.L., Makarova M.A., Cherniak A.V. Lymphangioleiomyomatosis: X-ray morphological comparisons. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 50–58 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-50-58

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) – редкое медленно прогрессирующее заболевание, характеризуемое опухолеподобным разрастанием гладкомышечных волокон в интерстициальной ткани легких, вокруг кровеносных и лимфатических сосудов, бронхов, бронхиол, в лимфатических узлах с последующей кистозной трансформацией легочной паренхимы [1, 2]. Заболевание встречается преимущественно у женщин детородного возраста, средний возраст установления диагноза – около 35 лет. ЛАМ страдают примерно 3,4–7,8 и 1 млн женщин [1].

Длительное время ЛАМ может протекать бессимптомно. Наиболее часто дебютом заболевания становятся спонтанный пневмоторакс, рецидивирующий хилоторакс или прогрессирующая одышка. Нередко болезнь также диагностируется при выявлении внелегочного проявления – ангиомиолипомы почки.

Поскольку спектр клинических проявлений ЛАМ широк, а степень их тяжести различна, можно предположить, что обследуются, в т. ч. выполняют генетический анализ на соматические мутации, только пациенты с выраженной симптоматикой. Как правило, в клетках пораженных органов обнаруживаются мутации в гене *TSC2* (*tuberous sclerosis complex – TSC*) [2, 3]. В начале 2-й половины XIX в. *J.L.Cornog* и *H.T.Enterline* (1966) впервые охарактеризованы клетки ЛАМ

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

и сделан вывод, что эти клетки фенотипически наиболее близки к клеткам гладкой мускулатуры и неотличимы от легочных поражений, обнаруживаемых при туберозном склерозе (аутосомно-доминантное генетически гетерогенное заболевание) [4].

Коллективом исследователей из Италии (1991) описана гистологическая гетерогенность ЛАМ [5]. Показано, что клетки ЛАМ состоят из субпопуляций двух типов:

- 1-й – миофибробластоподобные веретенообразные клетки, экспрессирующие специфичные для гладкой мускулатуры белки (α-актин, десмин, виметин);
- 2-й – эпителиоподобные клетки, экспрессирующие гликопротеин S100, являющийся специфическим маркером меланомы и незрелых меланоцитов.

Эпителиоподобные клетки также характеризуются высокой иммунореактивностью при взаимодействии с моноклональным антителом к черной меланоме человека-45 (HMB-45) [6].

При микроскопическом исследовании легких выявляется триада патологических изменений:

- диффузная пролиферация гладкомышечных клеток в интерстиции легких;
- наличие ЛАМ-клеток, представленных неупорядоченно пролиферирующими клетками 2 типов – эпителиоидных и гладкомышечных;
- формирование кистозной трансформации.

В 80 % случаев на поверхности ЛАМ-клеток обнаруживаются прогестероновые и эстрогеновые рецепторы, что подтверждает гормональную зависимость заболевания. Более того, возникновение ЛАМ у женщин преимущественно детородного возраста, провокация проявлений ЛАМ вследствие лечения эстрогенами, во время менструации или беременности, а также благоприятное течение после наступления менопаузы также свидетельствуют в пользу гормонозависимой природы данной патологии [7]. Однако окончательно роль гормонов в патогенезе ЛАМ остается неясной.

Таким образом, спорадический ЛАМ можно рассматривать как мультицентричный опухолеподобный процесс, обусловленный генетическим дефектом, который определяет аномальный ответ преимущественно гладкомышечных клеток на женские половые гормоны. ЛАМ-клетки обладают способностью к бесконтрольному росту, экспрессии гормональных рецепторов и протеаз, а также склонны к метастазированию [8].

Клинически выделяется определенный, вероятный или возможный спорадический ЛАМ. Спорадический определенный ЛАМ устанавливается на основе характерной кистозной трансформации легких по данным компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения (КТВР) и при наличии характерных морфологических признаков в биоптате легкого. Кроме этого, диагноз определенный ЛАМ может быть установлен неинвазивно при наличии характерных изменений в легких по данным КТВР в сочетании с ангиомиолипомой почки и / или хилотораксом, хиллезным асцитом, лимфангиолейомиомой, поражением лимфатических узлов, уровнем эндотелиального фактора сосудов D (VEGF-D) в сыворотке крови > 800 пг / мл, при наличии туберозного склероза. В остальных случаях для установления точного диагноза требуется биопсия легких.

По данным стандартной рентгенографии (РГ) органов грудной клетки (ОГК), как правило, предшествующей КТВР, изменения выявляются лишь на поздних стадиях заболевания, у 25 % больных РГ-картина может соответствовать норме. Вместе с тем первичные данные РГ ОГК могут оказаться полезными, т. к. в 50 % наблюдений первым признаком заболевания является спонтанный пневмоторакс [9–12].

Хотя наличие кист в легких можно заподозрить при РГ ОГК, все-таки КТВР – это приоритетное исследование в диагностике ЛАМ. Характерными признаками ЛАМ по данным КТВР ОГК являются четко очерченные округлые тонкостенные кисты, расположенные симметрично и равномерно в обоих легких (рис. 1). Размеры кистозных полостей могут

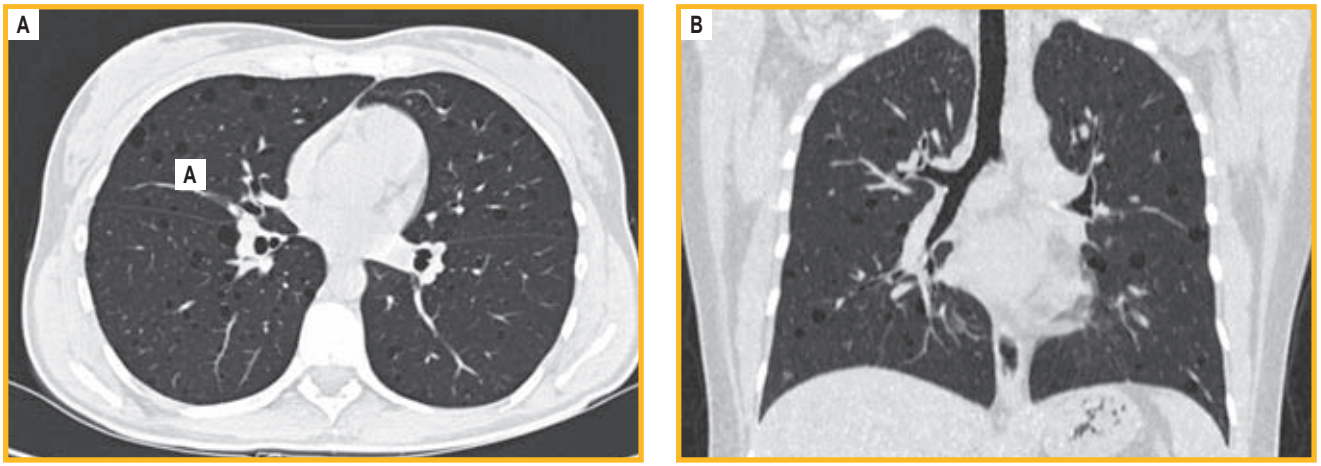


Рис. 1. Пациентка Ж. 45 лет. Лимфангиолейомиоматоз. Компьютерная томограмма легких: диффузно расположенные тонкостенные кистозные полости, А – саггитальный срез, В – фронтальный срез

Figure 1. Patient 45 years old. Lymphangioleiomyomatosis. Computed tomography of the lungs: diffusely located thin-wall cystic cavities, A – sagittal section, B – frontal section

составлять 1–45 мм в диаметре, толщина стенок – от почти невидимой до 2–4 мм, от единичных кист до почти полного замещения ими легочной ткани, от верхушек до нижних отделов [12]. Размеры кист обычно коррелируют со степенью поражения ткани легких [13]. Кисты в легких при ЛАМ образуются вследствие воздушной ловушки в бронхиолах, сдавленных в результате пролиферации гладких мышц. Причиной образования таких кист также может быть нарушение структуры эластических волокон в участках гладкомышечных разрастаний.

Несмотря на наличие в литературе свидетельств о том, что функциональная активность легких у пациентов с ЛАМ снижается с течением времени, данные об их зависимости от объемной площади поражения легочной ткани отсутствуют. Кроме того, остается неясным, влияет ли объем поражения на прогноз течения заболевания и функциональное состояние органа.

Целью настоящего исследования явилась оценка морфометрических показателей поражения легких при ЛАМ у пациентов разных возрастных групп и определение взаимосвязи этих показателей с функциональным состоянием легких и прогнозом течения заболевания.

Рис. 2. Пациентка К. 30 лет. Лимфангиолейомиоматоз. Компьютерная томограмма легких (фронтальный разрез): синим цветом выделены кистозные полости

Figure 2. Patient 30 years old. Lymphangioleiomyomatosis. Computed tomography of the lungs (frontal section): cystic cavities are highlighted in blue

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование с участием пациенток ($n = 16$) с диагнозом ЛАМ, установленным в возрасте 17–53 (39 (30,5– 42,5) лет (медиана (*Me*; интерквартильный размах).

Диагноз заболевания установлен на основании диагностических критериев ЛАМ, сформулированных группой экспертов по инициативе Европейского респираторного общества в руководстве по диагностике и лечению ЛАМ [12]. Преобладали лица со спорадическим ЛАМ – 13 (81 %), у 3 (19 %) – ЛАМ, ассоциированный с туберозным склерозом.

Курение в анамнезе установлено у 3 (19 %) пациенток.

На момент установления диагноза морфометрия проводилась по данным КТ и гистологии. Период наблюдения на момент исследования составил от 1 года до 8 лет.

В ходе исследования были получены проспективные данные. Пациенты были распределены на 2 группы согласно наличию или отсутствию критериев ухудшения. Критериями ухудшения считались хотя бы один из следующих:

- факт пневмоторакса;
- ухудшение спирометрических показателей (снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) на ⩾ 120 мл в год).

Подсчет объемной площади поражения во всем объеме легких проводился с помощью программы *GE aws 3.2 Thoracic VCAR*. В легких выделялись зоны паренхимы и воздухоносных путей, что было необходимо для дальнейшей дифференцировки кист, заполненных воздухом, и мягких тканей паренхимы по плотности (рис. 2) в соответствии со шкалой Хаунсфилда (HU), отражающей денситометрические показатели.

Для оценки площади поражения на гистологических срезах препараты были отсканированы с помощью автоматического цифрового сканирующего микроскопа *3DHISTECH Pannoramic Midi* (*Zeiss,* Германия). С помощью программы *CaseViever* (версия 2.4) подсчитывались площади кистозных образований, в стенках которых были обнаружены гладкомышечные узелки (рис. 3). Площади высчитывались по значению периметра кистозной полости на гистологических срезах.

Для статистического анализа применялись тест Колмогорова–Смирнова, U-критерий Манна–Уитни ($p < 0,05$) и корреляционный анализ Спирмена.

Результаты

По результатам анализа данных КТ в легких пациентов с ЛАМ выявлены двусторонние тонкостенные кисты диаметром 1–10 мм и толщиной стенок до 2 мм без преимущественной локализации в каких-либо сегментах (см. рис. 1).

При гистологическом исследовании в паренхиме легких выявлялись узелки из пролиферирующих, местами веретеновидных гладкомышечных клеток. Под некоторыми из них сформировалась грануляционная ткань с расширенными тонкостенными сосудами.

Результаты морфометрической оценки кистозного поражения по данным КТ и на гистологических срезах приведены в таблице.

При исследовании взаимосвязи возникновения повторных пневмотораксов и факта курения у пациен-

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

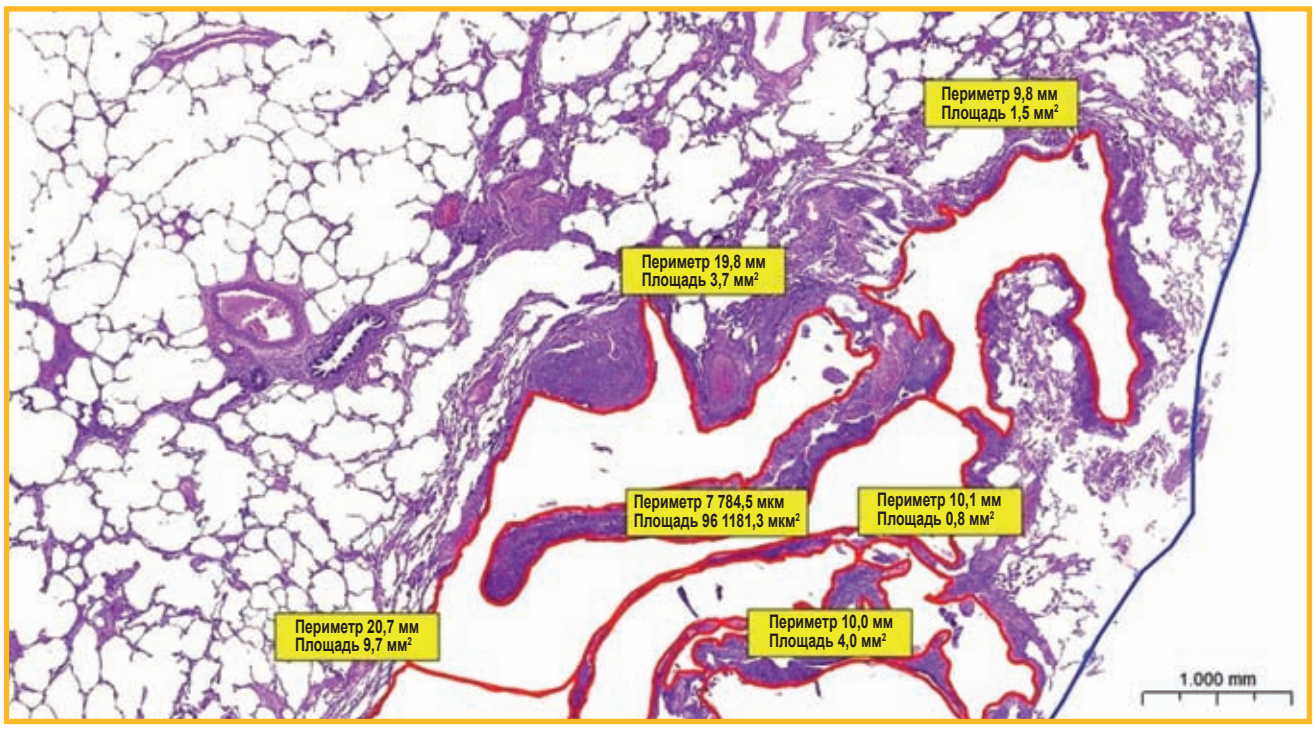


Рис. 3. Пациентка М. 25 лет. Лимфангиолейомиоматоз. Морфометрия кистозных полостей на гистологическом срезе: периметр кист обозначен красным цветом, граница паренхимы – синим цветом; окраска гематоксилином и эозином

Figure 3. Patient 25 years old. Lymphangioleiomyomatosis. Morphometry of cystic cavities on a histological section: the perimeter of the cysts is indicated with red, the border of the parenchyma is indicated with blue; hematoxylin and eosin staining

Таблица

Результаты морфометрической оценки кистозного поражения при лимфангиолейомиоматозе по данным компьютерной томографии легких и на гистологических срезах

Table

Results of morphometric assessment of cystic lesions in lymphangioleiomyomatosis according to computed tomography of the lungs and histological sections

Доля кистозного поражения на КТ, %	Площадь кисты на КТ, мм²	Количество кист на КТ	Площадь кисты на гистологических срезах, мм²	Количество кист на гистологических срезах
3,8 (2,2–6,1)	7,8 (4,2–12,2)	67,5 (45,8–161,8)	0,23 (0,10–0,64)	11 (6–13,2)

Примечание: КТ – компьютерная томография; данные представлены в виде медианы (интерквартильный размах).

Note: Data are presented as median (interquartile range).

тов с ЛАМ показано, что у курящих, в отличие от некурящих, статистически значимо чаще развивается повторный пневмоторакс (рис. 4).

При морфометрической оценке объемной площади кистозных полостей в легких по данным КТ и гистологического исследования статистически значимых различий у женщин молодого и старшего возраста не выявлено.

В результате исследования взаимосвязи между *Me* площади кист на КТ и гистологических срезах методом корреляционного анализа Спирмена значимой корреляционной взаимосвязи не обнаружено.

При корреляционном анализе между объемной площадью поражения на КТ и данными $ОФВ_1$ обнаружена сильная корреляционная взаимосвязь ($n = 6$) (коэффициент корреляции составил –0,886; $p < 0,05$).

С момента установления диагноза за пациентками проводилось динамическое наблюдение. При каждом визите оценивались функция внешнего дыхания, одышка по опроснику Британского медицинского совета (*Medical Research Council Dyspnea Question-*

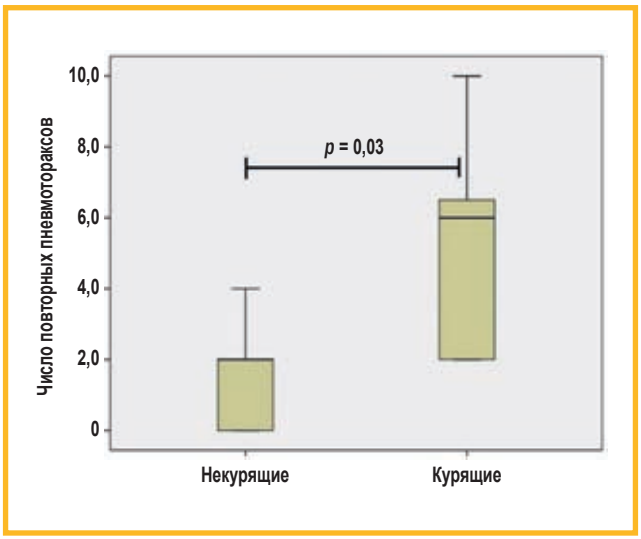


Рис. 4. Различия числа пневмотораксов в группах курящих и некурящих

Figure 4. Differences in the number of pneumothoraxes in the groups of smokers and non-smokers

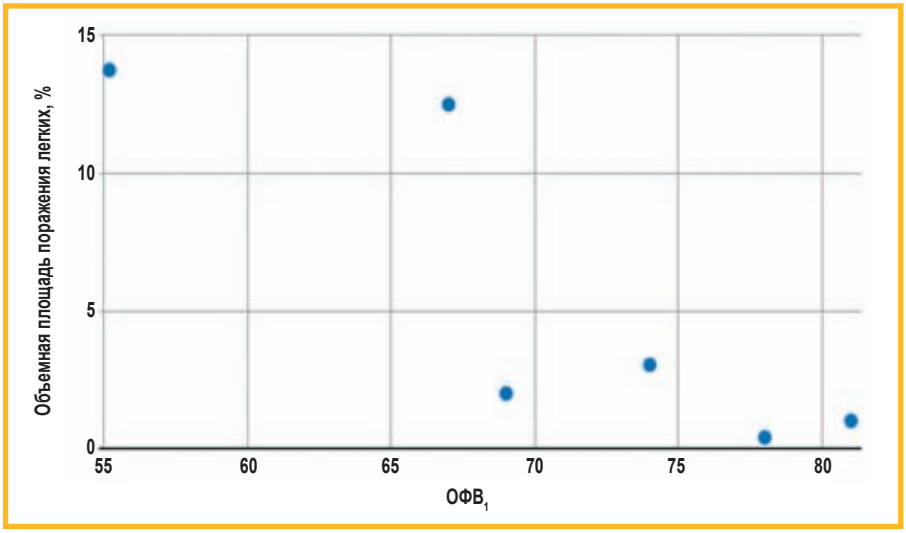


Рис. 5. Взаимосвязь объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и объемной площади поражения легких по данным компьютерной томографии
Примечание: $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Figure 5. The relationship between the forced expiratory volume in 1 second and the volumetric area of lung damage according to computed tomography findings

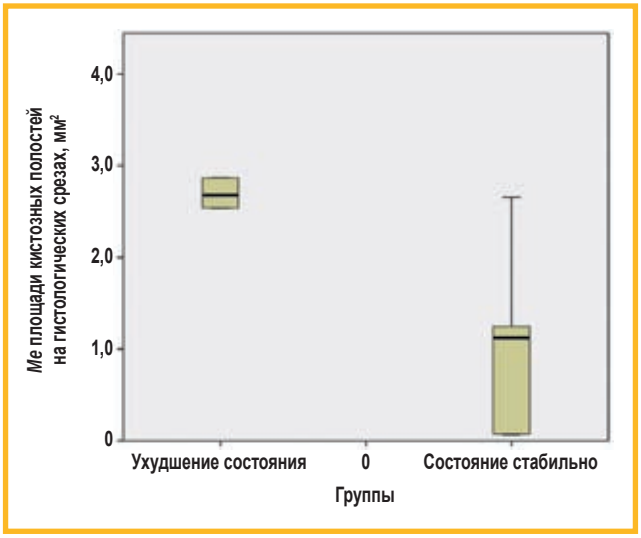


Рис. 6. Различия размеров кист у пациентов с заболеванием стабильного течения и при ухудшении состояния

Figure 6. Differences in cyst sizes in patients with stable disease and those who deteriorated

naire – MRC) и выраженность дыхательной недостаточности при помощи пульсоксиметрии в покое и при физической активности, выявлялись факты пневмоторакса.

При сравнении пациентов обеих групп выявлено, что исходно *Me* площади кист была больше у пациентов с ухудшением состояния, в то время как у пациентов с меньшей площадью кист состояние оставалось стабильным (2,677 мм² *vs* 1,119 мм²) (рис. 6).

При проведении бинарной логистической регрессии определен показатель R^2 Найджелкерка, который составил 0,806 ($p = 0,01$). Вероятность неблагоприятного прогноза течения заболевания у пациента при наличии кист площадью > 10 мм² продемонстрирована при помощи следующего уравнения:

$$P = 1 / (1 + e^z),$$

где $z = 7,089 \times X1 - 13,699 \times X2 + 9,52$ (X1 – *Me* площади кист; X2 = 1 при наличии кист площадью > 10 мм², X2 = 0 при их отсутствии).

Обсуждение

С внедрением в широкую клиническую практику КТВР ОГК появилась возможность выявления большого спектра диффузных кистозных заболеваний легких. Опытный врач-рентгенолог, знакомый с характеристиками визуализации ЛАМ и других редких кистозных заболеваний легких, может диагностировать ЛАМ только на основании данных КТВР ОГК (чувствительность – 87 %, специфичность – 97 %) [14, 15]. Метод КТВР ОГК при ЛАМ ценен как для первичной диагностики, так и для оценки течения заболевания, однако при этом идет активный поиск прогностических факторов при ЛАМ, т. к. в настоящее время ни один из них не подтвержден проспективно.

На пневмоторакс жалуются $^1/_3$ пациентов, а развивается он в течение болезни у $^2/_3$ больных. Частота повторного спонтанного пневмоторакса при ЛАМ выше, чем при других хронических легочных заболеваниях. Показано, что факторами риска повторного развития пневмоторакса при ЛАМ является предшествующий пневмоторакс [16], а также курение [17]. По данным настоящего исследования выявлена взаимосвязь курения и возникновения спонтанного пневмоторакса. Кроме того, спонтанные рецидивирующие пневмотораксы при ЛАМ связаны с более быстрым темпом снижения $ОФВ_1$, большими размерами кист [18] и беременностью. Также у пациенток с более выраженной кистозной трансформацией легких по данным КТВР отмечались повторные пневмотораксы и прогрессирующее снижение $ОФВ_1$ в сравнении с таковыми у лиц с меньшей объемной площадью поражения легочной ткани.

Согласно литературным данным, функциональная активность легких у пациентов с ЛАМ прогрессивно снижается с течением времени [19, 20]. *A.M.Taveira-DaSilva et al.* (2022) показано, что у пациентов с ЛАМ, включенных в лист ожидания трансплантации легких, объемная площадь кистозного поражения достигает 50 %, размер кист коррелирует с $ОФВ_1$, а их число – с диффузионной способностью легких по монооксиду углерода [21]. Таким образом, установление взаимосвязи между морфометрическими показателя-

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

ми, характеризующими кистозную трансформацию легких и функциональными параметрами, является важной и актуальной задачей. По результатам исследования продемонстрировано, что появление кист площадью > 10 мм^2 является фактором, определяющим прогноз течения заболевания.

По результатам проведенного исследования не было выявлено взаимосвязи между объемом кистозного поражения легких по данным КТ-исследования и объемом, занимаемым кистами на гистологических срезах.

Обнаруженная в данном исследовании взаимосвязь площади кистозного поражения на КТВР и скоростных показателей спирометрии в целом отражает патогенез возникновения кистозных полостей. Имеющиеся при ЛАМ узелки по мере прогрессирования могут приводить к обструкции мелких бронхов, что вызывает расширение дистально расположенных альвеолярных ходов.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что морфометрические показатели кистозного поражения легких взаимосвязаны с их функциональной активностью, а формирование кист большего размера может быть одним из факторов (ухудшение функциональных показателей легких и развитие повторных пневмотораксов), определяющих прогноз течения заболевания.

Литература

1. Henske E.P., McCormack F.X. Lymphangioleiomyomatosis – a wolf in sheep's clothing. *J. Clin. Invest*. 2012; 122 (11): 3807–3816. DOI: 10.1172/JCI58709.
2. Jones A.C., Shyamsundar M.M., Thomas M.W. et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2-and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am. J. Hum. Genet*. 1999; 64 (5): 1305–1315. DOI: 10.1086/302381.
3. Dabora S.L., Jozwiak S., Franz D.N. et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am. J. Hum. Genet*. 2001; 68 (1): 64–80. DOI: 10.1086/316951.
4. Cornog J.L., Enterline H.T. Lymphangiomyoma, a benign lesion of chyliferous lymphatics synonymous with lymphangiopericytoma. *Cancer*. 1966; 19 (12): 1909–1930. DOI: 10.1002/1097-0142(196612)19:12%3C1909::aid-cncr2820191219%3E3.0.co;2-r.
5. Bonetti F., Pea M., Martignoni G. et al. Cellular heterogeneity in lymphangiomyomatosis of the lung. *Hum. Pathol*. 1991; 22 (7): 727–728. DOI: 10.1016/0046-8177(91)90298-4.
6. Zhe X., Schuger L. Combined smooth muscle and melanocytic differentiation in lymphangioleiomyomatosis. *J. Histochem. Cytochem*. 2004; 52 (12): 1537–1542. DOI: 10.1369/jhc.4A6438.2004.
7. Crooks D.M., Pacheco-Rodriguez G., DeCastro R.M. et al. Molecular and genetic analysis of disseminated neoplastic cells in lymphangioleiomyomatosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101 (50): 17462–17467. DOI: 10.1073/pnas.0407971101.
8. Henry M.T., McMahon K., Mackarel A.J. et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis and IPF. *Eur. Respir. J*. 2002; 20 (5): 1220–1227. DOI: 10.1183/09031936.02.00022302.
9. Harari S., Torre O., Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: what do we know and what are we looking for? *Eur. Respir. Rev*. 2011; 20 (119): 34–44. DOI: 10.1183/09059180.00011010.
10. Avila N.A., Chen C.C., Chu S.C. et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: correlation of ventilation-perfusion scintigraphy, chest radiography, and CT with pulmonary function tests. *Radiology*. 2000; 214 (2): 441–446. DOI: 10.1148/radiology.214.2.r00fe41441.
11. Avila N.A., Kelly J.A., Dwyer A.J. et al. Lymphangioleiomyomatosis: correlation of qualitative and quantitative thin-section CT with pulmonary function tests and assessment of dependence on pleurodesis. *Radiology*. 2002; 223 (1): 189–197. DOI: 10.1148/radiol.2231010315.
12. Авдеев С.Н., Анаев Э.Х., Ананьева Л.П. и др. Респираторная медицина: руководство. М.: Литтерра; 2017. Т. 3.
13. Gupta N., Finlay G.A., Kotloff R.M. et al. Lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management: high-resolution chest computed tomography, transbronchial lung biopsy, and pleural disease management: An official American Thoracic Society / Japanese Respiratory Society clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017; 196 (10): 1337–1348. DOI: 10.1164/rccm.201709-1965ST.
14. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Двораковская И.В., Каменева М.Ю. Лимфангиолейомиоматоз легких: трудности диагностики. *Доктор.Ру*. 2008; 42 (5): 40–44. Доступно на: *https://cyberleninka.ru/article/n/limfangioleyomiomatoz-legkih-trudnosti-diagnostiki/viewer*
15. Gupta N., Meraj R., Tanase D. et al. Accuracy of chest high-resolution computed tomography in diagnosing diffuse cystic lung diseases. *Eur. Respir. J*. 2015; 46 (4): 1196–1199. DOI: 10.1183/13993003.00570-2015.
16. Almoosa K.F., McCormack F.X., Sahn S.A. Pleural disease in lymphangioleiomyomatosis. *Clin. Chest Med*. 2006; 27 (2): 355–368. DOI: 10.1016/j.ccm.2006.01.005.
17. Radzikowska E., Jaguś P., Sobiecka M. et al. Correlation of serum vascular endothelial growth factor-D concentration with clinical presentation and course of lymphangioleiomyomatosis. *Respir. Med*. 2015; 109 (11): 1469–1475. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.09.005.
18. Steagall W.K., Glasgow C.G., Hathaway O.M. et al. Genetic and morphologic determinants of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2007; 293 (3): L800–808. DOI: 10.1152/ajplung.00176.2007.
19. Cohen M.M., Freyer A.M., Johnson S.R. Pregnancy experiences among women with lymphangioleiomyomatosis. *Respir. Med*. 2009; 103 (5): 766–772. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.11.007.
20. Ryu J.H., Moss J., Beck G.J. et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 173 (1): 105–111. DOI: 10.1164/rccm.200409-1298OC.
21. Taveira-DaSilva A.M., Gopalakrishnan V., Yao J. et al. Computer grading of lung disease severity in patients with lymphangioleiomyomatosis referred for transplantation. *BMC Pulm. Med*. 2022; 22 (1): 362. DOI: 10.1186/s12890-02123-7.

Поступила: 19.10.23
Принята к печати: 12.01.24

References

1. Henske E.P., McCormack F.X. Lymphangioleiomyomatosis – a wolf in sheep's clothing. *J. Clin. Invest*. 2012; 122 (11): 3807–3816. DOI: 10.1172/JCI58709.
2. Jones A.C., Shyamsundar M.M., Thomas M.W. et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2-and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am. J. Hum. Genet*. 1999; 64 (5): 1305–1315. DOI: 10.1086/302381.
3. Dabora S.L., Jozwiak S., Franz D.N. et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am. J. Hum. Genet*. 2001; 68 (1): 64–80. DOI: 10.1086/316951.
4. Cornog J.L., Enterline H.T. Lymphangiomyoma, a benign lesion of chyliferous lymphatics synonymous with lymphangiopericytoma. *Cancer*. 1966; 19 (12): 1909–1930. DOI: 10.1002/1097-0142(196612)19:12%3C1909::aid-cncr2820191219%3E3.0.co;2-r.
5. Bonetti F., Pea M., Martignoni G. et al. Cellular heterogeneity in lymphangiomyomatosis of the lung. *Hum. Pathol*. 1991; 22 (7): 727–728. DOI: 10.1016/0046-8177(91)90298-4.
6. Zhe X., Schuger L. Combined smooth muscle and melanocytic differentiation in lymphangioleiomyomatosis. *J. Histochem. Cytochem*. 2004; 52 (12): 1537–1542. DOI: 10.1369/jhc.4A6438.2004.

7. Crooks D.M., Pacheco-Rodriguez G., DeCastro R.M. et al. Molecular and genetic analysis of disseminated neoplastic cells in lymphangioleiomyomatosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101 (50): 17462–17467. DOI: 10.1073/pnas.0407971101.
8. Henry M.T., McMahon K., Mackarel A.J. et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis and IPF. *Eur. Respir. J*. 2002; 20 (5): 1220–1227. DOI: 10.1183/09031936.02.00022302.
9. Harari S., Torre O., Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: what do we know and what are we looking for? *Eur. Respir. Rev*. 2011; 20 (119): 34–44. DOI: 10.1183/09059180.00011010.
10. Avila N.A., Chen C.C., Chu S.C. et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: correlation of ventilation-perfusion scintigraphy, chest radiography, and CT with pulmonary function tests. *Radiology*. 2000; 214 (2): 441–446. DOI: 10.1148/radiology.214.2.r00fe41441.
11. Avila N.A., Kelly J.A., Dwyer A.J. et al. Lymphangioleiomyomatosis: correlation of qualitative and quantitative thin-section CT with pulmonary function tests and assessment of dependence on pleurodesis. *Radiology*. 2002; 223 (1): 189–197. DOI: 10.1148/radiol.2231010315.
12. Avdeev S.N., Anaev E.Kh., Ananyeva L.P. et al. [Respiratory medicine: guide]. Moscow: Litterra; 2017. Vol. 3 (in Russian).
13. Gupta N., Finlay G.A., Kotloff R.M. et al. Lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management: high-resolution chest computed tomography, transbronchial lung biopsy, and pleural disease management: An official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017; 196 (10): 1337–1348. DOI: 10.1164/rccm.201709-1965ST.
14. Ilkovich M.M., Novikova L.N., Dvorakovskaya I.V., Kameneva M.Yu. [Lymphangioleiomyomatosis of the lungs: diagnostic difficulties]. *Doktor.Ru*. 2008; 42 (5): 40–44. Available at: *https://cyberleninka.ru/article/n/limfangioleyomiomatoz-legkih-trudnosti-diagnostiki/viewer* (in Russian).
15. Gupta N., Meraj R., Tanase D. et al. Accuracy of chest high-resolution computed tomography in diagnosing diffuse cystic lung diseases. *Eur. Respir. J*. 2015; 46 (4): 1196–1199. DOI: 10.1183/13993003.00570-2015.
16. Almoosa K.F., McCormack F.X., Sahn S.A. Pleural disease in lymphangioleiomyomatosis. *Clin. Chest Med*. 2006; 27 (2): 355–368. DOI: 10.1016/j.ccm.2006.01.005.
17. Radzikowska E., Jaguś P., Sobiecka M. et al. Correlation of serum vascular endothelial growth factor-D concentration with clinical presentation and course of lymphangioleiomyomatosis. *Respir. Med*. 2015; 109 (11): 1469–1475. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.09.005.
18. Steagall W.K., Glasgow C.G., Hathaway O.M. et al. Genetic and morphologic determinants of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2007; 293 (3): L800–808. DOI: 10.1152/ajplung.00176.2007.
19. Cohen M.M., Freyer A.M., Johnson S.R. Pregnancy experiences among women with lymphangioleiomyomatosis. *Respir. Med*. 2009; 103 (5): 766–772. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.11.007.
20. Ryu J.H., Moss J., Beck G.J. et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 173 (1): 105–111. DOI: 10.1164/rccm.200409-1298OC.
21. Taveira-DaSilva A.M., Gopalakrishnan, V., Yao, J. et al. Computer grading of lung disease severity in patients with lymphangioleiomyomatosis referred for transplantation. *BMC Pulm. Med*. 2022; 22 (1): 362. DOI: 10.1186/s12890-02123-7.

Received: October 19, 2023
Accepted for publication: January 12, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Самсонова Мария Викторовна – д. м. н., заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», старший научный сотрудник лаборатории инновационной патоморфологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: *http://orcid.org/0000-0001-8170-1260*)

Mariya V. Samsonova, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Pathological Anatomy and Immunology, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Senior Researcher, Laboratory of Innovative Pathomorphology, State Budgetary Institution Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov, Moscow City Department of Healthcare; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: *http://orcid.org/0000-0001-8170-1260*)

Тимофеева Анастасия Станиславовна – студентка VI курса медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: timnastirita@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0009-0005-2053-4485)*

Anastasia S.Timofeeva, VI year student, Faculty of Medicine and Biology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: timnastirita@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0009-0005-2053-4485)*

Пахомов Павел Владимирович – младший научный сотрудник научно-клинического отдела лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»; врач-рентгенолог филиала компании с ограниченной ответственностью «Хадасса Медикал Лтд»; тел.: (495) 172-63-09; e-mail: pavel.v.pakhomov@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-7608-9334)*

Pavel V. Pakhomov, Junior Researcher, Scientific and Clinical Department of Radiation Diagnostics, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Radiologist, Branch of the Limited liability Company "Hadassah Medical LTD"; tel.: (495) 172-63-09; e-mail: pavel.v.pakhomov@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-7608-9334)*

Першина Екатерина Александровна – к. м. н., руководитель Центра лучевой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»: тел. (495) 633-79-15; e-mail: pershina86@:mail.ru (ORCID: *http://orcid.org/0000-0002-3952-6865*)

Ekaterina A. Pershina, Candidate of Medicine, Head of the Radiation Diagnostics Center, Moscow City State Budgetary Healthcare Institution "N.I.Pirogov City Clinical Hospital No.1", Moscow Health Department; tel.: (495) 633-79-15; e-mail: pershina86@:mail.ru (ORCID: *http://orcid.org/0000-0002-3952-6865*)

Черняев Андрей Львович – д. м. н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П.Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com (SPIN-код: 4433-4567; Author ID: 473390; ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-0973-9250*)

Andrey L. Cherniaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Fundamental Pulmonology, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Professor of the Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Faculty of Medicine Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery"; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com (SPIN-код: 4433-4567; Author ID: 473390; ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-0973-9250*)

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Макарова Марина Алексеевна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 780-08-43; e-mail: mma123@list.ru (SPIN: 7153-0940; Author ID: 766549; ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-4913-087X*)

Marina A. Makarova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Researcher, Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation**; tel.:** (499) 780-08-43; e-mail: mma123@list.ru (SPIN: 7153-0940; Author ID: 766549; ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-4913-087X*)

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

Самсонова М.В. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста
Тимофеева А.С., Пахомов П.В. – проведение экспериментального этапа исследования, морфометрия, статистическая обработка, написание текста
Черняев А.Л., Першина Е.С. – анализ и интерпретации полученных данных, редактирование текста
Макарова М.А. – сбор материала, редактирование текста
Черняк А.В. – сбор материала, 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

Samsonova M.V. – concept and design of the study, writing the text

Timofeeva A.S., Pakhomov P.V. – conducting the experimental stage of the study, morphometry, statistical processing, writing the text

Cherniaev A.L., Pershina E.S. – analysis and interpretation of the data obtained, editing the text
Makarova M.A. – collecting material, editing the text
Cherniak A.V. – collecting material, editing the text
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.

https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-1-59-64

Check for updates

Митохондрии как ключевая мишень воздействия молекулярного водорода

С.В.Нестеров ✉, *А.Г.Рогов, Р.Г.Василов*

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт"»: 123182, Россия, Москва, пл. Академика Курчатова, 1

Резюме

Целью работы явилась систематизация данных о биологически значимых эффектах молекулярного водорода для выявления механизмов его действия на организм. Проведен анализ литературных источников о действии молекулярного водорода, принимаемого в форме ингаляций, и обогащенной водородом воды на организм человека и лабораторных млекопитающих (крыс, мышей), а также модели клеточных систем в условиях *in vitro*. Предложен механизм, согласно которому, помимо ранее известного действия водорода по нейтрализации высокоактивных форм кислорода, существует также как минимум еще одна группа молекул, являющихся мишенью молекулярного водорода в организме, – это порфирины, входящие в состав гемопротеинов, в особенности цитохромов дыхательной цепи митохондрий. При высокой концентрации углекислоты, которая образуется в цикле трикарбоновых кислот в матриксе митохондрий, водород повреждает часть гемов в результате ковалентного присоединения к ним группы CO. При малых дозах водорода это вызывает умеренное снижение митохондриального потенциала и стимулирует адаптационный ответ организма, в т. ч. активацию фактора транскрипции Nrf2, экспрессию гемоксигеназы и ферментов антиоксидантной защиты, митофагию и обновление клеточной популяции митохондрий. **Заключение.** Молекулярный водород является адаптогеном, вызывающим митохондриальный гормезис – обновление и усиление биоэнергетических и антиоксидантных систем организма.

Ключевые слова: молекулярный водород, митохондрии, биоэнергетика, антиоксидант, активные формы кислорода, митофагия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт"» (тематический план 1 п. 4.1 «Структурные и функциональные исследования митохондрий, разработка потенциальных терапевтических средств»).

© Нестеров С.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Нестеров С.В., Рогов А.Г., Василов Р.Г. Митохондрии как ключевая мишень воздействия молекулярного водорода. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 59–64. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-59-64

Mitochondria as a key target of molecular hydrogen

S.V.Nesterov ✉, *A.G.Rogov, R.G.Vasilov*

Federal State Budgetary Institution National Research Center "Kurchatov Institute": pl. Akademika Kurchatova 1, Moscow, 123182, Russia

Abstract

The aim of the work was to systematize the data on the biologically significant effects of molecular hydrogen to uncover the mechanisms of its effect on the human body. The paper analyzes the literature on the effect of molecular hydrogen administered in the form of inhalation and hydrogen-enriched water on the human body, on laboratory mammals (rats, mice), and on model cell systems *in vitro*. As a result, a mechanism has been proposed according to which, in addition to the already known effect of hydrogen in neutralizing highly reactive oxygen species, there is at least one other group of molecules that are the target of molecular hydrogen in the body. These are the porphyrins, which are part of the hemoproteins, in particularly the cytochromes of the mitochondrial respiratory chain. In the presence of high concentrations of carbon dioxide, which is formed in the tricarboxylic acid cycle in the mitochondrial matrix, hydrogen damages some of the hemes as a result of covalent binding of the CO group to them. At low doses of hydrogen, this causes a moderate decrease in mitochondrial potential and stimulates the adaptive response of the body, including activation of the transcription factor Nrf2, expression of the heme oxygenase and antioxidant defense enzymes, mitophagy, and renewal of the mitochondrial population in the cell. **Conclusion.** Molecular hydrogen is an adaptogen that causes mitochondrial hormesis – the renewal and strengthening of the body's bioenergetic and antioxidant systems.

Key words: molecular hydrogen, mitochondria, bioenergetics, antioxidant, reactive oxygen species, mitophagy

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

Funding. The work was carried out with the support of the Federal State Budgetary Institution National Research Center "Kurchatov Institute" (schedule 1 p. 4.1 "Structural and functional studies of mitochondria, development of potential therapeutic agents").

© Nesterov S.V. et al., 2024

For citation: Nesterov S.V., Rogov A.G., Vasilov R.G. Mitochondria as a key target of molecular hydrogen. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 59–64 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-59-64

Пристальный интерес медиков и ученых молекулярный водород привлек благодаря открытию в 2007 г. его антиоксидантного действия, которое проявляется в избирательной нейтрализации наиболее активных и, как следствие, цитотоксичных активных форм кислорода (АФК) и азота – гидроксил-радикала (• OH) и пероксинитрита ($ONOO^-$) [1]. С тех пор опубликованы десятки работ, в которых приводятся результаты терапии молекулярным водородом различных патологий, включая рак, неврологические и сопровождающиеся

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

острым воспалением заболевания [2–5]. За полтора десятилетия активных исследований достаточная безопасность водорода продемонстрирована на лабораторных животных, появляется также все больше обнадеживающих предварительных клинических исследований на небольших выборках пациентов, страдающих различными заболеваниями [6–11]. Дополнительное внимание к молекулярному водороду в последние несколько лет привлекла также его способность улучшать состояние пациентов с постковидным синдромом [7, 12]. Помимо газовых ингаляций и приема обогащенной водородом воды, разработаны дополнительные способы генерации и доставки молекулярного водорода, включая H_2-продуцирующие таблетки [11] и наночастицы для орального применения [13]. В любом случае конечным действующим фактором в организме является молекулярный водород, растворенный в водной фазе крови, межклеточной среды и цитоплазмы клеток, поэтому принципиального различия между предложенными методами терапии водородом нет, кроме различия в локальных действующих концентрациях. К сожалению, определение концентрации H_2, поступающего при различных методах введения и дозировках в целевые ткани и органы, все еще является нерешенной задачей.

Несмотря на такое распространение молекулярного водорода в терапии, изучены не все его эффекты на молекулярном и внутриклеточном уровне [14]. Далее будут кратко рассмотрены основные известные механизмы действия водорода и на основе этого предложена обновленная схема внутриклеточного действия водорода, которая устраняет имеющиеся на сегодняшний день необъясненные противоречия в его эффектах.

Физиологическое действие молекулярного водорода

Отмечено, что молекулярный водород, обладая способностью избирательно нейтрализовывать гидроксил-радикал и пироксинитрит [1], проявлял также противовоспалительное действие и стимулировал активность гемоксигеназы в макрофагах [15]. Противовоспалительное действие H_2 настолько выражено, что может предотвращать даже сепсис [16–21]. Такой эффект H_2 достигался благодаря предотвращению активации NLRP3 инфламмасомы в результате ее аутофагии и снижения митохондриального синтеза АФК [20, 22, 23]. Обнаруженный эффект H_2 на митохондрии дополнительно стимулировал исследования, т. к. позволил предположить его действие при множестве заболеваний, связанных с митохондриальной дисфункцией [24]. Хотя H_2 и не является сам по себе митохондриально-направленным соединением, он может проникать сквозь мембраны в матрикс митохондрий и другие органеллы благодаря высокой проницаемости сквозь мембраны [25].

Стимуляция экспрессии гемоксигеназы является хорошо подтвержденной особенностью действия молекулярного водорода, повторяемой во многих исследованиях [15–19], в связи с этим данный фермент часто рассматривался как ключевой элемент, вызывающий противовоспалительные эффекты. Стоит отметить, что сама по себе гемоксигеназа является потенциально достаточно сильным противовоспалительным фактором, т. к. способна блокировать провоспалительные сигнальные каскады – фактор некроза опухоли-α (*tumor necrosis factor-α* – TNF-α) и ядерный фактор ϰB (*nuclear factor ϰB* – Nf-ϰB) [26]. Однако активация гемоксигеназы является составной частью еще более широкой реакции на окислительный стресс (ОС), регулируемой фактором транскрипции Nrf2 [19]. Nrf2 является важнейшим регулятором, модулирующим адаптацию клетки к ОС за счет экспрессии множества белков и соединений, необходимых для работы антиоксидантной системы защиты клеток [27].

Противоречия в эффектах H_2 и их объяснение

При внимательном рассмотрении приведенных данных отмечено, что часть эффектов молекулярного водорода хорошо описывается его действием в качестве антиоксидантной молекулы. В частности, снижение уровня АФК могло быть причиной противовоспалительного действия водорода. При этом другая часть эффектов молекулярного водорода, наоборот, однозначно характерна для прооксидантов. Так, например, увеличение уровня экспрессии Nrf2 является одним из основных факторов адаптационного ответа на электрофилы и АФК [28]. Это противоречие длительное время оставалось нерешенным. В контексте действия H_2 на митохондрии также существуют противоречия. По некоторым данным, снижение синтеза митохондриальных АФК под действием водорода происходило из-за понижения мембранного потенциала и вызванного этим предотвращения обратного переноса электронов на комплекс I дыхательной цепи [29]. Однако результаты исследования на культуре раковых клеток, наоборот, свидетельствуют об увеличении мембранного потенциала митохондрий [30].

Оба указанных противоречия можно объяснить, если предположить, что H_2 функционирует не только как поглотитель радикалов, но и как фактор, вызывающий митохондриальный гормезис (адаптивную реакцию), и тем самым противодействующий ОС в клетках [30]. Показано, что H_2 стимулировал митофагию [31] – процесс утилизации поврежденных митохондрий со сниженным потенциалом. В таком случае повышение мембранного потенциала митохондрий будет наблюдаться только через какое-то время после воздействия водорода, когда популяция митохондрий успеет обновиться. То же касается и активации Nrf2-каскада – на первом этапе он активируется из-за прооксидантного действия водорода (связанного с нарушением работы дыхательной цепи митохондрий), а далее экспрессия генов антиоксидантной системы защиты приводит, наоборот, к нейтрализации АФК и противовоспалительным эффектам. В пользу теории митохондриального гормезиса свидетельствует также то, что H_2 стимулировал пролиферацию раковых клеток за счет индукции митохондриального ответа на несвернутые белки [32], который как раз и является типичным активатором митохондриального гормезиса [33, 34].

Предлагаемый механизм действия молекулярного водорода

Несмотря на привлекательность концепции митохондриального гормезиса, для ее обоснования до недавнего времени не хватало данных о существовании непосредственного сенсора водорода в митохондриях. Среди возможных мишеней действия H_2 в митохондриях отмечался в т. ч. убихинон [35]. Однако повышение количества убихинона является лишь частью общей адаптивной реакции. Согласно последним данным сделано заключение, что непосредственным сенсором H_2 являются гемы в составе комплексов дыхательной цепи. Также недавно показано воздействие водорода на порфирины (в т. ч. гемы) и выявлен химический механизм их взаимодействия [36]. Оказалось, что в присутствии углекислоты растворенный в воде водород запускал каскад химических модификаций в активном (связывающем ион железа) центре порфириновой молекулы, что в итоге приводило к образованию ковалентной связи CO-группы с гемом. Таким образом, водород при высокой концентрации CO_2 может приводить к такому же токсическому эффекту, как и угарный газ (монооксид углерода). Поскольку в матриксе митохондрий происходит образование CO_2 в цикле Кребса, а его концентрация при активном метаболизме велика, именно в митохондриях стимулируемая водородом реакция ковалентной модификации гемов может протекать с наибольшей интенсивностью. Это также находится в полном согласии с тем, что экспрессия гемоксигеназы наиболее существенно и достоверно увеличивалась при H_2-терапии [15–19].

В связи с этим влияние водорода на гемы является недостающим звеном, которое не позволяло ранее сформулировать полный и непротиворечивый молекулярный механизм действия H_2. Более того, в отличие от монооксида углерода, водород обладает избирательным действием на гемы в области с повышенной концентрацией углекислоты (CO_2), благодаря чему H_2 приобретает митохондриально-направленное действие.

Наиболее выраженные эффекты водорода, наблюдавшиеся у людей, животных и на клеточных линиях, сводятся к следующему:

- нейтрализация гидроксил-радикала и пероксинитрита;
- блокирование провоспалительных сигнальных каскадов;
- активация Nrf2 и гемоксигеназы;
- кратковременное снижение мембранного потенциала митохондрий;
- митохондриальная реакция на несвернутые белки и митофагия;
- обновление популяции митохондрий.

Механизм действия молекулярного водорода кратко представлен на рисунке.

В клетке при повышении уровня АФК происходит конкуренция между несколькими стрессовыми каскадами, в частности, между активацией Nrf2 и Nf-ϰB. Оба эти каскада направлены на защиту клетки и стимулируют антиоксидантную защиту, однако обладают существенно различным влиянием на иммунные клетки, т. к. только Nf-ϰB стимулировал экспрессию провоспалительных цитокинов и был необходим для активации инфламмасомы, вызывающей клеточную смерть по механизму пироптоза, связанному с развитием сепсиса [37]. Nf-ϰB эффективен для устранения повреждений организма, связанных с инфекцией

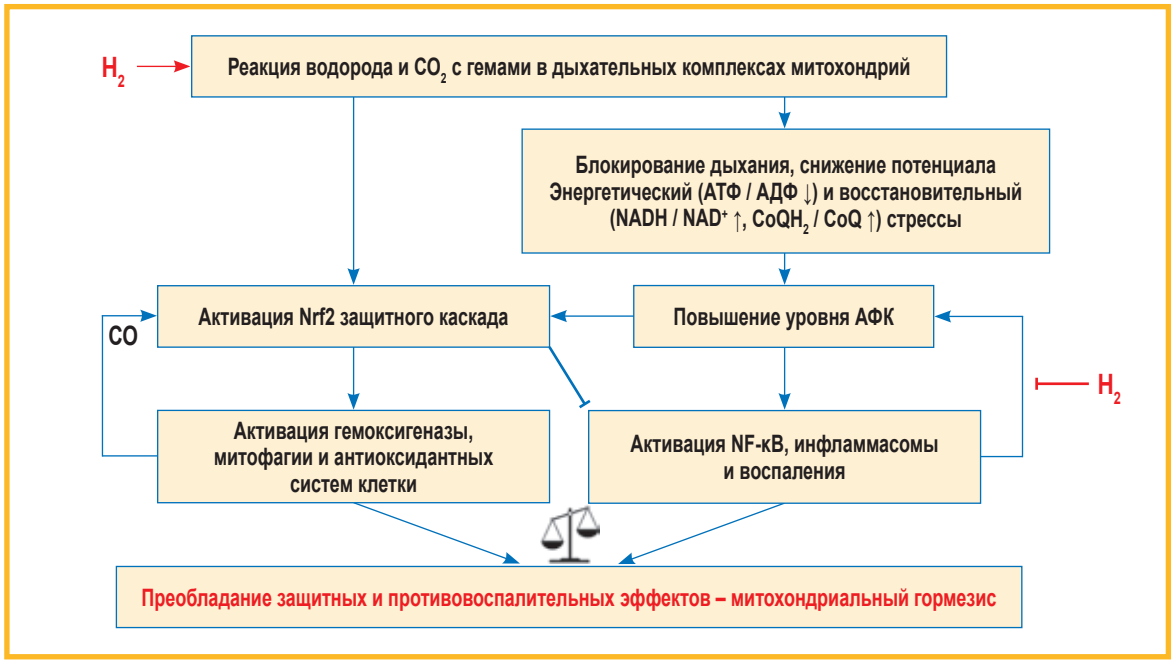


Рисунок. Схема действия молекулярного водорода на внутриклеточном уровне
Примечание: CO_2 – углекислый газ; АТФ – аденозинтрифосфат; АДФ – аденозиндифосфат; NADH / NAD^+ – соотношение восстановленной и окисленной форм никотинамидадениндинуклеотида; $CoQH_2$ – убихинол; CoQ – убихинон; Nrf2 (*Nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) – фактор 2, связанный с ядерным эритроид-2-фактором; NF-ϰB (*Nuclear factor ϰB*) – ядерный фактор ϰB.

Figure. Mechanism of the action of molecular hydrogen at the intracellular level

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

и требующих высокой активности иммунной системы. В то же время его гиперактивация по иным причинам (например, при повышенном синтезе АФК из-за нарушений метаболизма или гипоксии) будет приводить к усугублению повреждений, причем процесс может приобрести автокаталитический (самоусиливающийся) характер [38]. Пути, активируемые Nrf2 и Nf-ϰB, тесно взаимосвязаны, конкурируют за связывание с одним транскрипционным коактиватором и могут подавлять друг друга различными косвенными способами [27]. В этом контексте в действии молекулярного водорода становятся очень важными 2 фактора – его прямое действие на гемы и антиоксидантное действие по отношению к АФК. Присутствие H_2, с одной стороны, не дает ОС достигнуть той интенсивности, при которой сигнальный путь, активируемый Nf-ϰB, начнет необратимо превалировать, вызывая гибель клеток, а с другой – сохраняет менее активные сигнальные формы АФК и активирует Nrf2 из-за накопления поврежденных гемов. Таким образом, эти два уникальных свойства приводят к формированию условий, в которых Nrf2-каскад становится превалирующим, а Nf-ϰB – малоактивен.

Интересно отметить также, что при расщеплении гемов гемоксигеназой высвобождается также молекула монооксида углерода CO, которая сама является сигнальной и известна как активатор Nrf2 и фактор, вызывающий адаптацию к ишемии [39]. В целом эффекты малых доз монооксида углерода схожи с эффектами молекулярного водорода – он также препятствует воспалению и сепсису и используется в терапии [40]. Механизм действия CO, по-видимому, также в основном связан с ковалентным связыванием с гемами и компенсирующей активацией гемоксигеназы. При индукции гемоксигеназы при воздействии молекулярного водорода повышение концентрации CO может выступать в качестве положительной обратной связи – дополнительно стабилизировать активацию Nrf2.

Помимо внутриклеточных эффектов молекулярного водорода, необходимо отметить также возможность его влияния на организм на эндокринном уровне [41]. Наиболее вероятным гормоном, на который может оказывать влияние терапия водородной водой, является грелин [42, 43] – пептидный гормон, синтезируемый в основном в желудке, в связи с чем эффекты водорода на его синтез наиболее вероятны в случае перорального применения обогащенной водородом воды или высвобождающих водород частиц. Грелин обладает иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами [44], известно позитивное действие грелина на сердце, вазодилатацию, клеточную пролиферацию [45]. Таким образом, грелин может дополнять положительные эффекты H_2, вызванные его прямым внутриклеточным действием.

Ограничения и предосторожности при терапии молекулярным водородом

Практически все отмеченные в исследованиях положительные эффекты водорода на животных и людях наблюдаются при состояниях, так или иначе связанных с воспалением и ОС. Помимо прямого антиоксидантного действия водорода, как отмечено на рисунке, воздействие на систему внутриклеточной антиоксидантной защиты осуществляется посредством фактора транскрипции Nrf2. Важно подчеркнуть, что избыточная активация Nrf2 ведет к гиперстимуляции антиоксидантных систем, в частности избытку восстановленного глутатиона в клетке, т. е. провоцирует восстановительный стресс [46], который на уровне органов может привести, например, к кардиомиопатии [47]. Эти данные свидетельствуют о необходимости соблюдать баланс и избегать необоснованной стимуляции Nrf2 в условиях, когда отсутствуют патологии, связанные с избытком АФК и активных форм азота в организме. В этом отношении необходимо придерживаться схожих принципов умеренности, как и в применении антиоксидантов, избыток которых не менее опасен, чем их дефицит, и может также вести к гибели клеток и увеличивать риск развития некоторых видов рака [48].

Терапевтическое использование молекулярного водорода в случаях, связанных с острыми гипоксическими состояниями, крайне нежелательно, т. к. ковалентное связывание CO с гемом происходит только в условиях достаточно высоких концентраций углекислоты. Более того, при использовании H_2 подразумевается необходимость комбинированной терапии, направленной на снижение уровня гипоксии, например, посредством улучшения микроциркуляции в тканях и органах. Такой терапией могут быть классические фармакологические агенты, улучшающие микроциркуляцию по усмотрению специалистов. Перспективным представляется также использование комбинированной терапии с известным вазодилатирующим газом – оксидом азота. Молекулярный водород в этом случае, помимо прочего, может быть эффективен для устранения нежелательного образования пероксинитрита в организме [1], который может выделяться при реакции оксида азота с супероксидом [49].

С учетом того, что водород плохо растворяется в воде и быстро диффундирует в окружающую среду, а при ингаляциях используются его концентрации < 4 %, во избежание образования взрывоопасной смеси с кислородом, представляется маловероятным существенное влияние водородной терапии на распад гемоглобина или индукция критического нарушения функций митохондрий. Однако при терапии водородом не будет избыточным все же контролировать уровень билирубина – продукта распада гемов – и снижать дозировку при повышении этого показателя в крови.

Заключение

Таким образом, в работе не только представлены современные данные о механизмах действия молекулярного водорода, но и предлагается наиболее полный его вариант, при помощи которого разъясняется ряд логических противоречий в имеющихся до этого интерпретациях экспериментальных данных. Показано, что H_2 может вызывать адаптационную реакцию организма, при-

водящую к восстановлению функций поврежденных митохондрий и повышению устойчивости организма к гипоксическим состояниям. Этот механизм принято называть митохондриальным гормезисом. Действие H_2 происходит в присутствии CO_2, и в части молекулярных механизмов схоже с эффектами низких концентраций монооксида углерода – в своей основе они оба имеют слабую токсическую составляющую – повреждение гемов. Ключевым отличием действия H_2 от CO при этом является направленное действие H_2 на митохондрии, т. к. в них достигается наибольшая концентрация CO_2 по сравнению с другими областями клетки, а также способность H_2 восстанавливать активные формы кислорода и азота, которая препятствует развитию ОС. Благодаря этому водород проявляет комплексное противовоспалительное действие и является существенно более безопасным в применении, чем CO, хотя при его использовании в терапии требуется контроль токсичности, особенно в случае острых гипоксических состояний, связанных с повышением уровня CO_2 в тканях.

Литература / References

1. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K. et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat. Med*. 2007; 13 (6): 688–694. DOI: 10.1038/nm1577.
2. Mohd Noor M.N.Z., Alauddin A.S., Wong Y.H. et al. A systematic review of molecular hydrogen therapy in cancer management. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2023; 24 (1): 37–47. DOI: 10.31557/APJCP.2023.24.1.37.
3. Ramanathan D., Huang L., Wilson T., Boling W. Molecular hydrogen therapy for neurological diseases: a review of current evidence. *Med. Gas Res*. 2023; 13 (3): 94–98. DOI: 10.4103/2045-9912.359677.
4. Wu C., Zou P., Feng S. et al. Molecular hydrogen: an emerging therapeutic medical gas for brain disorders. *Mol. Neurobiol*. 2023; 60 (4):1749–1765. DOI: 10.1007/s12035-022-03175-w.
5. Li Y., Li G., Suo L., Zhang J. Recent advances in studies of molecular hydrogen in the treatment of pancreatitis. *Life Sci*. 2021; 264: 118641. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118641.
6. Hong C.T., Hu C.J., Lin H.Y., Wu D. Effects of concomitant use of hydrogen water and photobiomodulation on Parkinson disease: a pilot study. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100 (4): e24191. DOI: 10.1097/MD.0000000000024191.
7. Botek M., Krejčí J., Valenta M. et al. Molecular hydrogen positively affects physical and respiratory function in acute post-COVID-19 patients: a new perspective in rehabilitation. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022; 19 (4): 1992. DOI: 10.3390/ijerph19041992.
8. Kura B., Szantova M., LeBaron T.W. et al. Biological effects of hydrogen water on subjects with NAFLD: a randomized, placebo-controlled trial. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11 (10): 1935. DOI: 10.3390/antiox11101935.
9. Singh R.B., Tarnava A., Fatima G. et al. Can hydrogen water enhance oxygen saturation in patients with chronic lung disease? A non-randomized, observational pilot study. *Diseases*. 2023; 11 (4): 127. DOI: 10.3390/diseases11040127.
10. Sumbalová Z., Kucharská J., Rausová Z. et al. The effect of adjuvant therapy with molecular hydrogen on endogenous coenzyme Q10 levels and platelet mitochondrial bioenergetics in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2023; 24 (15): 12477. DOI: 10.3390/ijms241512477.
11. LeBaron T.W., Larson A.J., Ohta S. et al. Acute supplementation with molecular hydrogen benefits submaximal exercise indices: randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover pilot study. *J. Lifestyle Med*. 2019; 9 (1): 36–43. DOI: 10.15280/jlm.2019.9.1.36.
12. Joli J., Buck P., Zipfel S., Stengel A. Post-COVID-19 fatigue: a systematic review. *Front. Psychiatry*. 2022; 13: 947973. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.947973.
13. Johnsen H.M., Filtvedt W., Hiorth M., Klaveness J. Silicon nanoparticles for oral administration of molecular hydrogen. *Int. J. Pharm*. 2022; 629: 122371. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.122371.
14. Hancock J.T., Russell G. Downstream signalling from molecular hydrogen. *Plants (Basel)*. 2021; 10 (2): 367. DOI: 10.3390/plants10020367.
15. Chen H.G., Xie K.L., Han H.Z. et al. Heme oxygenase-1 mediates the anti-inflammatory effect of molecular hydrogen in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Int. J. Surg*. 2013; 11 (10): 1060–1066. DOI: 10.1016/j.ijsu.2013.10.007.
16. Li Y., Li Q., Chen H. et al. Hydrogen gas alleviates the Intestinal injury caused by severe sepsis in mice by increasing the expression of heme oxygenase-1. *Shock*. 2015; 44 (1): 90–98. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000382.
17. Li Y., Xie K., Chen H. et al. Hydrogen gas inhibits high-mobility group box 1 release in septic mice by upregulation of heme oxygenase 1. *J. Surg. Res*. 2015; 196 (1): 136–148. DOI: 10.1016/j.jss.2015.02.042.
18. Yu Y., Yang Y., Bian Y. et al. Hydrogen gas protects against intestinal injury in wild type but not NRF2 knockout mice with severe sepsis by regulating HO-1 and HMGB1 release. *Shock*. 2017; 48 (3): 364–370. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000856.
19. Zhang Y., Dong A., Xie K., Yu Y. Protective effects of hydrogen on myocardial mitochondrial functions in septic mice. *BioMed. Res. Int*. 2020; 2020: 1568209. DOI: 10.1155/2020/1568209.
20. Chen H., Mao X., Meng X. et al. Hydrogen alleviates mitochondrial dysfunction and organ damage via autophagy-mediated NLRP3 inflammasome inactivation in sepsis. *Int. J. Mol. Med*. 2019; 44 (4): 1309–1324. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4311.
21. Dumbuya J.S., Li S., Liang L. et al. Effects of hydrogen-rich saline in neuroinflammation and mitochondrial dysfunction in rat model of sepsis-associated encephalopathy. *J. Transl. Med*. 2022; 20 (1): 546. DOI: 10.1186/s12967-022-03746-4.
22. Ren J.D., Wu X.B., Jiang R. et al. Molecular hydrogen inhibits lipopolysaccharide-triggered NLRP3 inflammasome activation in macrophages by targeting the mitochondrial reactive oxygen species. *Biochim. Biophys Acta*. 2016; 1863 (1): 50–55. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2015.10.012.
23. Nie C., Ding X., Rong A. et al. Hydrogen gas inhalation alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by the inhibition of oxidative stress and NLRP3-mediated pyroptosis in rats. *Life Sci*. 2021; 272: 119248. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119248.
24. Ohta S. Molecular hydrogen is a novel antioxidant to efficiently reduce oxidative stress with potential for the improvement of mitochondrial diseases. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012; 1820 (5): 586–594. DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.05.006.
25. Ostojic S.M. Targeting molecular hydrogen to mitochondria: barriers and gateways. *Pharmacol. Res*. 2015; 94: 51–53. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.02.004.
26. Chen L.G., Zhang Y.Q., Wu Z.Z. et al. Peanut arachidin-1 enhances Nrf2-mediated protective mechanisms against TNF-α-induced ICAM-1 expression and NF-κB activation in endothelial cells. *Int. J. Mol. Med*. 2018; 41 (1): 541–547. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3238.
27. Saha S., Buttari B., Panieri E. et al. An overview of Nrf2 signaling pathway and its role in inflammation. *Molecules*. 2020; 25 (22): 5474. DOI: 10.3390/molecules25225474.
28. Nguyen T., Nioi P., Pickett C.B. The Nrf2-antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress. *J. Biol. Chem*. 2009; 284 (20): 13291–13295. DOI: 10.1074/jbc.R900010200.
29. Ishihara G., Kawamoto K., Komori N., Ishibashi T. Molecular hydrogen suppresses superoxide generation in the mitochondrial complex I and reduced mitochondrial membrane potential. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2020; 522 (4): 965–970. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.11.135.
30. Murakami Y., Ito M., Ohsawa I. Molecular hydrogen protects against oxidative stress-induced SH-SY5Y neuroblastoma cell death through the process of mitohormesis. *PloS One*. 2017; 12 (5): e0176992. DOI: 10.1371/journal.pone.0176992.
31. Yang Y.X., Fei W.Y., Liu M.S. et al. Molecular hydrogen promotes adipose-derived stem cell myogenic differentiation via regulation of mitochondria. *Curr. Stem Cell Res. Ther*. 2023; 18 (6): 864–875. DOI: 10.2174/1574888X17666220926115240.
32. Hasegawa T., Ito M., Hasegawa S. et al. Molecular hydrogen enhances proliferation of cancer cells that exhibit potent mitochondrial unfolded protein response. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23 (5): 2888. DOI: 10.3390/ijms23052888.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

33. Tran H.C., Van Aken O. Mitochondrial unfolded protein-related responses across kingdoms: similar problems, different regulators. *Mitochondrion*. 2020; 53: 166–177. DOI: 10.1016/j.mito.2020.05.009.
34. Suárez-Rivero J.M., Pastor-Maldonado C.J., Povea-Cabello S. et al. Activation of the mitochondrial unfolded protein response: a new therapeutic target? *Biomedicines*. 2022; 10 (7): 1611. DOI: 10.3390/biomedicines10071611.
35. Gvozdjáková A., Kucharská J., Kura B. et al. A new insight into the molecular hydrogen effect on coenzyme Q and mitochondrial function of rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 2020; 98 (1): 29–34. DOI: 10.1139/cjpp-2019-0281.
36. Jin Z., Zhao P., Gong W. et al. Fe-porphyrin: a redox-related biosensor of hydrogen molecule. *Nano Res*. 2023; 16 (2): 2020–2025. DOI: 10.1007/s12274-022-4860-y.
37. Zheng X., Chen W., Gong F. et al. The Role and Mechanism of pyroptosis and potential therapeutic targets in sepsis: a review. *Front. Immunol*. 2021; 12: 711939. DOI: 10.3389/fimmu.2021.711939.
38. Нестеров С.В., Ягужинский Л.С., Подопригора Г.И., Нарциссов Я.Р. Автокаталитический цикл в патогенезе сахарного диабета: биохимические и патофизиологические аспекты метаболической терапии с помощью натуральных аминокислот на примере глицина. *Сахарный диабет*. 2018; 21 (4): 283–292. DOI: 10.14341/DM9529. / Nesterov S.V., Yaguzhinsky L.S., Podoprigora G.I., Nartsissov Ya.R. [Autocatalytic cycle in the pathogenesis of diabetes mellitus: biochemical and pathophysiological aspects of metabolic therapy with natural amino acids on the example of glycine]. *Sakharnyy diabet*. 2018; 21 (4): 283–292. DOI: 10.14341/DM9529 (in Russian).
39. Wang B., Cao W., Biswal S., Doré S. Carbon monoxide-activated Nrf2 pathway leads to protection against permanent focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2011; 42 (9): 2605–2610. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.607101.
40. Cavicchioli F., Cesarotti I.M., Fangman M. et al. Carbon monoxide therapy using hybrid carbon monoxide-releasing/Nrf2-inducing molecules through a neuroprotective lens. *Chemistry*. 2021; 3 (3): 800–817. DOI: 10.3390/chemistry3030057.
41. Назаров Е.И., Мами Н., Хлусов И.А., Панов С.А. Принципы изменения гормонального статуса пациентки при реабилитации медицинскими газами. *Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины*. 2023; (3): 40–53. DOI: 10.5281/zenodo.8392145. / Nazarov E.I., Mami N., Panov S.A. [Principles of changing the patient's hormonal status in rehabilitation with medical gases]. *Aktual'nye problemy teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny*. 2023; (3): 40–53. DOI: 10.5281/zenodo.8392145 (in Russian).
42. Matsumoto A., Yamafuji M., Tachibana T. et al. Oral "hydrogen water" induces neuroprotective ghrelin secretion in mice. *Sci. Rep*. 2013; 3: 3273. DOI: 10.1038/srep03273.
43. Ostojic S.M. Does H2 alter mitochondrial bioenergetics via GHS-R1α activation? *Theranostics*. 2017; 7 (5): 1330–1332. DOI: 10.7150/thno.18745.
44. Логинова О.А., Орлова Е.Г., Ширшев С.В. Физиологические эффекты грелина. *Вестник Пермского университета*. Серия Биология. 2018; (4): 443–453. Доступно на: *https://press.psu.ru/index.php/bio/article/view/2773* / Loginova O.A., Orlova.E.G., Shirshev S.V. [Physiological effects of ghrelin]. *Vestnik Permskogo universiteta. Seriya Biologiya*. 2018; (4): 443–453. Available at: *https://press.psu.ru/index.php/bio/article/view/2773* (in Russian).
45. Васюкова О.В., Витебская А.В. Грелин: биологическое значение и перспективы применения в эндокринологии. *Проблемы эндокринологии*. 2006; 52 (2): 3–7. DOI: 10.14341/probl20065223-7. / Vasyukova O.V., Vitebskaya A.V. [Grelin: biological significance and prospects for use in endocrinology]. *Problemy endokrinologii*. 2006; 52 (2): 3–7. DOI: 10.14341/probl20065223-7 (in Russian).
46. Xiao W., Loscalzo J. Metabolic responses to reductive stress. *Antioxid. Redox Signal*. 2020; 32 (18): 1330–1347. DOI: 10.1089/ars.2019.7803.
47. Zhang X., Min X., Li C. et al. Involvement of reductive stress in the cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of heat shock protein 27. *Hypertension*. 2010; 55 (6): 1412–1427. DOI: 10.1161/hypertensionaha.109.147066.
48. Lu L.Y., Ou N., Lu Q.B. Antioxidant Induces DNA damage, cell death and mutagenicity in human lung and skin normal cells. *Sci. Rep*. 2013; 3: 3169. DOI: 10.1038/srep03169.
49. Ducrocq C., Blanchard B., Pignatelli B., Ohshima H. Peroxynitrite: an endogenous oxidizing and nitrating agent. *Cell. Mol. Life Sci*. 1999; 55 (9): 1068–1077. DOI: 10.1007/s000180050357.

Поступила: 30.10.23
Принята к печати: 11.12.24
Received: October 30, 2023
Accepted for publication: December 11, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Нестеров Семен Валерьевич – к. б. н., старший научный сотрудник Отделения биоэнергетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт"»; тел.: (499) 196-95-39 (доб.: 3268); e-mail: semen.v.nesterov@phystech.edu (SPIN-код: 1692-2290; ORCID: *http://orcid.org/0000-0002-4215-9963*)

Semen V. Nesterov, Candidate in Biology, Senior Researcher, Department of Bioenergetics, Federal State Budgetary Institution National Research Center "Kurchatov Institute"; tel.: (499) 196-95-39 (add. 3268); e-mail: semen.v.nesterov@phystech.edu (SPIN: 1692-2290; ORCID: *http://orcid.org/0000-0002-4215-9963*)

Рогов Антон Геннадьевич – к. б. н., начальник лаборатории молекулярной биоэнергетики Отделения биоэнергетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт"»; тел.: (499) 196-95-39 (доб.: 3268); e-mail: rogov_ag@nrcki.ru (SPIN: 4747-7189; ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-2286-4961*)

Anton G. Rogov, Candidate in Biology, Head of Molecular Bioenergetics Laboratory, Department of Bioenergetics, Federal State Budgetary Institution National Research Center "Kurchatov Institute"; tel.: (499) 196-95-39 (add.: 3268); e-mail: rogov_ag@nrcki.ru (SPIN: 4747-7189; ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-2286-4961*)

Василов Раиф Гаянович – д. б. н, профессор, заместитель руководителя по научной работе Отделения биоэнергетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт"»; тел.: (499) 196-71-00 (доб. 3204); e-mail: Vasilov_RG@nrcki.ru (SPIN: 4377-8126; ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-3247-3502*)

Raif G. Vasilov, Doctor in Biology, Professor, Deputy Head for Research, Department of Bioenergetics, Federal State Budgetary Institution National Research Center "Kurchatov Institute"; tel.: (499) 196-71-00 (add.: 32-04), e-mail: Vasilov_RG@nrcki.ru (SPIN: 4377-8126; ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-3247-3502*)

Участие авторов

Нестеров С.В. – сбор, анализ и обсуждение материала, написание текста
Рогов А.Г. – сбор, анализ и обсуждение материала
Василов Р.Г. – анализ и обсуждение материала, концепция исследования
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

Nesterov S.V. – collection, analysis and discussion of the material, writing the text
Rogov A.G. – collection, analysis and discussion of the material
Vasilov R.G. – analysis and discussion of the material, research concept
All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-3504

Check for updates

Роль тучных клеток в патогенезе хронической обструктивной болезни легких

А.В.Будневский [1], С.Н.Авдеев [2], Е.С.Овсянников [1], И.А.Савушкина [1] ✉, Я.С.Шкатова [1], В.В.Шишкина [1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10

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

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из основных причин хронической неинфекционной заболеваемости и смертности во всем мире. Несмотря на подробно изученные роли макрофагов, Т-лимфоцитов, нейтрофилов и других клеток в развитии хронического воспаления при данном заболевании, в последние годы все чаще рассматривается значение тучных клеток (ТК). **Целью** работы явилось обобщение данных экспериментальных и клинических исследований возможной роли ТК в патогенезе ХОБЛ. Для этого в обзоре проанализированы данные о связи ТК и показателей функции внешнего дыхания при ХОБЛ, а также особенности распределения субпопуляций ТК в различных отделах дыхательных путей. Затронут вопрос об участии протеаз (химазы и триптазы) в развитии воспалительных и фиброзных изменений при ХОБЛ. Представлены результаты исследований, свидетельствующие о возможном участии химазы в ремоделировании легочных артерий, повышении секреции муцинов и замедлении репарации эпителия дыхательных путей. Уделяется внимание роли триптазы ТК в развитии фиброзных изменений легких и дыхательных путях при ХОБЛ. Отдельный раздел обзора посвящен хемокинам, способствующим миграции ТК, и их специфичному рецептору, которые играют особую роль в развитии воспаления при ХОБЛ. **Заключение.** Имеющиеся данные свидетельствуют о существенном значении ТК в патогенезе ХОБЛ. Ввиду противоречивости некоторых результатов необходимо проведение дальнейших клинических исследований в более крупных когортах пациентов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, тучные клетки, химаза, триптаза.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование отсутствовало.

© Будневский А.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Савушкина И.А., Шкатова Я.С., Шишкина В.В. Роль тучных клеток в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2024; 34 (1): 65–73. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3504

The role of mast cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease

Andrey V. Budnevsky [1], Sergey N. Avdeev [2], Evgeniy S. Ovsyannikov [1], Inessa A. Savushkina [1] ✉, Yanina S. Shkatova [1], Viktoriya V. Shishkina [1]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N.N.Burdenko Voronezh State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Studencheskaya 10, Voronezh, 394622, Russia

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

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of major causes of chronic noncommunicable diseases and mortality worldwide. The roles of macrophages, T-lymphocytes, neutrophils, and other cells in the development of chronic inflammation in this disease are well studied, but more and more researchers have focused on mast cells (MC) in recent years. **The aim** of this work is to summarize the data of experimental and clinical studies on the possible role of MCs in the pathogenesis of COPD. To this end, the review analyzed data on the relationship between MCs and respiratory function parameters in COPD, as well as the distribution of MCs subpopulations in different parts of the respiratory tract. The involvement of proteases (chymase and tryptase) in the development of inflammatory and fibrotic changes in COPD is discussed. The review presents research findings that indicate the possible involvement of chymase in pulmonary artery remodeling, increased secretion of mucins, and slowing down the airway epithelial repair. The role of MC tryptase in the development of fibrotic changes in the lungs and airways in COPD is also highlighted. A separate section of the review is devoted to chemokines that promote MC migration and their specific receptor. Chemokines play a special role in the development of inflammation in COPD. **Conclusion.** The available data suggest that MCs play a major role in the pathogenesis of COPD. Because of the inconsistency of some results, further clinical studies in larger cohorts of patients are needed.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, mast cells, chymase, tryptase.

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

Funding. The publication was not sponsored.

© Budnevskiy A.V. et al., 2024

For citation: Budnevskiy A.V., Avdeev S.N., Ovsyannikov E.S., Savushkina I.A., Shkatova Ya.S., Shishkina V.V. The role of mast cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2024; 34 (1): 65–73 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3504

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из основных причин хронической неинфекционной заболеваемости. В настоящее время она является 3-й по распространенности причиной смерти в мире, составляя 6 % от общего числа смертей [1]. К 2060 г. ожидается глобальный рост смертности от ХОБЛ и сопутствующей ей патологии – с 3,23 до 5,4 млн в год [2]. Кроме того, ХОБЛ часто сочетается с другими хроническими заболеваниями, что значительно снижает качество жизни пациентов [3, 4].

ХОБЛ характеризуется хроническим воспалительным процессом легких, что приводит к прогрессирующей и необратимой обструкции дыхательных путей. Воспаление дыхательных путей при ХОБЛ отличается увеличением количества нейтрофилов, макрофагов, $CD8^+$ Т-лимфоцитов, реже – эозинофилов, а также повышением уровня провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин (IL)-8, фактор некроза опухоли-α (*tumor necrosis factor-α* – TNF-α), лейкотриен В4, облегчающих миграцию полиморфноядерных клеток в зону воспаления [5–7]. Макрофаги, которые накапливаются в альвеолах и бронхиолах, продуцируют активные формы кислорода и металлопротеиназы, например эластазу, разрушающие внеклеточный матрикс, что приводит к повреждению паренхимы легких и развитию эмфиземы [7]. Особенностью макрофагов является способность активироваться непосредственно под воздействием табачного дыма, поэтому они рассматриваются как ключевые воспалительные клетки при ХОБЛ. Кроме того, $CD68^+$ макрофаги могут быть связующим звеном между локальным воспалением в легких и системными проявлениями ХОБЛ [7]. Однако изучение и других клеток, возможно вовлеченных в воспалительный процесс при ХОБЛ, представляет интерес и продолжается на данный момент. Например, в данном ключе в последние годы пересматривается значение тучных клеток (ТК), играющих важную роль в патогенезе бронхиальной астмы (БА) [8].

Первоначально проводились попытки оценить взаимосвязь между интенсивностью курения и количеством ТК в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ), биоптатах дыхательных путей и легких. В исследовании *Y.Wen et al.* участвовали больные ХОБЛ с легкой и средней степенью нарушения бронхиальной проходимости: курящие в настоящий момент ($n = 17$) и прекратившие курение $\geqslant$ 6 мес. назад ($n = 17$) [9]. Было выявлено увеличение абсолютного числа ТК в мокроте курящих лиц по сравнению с бывшими курильщиками ($p < 0,05$), однако статистически значимые различия в количестве ТК в БАЛЖ ($p > 0,05$) и при анализе триптазы ТК в биопсийном материале субсегментарного бронха правой нижней доли легкого среди исследуемых групп не обнаружены. Выявлены положительные корреляции количества ТК в биопсийном материале бывших курильщиков с некоторыми показателями функции внешнего дыхания (ФВД) – исходным и постбронходилатационным объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) ($p = 0,02$ и $p = 0,03$ соответственно), исходной максимальной объемной скоростью выдоха в интервале 25–75 % форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ($МОС_{25–75}$) ($p = 0,02$), постбронходилатационной пиковой скоростью выдоха ($p = 0,01$), исходной и постбронходилатационной $МОС_{25–75}$ ($p = 0,03$ и $p = 0,04$ соответственно).

В исследование *A.Soltani et al.* были включены пациенты с ХОБЛ (курящие ($n = 17$) и бывшие курильщики ($n = 15$)) и без нее (курящие ($n = 15$) и некурящие ($n = 17$)). Всем участникам ($n = 64$) были проведены эндобронхиальная биопсия и дыхательные функциональные тесты [10]. У 41 % всех пациентов с ХОБЛ был отмечен статистически значимый бронходилатационный ответ (у 41 % курящих и 40 % бывших курильщиков), однако корреляции между бронходилататорной реакцией и количеством ТК в гладких мышцах (ГМ) бронхов не выявлено. У пациентов с ХОБЛ со слабо выраженным бронходилатационным ответом плотность триптаза-положительных ТК в ГМ дыхательных путей положительно коррелировала с $ОФВ_1$ ($p < 0,05$), а количество химаза-положительных ТК положительно коррелировало с ФЖЕЛ ($p < 0,01$) и отрицательно – с $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ ($p < 0,05$). Во всех исследуемых группах обнаружена положительная корреляция плотности периваскулярно расположенных ТК в ретикулярных структурах базальной мембраны с площадью сосудов в биоптатах бронхов. Среднее число ТК и плотность периваскулярно расположенных ТК в ретикулярных структурах базальной мембраны у здоровых некурящих добровольцев оказались статистически значимо ниже – следовательно, ТК могут быть вовлечены в усиление ангиогенеза в ретикулярных структурах базальной мембраны.

Исследование *Н.А.Кузубовой и соавт.* с созданием модели ХОБЛ у крыс посвящено изучению взаимосвязи ТК и сократительной активности ГМ бронхов [11]. Крысы ($n = 27$) были разделены на 3 группы: подвергавшиеся воздействию диоксида азота на протяжении 60 дней ($n = 11$); получавшие через маску до ингаляции диоксида азота кромогликат натрия для стабилизации мембран ТК, начиная с 31-го дня исследования ($n = 11$); контрольная интактная группа ($n = 5$). По завершении эксперимента крыс усыпляли и проводили гистологическое исследование легких. Сократительную активность ГМ бронхов оценивали *in vitro* с использованием электромеханического преобразователя и записью миограммы. Выявлено, что у крыс, подвергшихся воздействию диоксида азота, количество ТК оказалось выше, чем у крыс в группе контроля. В группе крыс, получавших ингаляции кромогликата натрия, наблюдалось предотвращение гиперреактивности ГМ бронхов. Таким образом, можно предположить, что механизм бронхиальной гиперреактивности при ХОБЛ опосредован, в т. ч. эффектами ТК.

О роли ТК в патогенезе обструкции дыхательных путей при ХОБЛ свидетельствует также отрицательная корреляционная связь между количеством ТК слизистых оболочек в мелких дыхательных путях и наклоном альвеолярного плато (III фазы) теста вымывания азота за 1 цикл внешнего дыхания, выявленная в исследовании *Y.Nussbaumer-Ochsner et al.* [12]. Кроме

того, в процессе изучения биопсийного материала пациентов с ХОБЛ (n = 37), перенесших резекцию легкого по поводу рака легкого, был проведен анализ распределения ТК и их субпопуляций, а именно – слизистых (мукозных, триптаза-положительных) и соединительнотканных (серозных, химаза- и триптаза-положительных), в различных отделах дыхательных путей. Для исследования использовались фрагменты ткани, не пораженные опухолью. Было обнаружено, что количество ТК значительно выше в собственной пластинке и адвентиции малых дыхательных путей по сравнению с более крупными бронхами. Содержание химаза- и триптаза-положительных ТК оказалось выше в собственной пластинке слизистой оболочки, а также в адвентиции крупных дыхательных путей (40 и 78,9 % соответственно) по сравнению с малыми дыхательными путями (24,5 и 39,7 % соответственно). Содержание триптаза-положительных ТК в собственной пластинке и адвентиции мелких дыхательных путей было в 5 и 11 раз соответственно выше по сравнению с аналогичными структурными элементами крупных бронхов.

Распределение субпопуляций ТК в различных структурах органов дыхания и их связь со степенью бронхиальной обструкции были изучены и *C.K.Andersson et al.* [13]. В исследование были включены пациенты с ХОБЛ (n = 40), распределенные по группам в зависимости от степени нарушения бронхиальной проходимости, группа курящих или бывших курильщиков без ХОБЛ и контрольная группа лиц, которые никогда не курили. У пациентов с ХОБЛ по мере увеличения степени нарушения бронхиальной проходимости происходило постепенное и статистически значимое уменьшение количества триптаза-положительных ТК в мелких, средних и крупных дыхательных путях. Напротив, плотность химаза- и триптаза-положительных ТК в малых дыхательных путях и альвеолярной паренхиме оказалась статистически значимо выше, а степень дегрануляции ТК – статистически значимо более выраженной (p = 0,04) в группе пациентов с крайне тяжелой степенью нарушения бронхиальной проходимости по сравнению с контрольными группами. У пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой отмечалось увеличение количества ТК, экспрессирующих TGF-β (*transforming growth factor beta*). Плотность химаза- и триптаза-положительных ТК в малых дыхательных путях и паренхиме отрицательно, а количество триптаза-положительных ТК в легочных сосудах и паренхиме положительно коррелировали с $ОФВ_1$ / ЖЕЛ и $ОФВ_1$.

Хроническая обструктивная болезнь легких и протеазы тучных клеток

С развитием представлений о биологии компонентов секретома ТК особое внимание стало уделяться специфическим протеазам, детекция которых при морфологическом анализе предоставляет возможности для понимания развивающихся адаптивных и патологических процессов [14]. Наиболее значимые из этих протеаз – химаза и триптаза – играют одну из ключевых ролей в формировании фенотипа тканевого микроокружения и поэтому являются важными объектами исследований как диагностические маркеры и в качестве перспективной фармакологической мишени [15–17].

Химаза тучных клеток

Эффекты химазы изучались в экспериментальных исследованиях на животных. Было выявлено, что ее ингибирование приводит к торможению воспалительного процесса. Например, *B.E.Maryanoff et al.* изучено ингибирование химазы на модели мышей, подвергавшихся воздействию табачного дыма [18]. Внутривенное введение ингибитора катепсина G и химазы RWJ-355871 вызывало снижение количества нейтрофилов в БАЛЖ (p < 0,05) и хемокина, полученного из кератиноцитов (гомолог IL-8 у мышей), что указывает на участие катепсина G и химазы в воспалении дыхательных путей.

В исследовании *T.Wang et al.* хомяки в течение 4 мес. подвергались воздействию сигаретного дыма по 30 мин. дважды в день [19]. Проведенный анализ выявил заметное увеличение (почти в 2,5 раза) относительного уровня белка химазы и ее уровня в адвентиции и гиперплазированной интиме артериол легких хомяков, подвергшихся воздействию дыма, по сравнению с контрольной группой. Результаты полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией согласуются с вышеизложенными: воздействие сигаретного дыма индуцировало увеличение содержания матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) химазы в легких хомяков (p < 0,05). В этом же исследовании проводилось ингибирование химазы химостатином, в результате чего наблюдалось менее выраженное ремоделирование легочных артерий и значительное снижение уровней ангиотензина II, TGF-β1, p-Smad2 (*similar to mothers against decapentaplegic, homolog 2*) и p-Smad3 (*similar to mothers against decapentaplegic, homolog 3*). Анализ результатов показал, что воздействие сигаретного дыма вызывает усиление накопления ангиотензина II и активацию сигнального пути TGF-β1 / Smad, который может быть подавлен ингибированием химазы.

В клинических исследованиях уделялось немалое внимание и анализу химаза-положительных ТК. Так, *D.Kosanovic et al.* определялось количество химаза-положительных ТК в тканях легких пациентов с ХОБЛ (n = 9), больных идиопатической легочной артериальной гипертензией (ИЛАГ), перенесших трансплантацию легких (n = 9), и здоровых лиц (n = 9) [20]. В легочной ткани пациентов с ХОБЛ обнаружено повышенное количество химаза-положительных ТК (особенно значительно – периваскулярных) по сравнению с легкими здоровых людей, однако у пациентов с ИЛАГ отмечено увеличение и числа ТК, и содержания химаза-положительных ТК. Также отмечено увеличение процента дегрануляции ТК у пациентов с ХОБЛ и ИЛАГ по сравнению с контролем. Наконец, выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь между $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ и об-

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

щим количеством ТК ($p < 0,01$), между $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ и количеством химаза-положительных ТК ($p < 0,01$).

В нескольких исследованиях изучались эффекты химазы в отношении эпителия дыхательных путей. Так, *S.H.He et al.* обнаружено, что в первично культивированном эпителии бронхов человека химаза вызывает дозозависимое увеличение секреции MUC5AC (*mucin* 5AC) максимально на 38 % и муцина DBA (*dolichos biflorus agglutinin*) на 98% по сравнению с исходным уровнем, а в клетках нативного эпителия бронхов человека секреция муцина DBA под воздействием химазы возрастает на 121 % [21].

Химаза ТК оказывает влияние и на процесс восстановления эпителия дыхательных путей. В исследовании *P.Gordins et al.* наблюдалась дозозависимая задержка заживления поврежденных эпителиальных клеток дыхательных путей в присутствии рекомбинантной человеческой химазы [22]. Ее воздействие на восстановление эпителия полностью предотвращалось тепловой инактивацией фермента или предварительной инкубацией с ингибитором протеазы.

В исследовании *X.Zhou et al.* бронхиальные кольца и монослой клеток 16HBE (бронхиального клеточного эпителия) инкубировались с химазой ТК в различных дозировках или с различными ингибиторами [23] и было установлено, что химаза ТК вызывает глубокие изменения морфологии эпителиального слоя бронхов. После инкубации с ней наблюдалось уменьшение длины неповрежденного эпителия на 40 %, отслоение базальных клеток и клеток столбчатого эпителия. Это связано с изменением секреции и активацией матриксной металлопротеиназы-2/9. С помощью иммуноцитохимического исследования выявлено снижение под действием химазы экспрессии в слоях неповрежденных эпителиальных клеток окклюдина, клаудина-4, белка плотных контактов-1, Е-кадгерина, киназы фокальной адгезии и цитокератина. Таким образом, химаза ТК оказывает влияние на ремоделирование тканей, нарушает соединения эпителиальных клеток, замедляет заживление ран и снижает барьерную функцию эпителия, вызывая дисфункцию стенки дыхательных путей и изменения внеклеточного матрикса.

Чтобы установить закономерности преимущественной локализации химаза-положительных ТК при ХОБЛ, *M.M.Gosman et al.* были проанализированы образцы тканей легких и дыхательных путей пациентов с ХОБЛ ($n = 19$) и лиц из группы контроля, перенесших резекцию легкого по поводу карциномы легкого ($n = 10$) [24]. Для исследования использовались участки тканей, не задействованные в онкопроцессе. С помощью иммуногистохимических методов исследования было выявлено, что количество химаза-положительных ТК статистически значимо выше в эпителии крупных дыхательных путей пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой ($p = 0,05$). Примечательно, что количество ТК, содержащих химазу, было выше в субэпителиальной области малых дыхательных путей по сравнению с крупными именно у больных ХОБЛ ($p = 0,03$), но не у здоровых лиц ($p = 0,88$). Число химаза-положительных ТК в ГМ малых дыхательных путей положительно коррелировало со значениями $ОФВ_1$ ($p = 0,02$).

Триптаза тучных клеток

Не меньший интерес представляет и исследование роли триптазы ТК при ХОБЛ. *X.Zhang et al.* было показано, что активность триптазы в мокроте больных ХОБЛ с тяжелой степенью нарушения бронхиальной проходимости ($ОФВ_1 \leqslant 30\ \%_{долж.}$) в 3,4 раза выше, чем у пациентов с легкой ($ОФВ_1 \geqslant 80\ \%_{долж.}$) [25]. Кроме того, авторами создана модель ХОБЛ на крысах, которых подвергали воздействию сигаретного дыма на протяжении 36 нед. По окончании исследования выявлено, что уровень триптазной активности в БАЛЖ крыс повысился в 2,6 раза. Эти результаты показывают, что увеличение активности триптазы ТК непосредственно связано с курением и ХОБЛ.

В упомянутом ранее исследовании *M.M.Gosman et al.* было также проанализировано распределение триптаза-положительных ТК в различных отделах дыхательных путей [24]. В субэпителиальном слое крупных дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ при сравнении с контрольной группой ($p = 0,04$) их количество оказалось статистически значимо меньшим. В малых дыхательных путях по сравнению с крупными количество триптаза-положительных ТК было выше в субэпителиальной области как у пациентов с ХОБЛ ($p = 0,01$), так и в контрольной группе ($p = 0,03$). В эпителии и субэпителии малых дыхательных путей количество триптаза-положительных ТК положительно коррелировало со значениями $ОФВ_1$ / ЖЕЛ ($p = 0,05$). Процент дегранулировавших как триптаза-, так и химаза-положительных клеток был выше в мелких дыхательных путях, однако статистически значимых различий между исследуемыми группами пациентов не обнаружено.

В экспериментальном исследовании на мышах *E.L.Beckett et al.* представлены доказательства вовлечения триптазы в процесс воспаления при ХОБЛ [26]. После 8 нед. регулярного введения строго контролируемого количества сигаретного дыма в дыхательные пути мышей развивались хроническое воспаление, гиперсекреция слизи, ремоделирование дыхательных путей и эмфизема, характерные для ХОБЛ и не исчезавшие самостоятельно или под действием глюкокортикостероидов. Наблюдались системное воздействие на скелетные мышцы и сердце и повышенная восприимчивость к респираторным инфекциям, а также увеличение количества макрофагов и ТК в легких в 3 раза по данным проточной цитометрии и гистохимического исследования. При прекращении ингаляции сигаретного дыма количество макрофагов и ТК оставалось повышенным.

У мышей с дефицитом протеазы-6 тучных клеток наблюдались иные эффекты. Количество ТК в их легких, подвергшихся воздействию дыма, было таким же, как и у мышей без дефицита, однако количество макрофагов оказалось значительно меньшим и коррелировало с количеством нейтрофилов в БАЛЖ, уровнем провоспалительных цитокинов (TNF-α и IL-1β) и хе-

мокина CXCL1 (*C-X-C chemokine motif ligand 1*). В исследовании также было показано, что рекомбинантная hTryptase-β (*tetramer-forming tryptase* β) в эксперименте *in vitro* индуцировала культивированные макрофаги, полученные из костного мозга мышей, что вызывало рост экспрессии транскриптов, кодирующих TNF-α, CXCL1 и IL-1β, уровень которых увеличивался в легких мышей с экспериментальной ХОБЛ.

Роль хемокинов и рецептора CXCR3

Согласно данным исследования *C.E.Brightling et al.*, ГМ дыхательных путей у больных БА продуцируют хемокин CXCL10 (*C-X-C motif chemokine ligand 10*), который индуцирует хемотаксис ТК посредством взаимодействия с рецептором CXCR3 (*C-X-C chemokine receptor type 3*) [27]. В связи с этим изучение хемокина CXCL10 и рецептора CXCR3 представляет отдельный интерес при воспалительных заболеваниях дыхательных путей. Кроме того, известно, что CXCL10 опосредует рекрутирование воспалительных клеток, таких как моноциты, и, следовательно, может играть важную роль в развитии ХОБЛ [28]. Наряду с CXCL9 (*C-X-C motif chemokine ligand 9*) и CXCL11 (*C-X-C motif chemokine ligand 11*), он относится к лигандам, специфично взаимодействующим с рецептором CXCR3. Данные хемокины могут экспрессироваться мононуклеарными клетками, нейтрофилами, Т-лимфоцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками сосудов, эпителиальными и ГМ-клетками бронхов [29]. После взаимодействия с рецептором CXCR3 хемокины привлекают лимфоциты в легкие, где под действием эффекторных $CD8^+$ Т-лимфоцитов происходят мембранолизис и апоптоз клеток, а В-лимфоциты синтезируют аутоантитела против эпителиальных и эндотелиальных клеток дыхательных путей и белка эластина, что приводит к эмфиземе легких [30].

В экспериментальном исследовании *H.Jing et al.* изучено влияние ингибиторов CXCL10 на мышах 3 групп: 1-я группа подвергалась воздействию только сигаретного дыма; 2-я – сигаретного дыма и нейтрализующих CXCL10 антител; 3-я – интактная группа контроля [31]. В 1-й группе отмечались изменения ФВД: увеличение ФЖЕЛ, функциональной остаточной и общей емкости легких и снижение $ОФВ_{50}$ (объем форсированного выдоха за 50 мс) / ФЖЕЛ; во 2-й группе показатели ФВД также изменялись, но в меньшей степени. При продолжении исследования с использованием эпителиальных клеток бронхов человека 16HBE *in vitro* было выявлено, что после ингибирующего воздействия CXCL10-нейтрализующих антител уровни экспрессии провоспалительных цитокинов – IL-6 и MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein 1*) – значительно снижались. Полученные данные свидетельствуют о том, что ингибирование CXCL10 может уменьшить воспалительную реакцию при ХОБЛ.

Роль CXCL10 в патогенезе ХОБЛ изучалась и в клинических исследованиях. Так, *Y.Wang et al.* определена взаимосвязь между однонуклеотидным полиморфизмом гена, ответственного за синтез CXCL10, и риском развития ХОБЛ [28]. У здоровых добровольцев ($n = 30$) были выявлены 4 варианта полиформизма CXCL10: *rs4256246*, *rs4508917*, *rs56061981* и *rs56316945*. Взаимосвязь между обнаруженными вариантами и риском развития ХОБЛ была дополнительно проанализирована у пациентов с ХОБЛ ($n = 480$) и здоровых добровольцев ($n = 488$). Выявлено, что, за исключением рецессивных моделей в обоих случаях, аллель Т *rs56061981* статистически значимо связана со снижением риска развития ХОБЛ, а аллель G *rs56316945* ассоциирована с увеличением этого риска. Кроме того, выявлена взаимосвязь между вариантом гена *rs56216945* и ухудшением показателей ФВД у больных ХОБЛ. Таким образом, существует взаимосвязь между полиморфизмом гена, ответственного за синтез CXCL10, и предрасположенностью к ХОБЛ.

В исследовании *C.Costa et al.* было определено, что концентрации хемокинов CCL5 (*C-C motif chemokine ligand 5*), CXCL9, CXCL10 и CXCL11 статистически значимо выше в мокроте пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми некурящими добровольцами ($p < 0{,}001$, $p < 0{,}001$, $p < 0{,}05$, $p < 0{,}05$ соответственно) [32].

Однако не только концентрация хемокинов, но и уровень экспрессии хемокиновых рецепторов могут играть роль в развитии воспаления при ХОБЛ. Так, *M.Saetta et al.* было подсчитано количество $CXCR3^+$-клеток и проанализирована экспрессия CXCL10 в периферических дыхательных путях курящих пациентов с ХОБЛ ($n = 7$), курящих с нормальной функцией легких ($n = 5$) и некурящих добровольцев с нормальной функцией легких ($n = 7$). Выявлена тенденция к увеличению количества $CXCR3^+$-клеток в подслизистой оболочке у курящих с нормальной функцией легких по сравнению с некурящими ($p = 0{,}06$), статистически значимая у курящих с ХОБЛ ($p = 0{,}02$). У последних в эпителии периферических дыхательных путей и стенке легочных артерий обнаружена повышенная экспрессия CXCL10, чего не отмечено у курящих лиц без ХОБЛ и некурящих с нормальной функцией легких [33].

В исследовании *L.Nie et al.* [34] после воздействия сигаретного дыма у «нокаутных» мышей с выключенным геном, отвечающим за экспрессию рецептора CXCR3, в отличие от мышей с сохраненной экспрессией CXCR3, выявлены меньшее количество $CD8^+$ Т-клеток в БАЛЖ и в легочной ткани ($p < 0{,}0001$), более низкие уровни IFN-γ ($p < 0{,}05$), CXCL9, CXCL11 ($p < 0{,}05$) и особенно CXCL10 ($p < 0{,}01$). Таким образом, показано, что CXCR3 – важный фактор воспаления легких под действием сигаретного дыма.

В другом экспериментальном исследовании на мышах *L.Nie et al.* также установлено, что CXCR3 играет значимую роль в опосредовании повреждения легочной ткани и ремоделировании дыхательных путей после кратковременного воздействия сигаретного дыма, возможно, за счет эффектов CXCL10 и индукции экспрессии мРНК матриксных металлопротеиназ [35].

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Участие триптазы тучных клеток в развитии фиброза

Фиброз и сужение просвета дыхательных путей – важные составляющие патогенеза ХОБЛ. Как известно, альвеолярные макрофаги и Т-лимфоциты вырабатывают ряд веществ, стимулирующих пролиферацию фибробластов. Особый интерес в этом процессе представляет влияние на него ферментов ТК.

Так, *I.A.Akers et al.* проанализирована роль триптазы ТК в пролиферации фибробластов [36]. В исследовании культуры фибробластов легких и дыхательных путей взрослых, легких плода человека и дермы инкубировались с триптазой. Она дозозависимо стимулировала пролиферацию фибробластов легких плода ($p < 0,01$), легких взрослых ($p < 0,01$) и дермальных фибробластов ($p < 0,01$). Фибробласты дыхательных путей оказались более чувствительными, а их число – примерно в 2 раза выше, чем фибробластов легких, стимулированных теми же концентрациями триптазы ($p < 0,01$). Кроме того, ингибиторы триптазы в эксперименте вызывали дозозависимое подавление индуцированной триптазой пролиферации фибробластов легких плода человека. На основании определения мРНК PAR-2 (*protease activated receptor 2*) и наличия его на поверхности клеток фибробластов легких было выдвинуто предположение, что в основе стимуляции триптазой ТК пролиферации фибробластов лежит PAR-2-опосредованный механизм, и именно в легких, но не в дерме. Таким образом, высвобождение триптазы из активированных ТК играет важную роль в развитии фиброзных изменений в легких при ХОБЛ.

Значение триптазы γ_1 (трансмембранной триптазы) ТК и гена P*rss*31 (*protease serine member S31*), кодирующего ее, было проанализировано в исследовании *P.M.Hansbro et al.* в модели на мышах [37]. В эксперименте участвовали группы генетически интактных мышей и трансгенных мышей с отсутствующим геном *Prss31* (*Prss31*-null), которые в течение 8 нед. подвергались действию сигаретного дыма в режиме, примерно соответствующем выкуриванию человеком 1 пачки сигарет в день. В результате исследования у мышей с сохраненным геном *Prss31* были обнаружены более выраженные фиброзные изменения в мелких дыхательных путях, а также большее количество макрофагов и нейтрофилов в БАЛЖ по сравнению с *Prss31*-null ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,05$). Таким образом, в данной экспериментальной модели доказана роль ТК и триптазы γ_1 в развитии фиброзных и воспалительных изменений в легких при ХОБЛ.

Заключение

Анализируя данные, представленные выше, стоит отметить, что, несмотря на возрастающий интерес к биологии ТК, их значение в патогенезе ХОБЛ изучено недостаточно. Большинство авторов сообщали результаты, основанные на анализе небольшого количества материала как клинических, так и экспериментальных исследований. При этом полученные данные иногда противоречат друг другу. Имеются сведения о влиянии сигаретного дыма на численность популяции ТК, которая различается даже у бывших курильщиков и у лиц, продолжающих курить. Многие исследования свидетельствуют об увеличении степени дегрануляции ТК у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми, хотя в исследовании *M.Gosman et al.* таких различий не выявлено.

В большинстве работ показано, что численность ТК выше в малых дыхательных путях по сравнению с более крупными, а также у больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми, что указывает на их возможную роль в патогенезе воспаления дыхательных путей. Существуют данные о различном распределении субпопуляций ТК: увеличении количества химаза- и триптаза-положительных ТК в крупных дыхательных путях и триптаза-положительных ТК в мелких дыхательных путях. Кроме того, данные субпопуляции клеток по-разному связаны со степенью нарушения бронхиальной проходимости: по мере ее увеличения плотность химаза- и триптаза-положительных ТК в малых дыхательных путях растет, в то время как количество триптаза-положительных ТК уменьшается, что свидетельствует об их различной и недостаточно выясненной роли в патогенезе ХОБЛ.

Исследование протеаз ТК открывает их разнообразные эффекты. В экспериментах на животных выявлено увеличение уровней как химазы, так и триптазы ТК легких под действием сигаретного дыма, в исследованиях *in vitro* установлена связь рекомбинантной триптазы с экспрессией некоторых цитокинов и хемокинов, а в клинических исследованиях показано увеличение химаза-положительных ТК у пациентов с ХОБЛ. По результатам других исследований можно говорить об участии химазы в ремоделировании легочных артерий, что подтверждается экспериментами на животных с ингибированием данного фермента и может гипотетически играть роль в развитии легочной гипертензии, тем более что существуют данные об увеличении при этом количества химаза-содержащих ТК. Химаза повышает секрецию муцинов и может замедлять заживление ран. Можно предположить, что увеличение числа химаза-положительных ТК при ХОБЛ за счет эффектов химазы может замедлять репарацию эпителия дыхательных путей, особенно в условиях его постоянного повреждения в результате курения.

Сравнительно новым направлением является изучение хемокинов, способствующих миграции ТК. CXCL10 опосредует рекрутирование моноцитов, влияет на экспрессию провоспалительных цитокинов IL-6 и MCP-1, их уровень отрицательно коррелирует с показателями ФВД и положительно – с количеством нейтрофилов в мокроте испытуемых. Таким образом, ингибирование CXCL10 может уменьшить воспалительную реакцию при ХОБЛ. Кроме того, выявлена взаимосвязь между определенными вариантами полиморфизма гена, ответственного за синтез CXCL10, и предрасположенностью к ХОБЛ, что открывает перспективы использования генетического тестирования с целью оценки риска развития ХОБЛ и проведения первичной профилактики.

Наконец, стоит отметить большое значение ТК и их протеаз в развитии фиброзных изменений легочной ткани. Несколько исследований разных авторов имеют схожие результаты и свидетельствуют, что высвобождение триптазы из активированных ТК играет важную роль в фибропролиферативном ответе при ХОБЛ.

Подводя итоги, следует отметить необходимость проведения дальнейших клинических исследований в более крупных когортах пациентов для установления взаимосвязей ТК и их субпопуляций со степенью бронхиальной обструкции, изучения хемокинов и рецепторов, через которые могут реализовываться эффекты ТК. Особое значение в данном аспекте приобретает определение протеазного профиля ТК, наиболее тонко отражающего их индуктивный потенциал в прогрессировании воспаления, ремоделировании интраорганной соединительной ткани и формировании фиброзных изменений.

Подробное описание роли ТК в патогенезе ХОБЛ позволит открыть новые возможности профилактики и диагностики данного заболевания, расширить спектр эффективных препаратов для лечения и, как следствие, улучшить прогноз для жизни и здоровья пациентов и снизить социальное и экономическое бремя ХОБЛ.

Литература

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. Fact sheets. Available at: *https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death* [Accessed: January 31, 2020].
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2022 Report. Available at: *https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf* [Accessed: January 31, 2021].
3. Будневский А.В., Исаева Я.В., Малыш Е.Ю., Кожевникова С.А. Легочная реабилитация как эффективный метод оптимизации лечебно-профилактических мероприятий у больных хронической обструктивной болезнью легких с метаболическим синдромом. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (8): 25–29. DOI: 10.17116/terarkh201688825-29.
4. Кожевникова С.А., Будневский А.В., Овсянников Е.С., Белов В.Н. Особенности клинического течения и качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне метаболического синдрома. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017; 12 (1): 20–23. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12006.
5. Провоторов В.М., Будневский А.В., Семенкова Г.Г., Шишкина Е.С. Провоспалительные цитокины при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина*. 2015; 93 (2): 5–9. Доступно на: *https://cyberleninka.ru/article/n/provospalitelnye-tsitokiny-pri-sochetanii-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-i-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih/viewer*
6. Valipour A., Aisanov Z., Avdeev S. et al. Recommendations for COPD management in Central and Eastern Europe. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2022; 16 (2): 221–234. DOI: 10.1080/17476348.2021.2023498.
7. Черняк Б.А., Петровский Ф.И. Воспаление при ХОБЛ: клиническое значение и возможности фармакотерапевтического контроля. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2008; (1): 23–28. Доступно на: *https://cyberleninka.ru/article/n/vospalenie-pri-hobl-klinicheskoe-znachenie-i-vozmozhnosti-farmakoterapevticheskogo-kontrolya/viewer*
8. Cruse G., Bradding P. Mast cells in airway diseases and interstitial lung disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 778: 125–138. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.04.046.
9. Wen Y., Reid D.W., Zhang D. et al. Assessment of airway inflammation using sputum, BAL, and endobronchial biopsies in current and ex-smokers with established COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2010; 5: 327–334. DOI: 10.2147/COPD.S11343.
10. Soltani A., Ewe Y.P., Lim Z.S. et al. Mast cells in COPD airways: relationship to bronchodilator responsiveness and angiogenesis. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (6): 1361–1367. DOI: 10.1183/09031936.00084411.
11. Kuzubova N.A., Lebedeva E.S., Titova O.N. et al. Role of mast cells in bronchial contraction in nonallergic obstructive lung pathology. *J. Smooth. Muscle Res.* 2017; 53: 90–99. DOI: 10.1540/jsmr.53.90.
12. Nussbaumer-Ochsner Y., Stolk J., Ferraz da Silva L.F. et al. Association of lung inflammatory cells with small airways function and exhaled breath markers in smokers – is there a specific role for mast cells? *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0129426. DOI: 10.1371/journal.pone.0129426.
13. Andersson C.K., Mori M., Bjermer L. et al. Alterations in lung mast cell populations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (3): 206–217. DOI: 10.1164/rccm.200906-0932OC.
14. Атякшин Д.А., Бухвалов И.Б., Тиманн М. Протеазы тучных клеток в формировании специфического тканевого микроокружения: патогенетические и диагностические аспекты. *Терапия*. 2018; 6 (24): 128–140. DOI: 10.18565/therapy.2018.6.128-140.
15. Ammendola M., Sacco R., Sammarco G. et al. Mast cell-targeted strategies in cancer therapy. *Transfus. Med. Hemother.* 2016; 43 (2):109–113. DOI: 10.1159/000444942.
16. Caughey G.H. Mast cell proteases as pharmacological targets. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 778: 44–55. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.04.045.
17. Dell'Italia L.J., Collawn J.F., Ferrario C.M. Multifunctional role of chymase in acute and chronic tissue injury and remodeling. *Circ. Res.* 2018; 122 (2): 319–336. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310978.
18. Maryanoff B.E., de Garavilla L., Greco M.N. et al. Dual inhibition of cathepsin G and chymase is effective in animal models of pulmonary inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (3): 247–253. DOI: 10.1164/rccm.200904-0627OC.
19. Wang T., Han S.X., Zhang S.F. et al. Role of chymase in cigarette smoke-induced pulmonary artery remodeling and pulmonary hypertension in hamsters. *Respir. Res.* 2010; 11 (1): 36. DOI: 10.1186/1465-9921-11-36.
20. Kosanovic D., Dahal B.K., Peters D.M. et al. Histological characterization of mast cell chymase in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Circ.* 2014; 4 (1): 128–136. DOI: 10.1086/675642.
21. He S.H., Zheng J. Stimulation of mucin secretion from human bronchial epithelial cells by mast cell chymase. *Acta Pharmacol. Sin.* 2004; 25 (6): 827–832. Available at: *https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15169640/*
22. Gordins P., Purkiss J.R., Lackie P.M. et al. The inhibition of epithelial repair by mast cell chymase. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115 (2, Suppl.): S206. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.12.837.
23. Zhou X., Wei T., Cox C.W. et al. Mast cell chymase impairs bronchial epithelium integrity by degrading cell junction molecules of epithelial cells. *Allergy*. 2019; 74 (7): 1266–1276. DOI: 10.1111/all.13666.
24. Gosman M.M., Postma D.S., Vonk J.M. et al. Association of mast cells with lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2008; 9 (1): 64. DOI: 10.1186/1465-9921-9-64.
25. Zhang X., Zheng H., Ma W. et al. Tryptase enzyme activity is correlated with severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Tohoku J. Exp. Med.* 2011; 224 (3): 179–187. DOI: 10.1620/tjem.224.179.
26. Beckett E.L., Stevens R.L., Jarnicki A.G. et al. A new short-term mouse model of chronic obstructive pulmonary disease identifies a role for mast cell tryptase in pathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (3): 752–762. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.11.053.
27. Brightling C.E., Ammit A.J., Kaur D. et al. The CXCL10/CXCR3 axis mediates human lung mast cell migration to asthmatic airway smooth muscle. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (10): 1103–1108. DOI: 10.1164/rccm.200409-1220OC.
28. Wang Y., Zhou Q., Dong L. et al. The effects of CXCL10 polymorphisms on COPD susceptibility. *Mol. Genet. Genomics*. 2018; 293 (3): 649–655. DOI: 10.1007/s00438-017-1408-z.
29. Кадушкин А.Г., Таганович А.Д. Роль хемокинов в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. *Медицинский журнал*. 2012; 2 (40): 139–144. Доступно на: *https://www.bsmu.by/medicaljournal/410ae4b922cd5f290bed413a27c7078a/*

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

30. Feghali-Bostwick C.A., Gadgil A.S., Otterbein L.E. et al. Autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 177 (2): 156–163. DOI: 10.1164/rccm.200701-014OC.
31. Jing H., Liu L., Zhou J., Yao H. Inhibition of C-X-C motif chemokine 10 (CXCL10) protects mice from cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Sci. Monit*. 2018; 24: 5748–5753. DOI: 10.12659/MSM.909864.
32. Costa C., Rufino R., Traves S.L. et al. CXCR3 and CCR5 chemokines in induced sputum from patients with COPD. *Chest*. 2008; 133 (1): 26–33. DOI: 10.1378/chest.07-0393.
33. Saetta M., Mariani M., Panina-Bordignon P. et al. Increased expression of the chemokine receptor CXCR3 and its ligand CXCL10 in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 165 (10): 1404–1409. DOI: 10.1164/rccm.2107139.
34. Nie L., Xiang R., Zhou W. et al. Attenuation of acute lung inflammation induced by cigarette smoke in CXCR3 knockout mice. *Respir. Res*. 2008; 9 (1): 82. DOI: 10.1186/1465-9921-9-82.
35. Nie L., Liu Z.J., Zhou W.X. et al. Chemokine receptor CXCR3 is important for lung tissue damage and airway remodeling induced by short-term exposure to cigarette smoking in mice. *Acta Pharmacol. Sin*. 2010; 31 (4): 436–442. DOI: 10.1038/aps.2009.192.
36. Akers I.A., Parsons M., Hill M.R. et al. Mast cell tryptase stimulates human lung fibroblast proliferation via protease-activated receptor-2. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2000; 278 (1): L193–201. DOI: 10.1152/ajplung.2000.278.1.L193.
37. Hansbro P.M., Hamilton M.J., Fricker M. et al. Importance of mast cell Prss31/transmembrane tryptase/tryptase-γ in lung function and experimental chronic obstructive pulmonary disease and colitis. *J. Biol. Chem*. 2014; 289 (26): 18214–18227. DOI: 10.1074/jbc.M114.548594.

Поступила 19.02.22
Принята к печати 04.10.22

References

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. Fact sheets. Available at: *https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death* [Accessed: January 31, 2020].
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2022 Report. Available at: *https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf* [Accessed: January 31, 2021].
3. Budnevsky A.V., Isaeva Ya.V., Malysh E.Yu., Kozhevnikova S.A. [Pulmonary rehabilitation as an effective method for optimizing therapeutic and preventive measures in patients with chronic obstructive pulmonary disease concurrent with metabolic syndrome]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016; 88 (8): 25–29. DOI: 10.17116/terarkh201688825-29 (in Russian).
4. Kozhevnikova S.A., Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., Belov V.N. [Particularity of the clinical course and quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease on the background of the metabolic syndrome]. *Meditsinkiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2017; 12 (1): 20–23. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12006 (in Russian).
5. Provotorov V.M., Budnevsky A.V., Semenkova G.G., Shishkina E.S. [Proinflammatory cytokines in combination of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease]. *Klinicheskaya meditsina*. 2015; 93 (2): 5–9. Available at: *https://cyberleninka.ru/article/n/provospalitelnye-tsitokiny-pri-sochetanii-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-i-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih/viewer* (in Russian).
6. Valipour A., Aisanov Z., Avdeev S. et al. Recommendations for COPD management in Central and Eastern Europe. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2022; 16 (2): 221–234. DOI: 10.1080/17476348.2021.2023498.
7. Chernyak B.A., Petrovskiy F.I. [Inflammation in COPD: clinical significance and possibilities of pharmacotherapeutic control]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2008; (1): 23–28. Available at: *https://cyberleninka.ru/article/n/vospalenie-pri-hobl-klinicheskoe-znachenie-i-vozmozhnosti-farmakoterapevticheskogo-kontrolya/viewer* (in Russian).
8. Cruse G., Bradding P. Mast cells in airway diseases and interstitial lung disease. *Eur. J. Pharmacol*. 2016; 778: 125–138. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.04.046.
9. Wen Y., Reid D.W., Zhang D. et al. Assessment of airway inflammation using sputum, BAL, and endobronchial biopsies in current and ex-smokers with established COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2010; 5: 327–334. DOI: 10.2147/COPD.S11343.
10. Soltani A., Ewe Y.P., Lim Z.S. et al. Mast cells in COPD airways: relationship to bronchodilator responsiveness and angiogenesis. *Eur. Respir. J*. 2012; 39 (6): 1361–1367. DOI: 10.1183/09031936.00084411.
11. Kuzubova N.A., Lebedeva E.S., Titova O.N. et al. Role of mast cells in bronchial contraction in nonallergic obstructive lung pathology. *J. Smooth. Muscle Res*. 2017; 53: 90–99. DOI: 10.1540/jsmr.53.90.
12. Nussbaumer-Ochsner Y., Stolk J., Ferraz da Silva L.F. et al. Association of lung inflammatory cells with small airways function and exhaled breath markers in smokers – is there a specific role for mast cells? *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0129426. DOI: 10.1371/journal.pone.0129426.
13. Andersson C.K., Mori M., Bjermer L. et al. Alterations in lung mast cell populations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 181 (3): 206–217. DOI: 10.1164/rccm.200906-0932OC.
14. Atyakshin D.A., Bukhvalov I.B., Timann M. [Mast cell proteases in specific tissular microenvironment formation: pathogenetic and diagnostical aspects]. *Terapiya*. 2018; 6 (24): 128–140. DOI: 10.18565/therapy.2018.6.128-140 (in Russian).
15. Ammendola M., Sacco R., Sammarco G. et al. Mast cell-targeted strategies in cancer therapy. *Transfus. Med. Hemother*. 2016; 43 (2):109–113. DOI: 10.1159/000444942.
16. Caughey G.H. Mast cell proteases as pharmacological targets. *Eur. J. Pharmacol*. 2016; 778: 44–55. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.04.045.
17. Dell'Italia L.J., Collawn J.F., Ferrario C.M. Multifunctional role of chymase in acute and chronic tissue injury and remodeling. *Circ. Res*. 2018; 122 (2): 319–336. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310978.
18. Maryanoff B.E., de Garavilla L., Greco M.N. et al. Dual inhibition of cathepsin G and chymase is effective in animal models of pulmonary inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 181 (3): 247–253. DOI: 10.1164/rccm.200904-0627OC.
19. Wang T., Han S.X., Zhang S.F. et al. Role of chymase in cigarette smoke-induced pulmonary artery remodeling and pulmonary hypertension in hamsters. *Respir. Res*. 2010; 11 (1): 36. DOI: 10.1186/1465-9921-11-36.
20. Kosanovic D., Dahal B.K., Peters D.M. et al. Histological characterization of mast cell chymase in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Circ*. 2014; 4 (1): 128–136. DOI: 10.1086/675642.
21. He S.H., Zheng J. Stimulation of mucin secretion from human bronchial epithelial cells by mast cell chymase. *Acta Pharmacol. Sin*. 2004; 25 (6): 827–832. Available at: *https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15169640/*
22. Gordins P., Purkiss J.R., Lackie P.M. et al. The inhibition of epithelial repair by mast cell chymase. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2005; 115 (2, Suppl.): S206. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.12.837.
23. Zhou X., Wei T., Cox C.W. et al. Mast cell chymase impairs bronchial epithelium integrity by degrading cell junction molecules of epithelial cells. *Allergy*. 2019; 74 (7): 1266–1276. DOI: 10.1111/all.13666.
24. Gosman M.M., Postma D.S., Vonk J.M. et al. Association of mast cells with lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res*. 2008; 9 (1): 64. DOI: 10.1186/1465-9921-9-64.
25. Zhang X., Zheng H., Ma W. et al. Tryptase enzyme activity is correlated with severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Tohoku J. Exp. Med*. 2011; 224 (3): 179–187. DOI: 10.1620/tjem.224.179.
26. Beckett E.L., Stevens R.L., Jarnicki A.G. et al. A new short-term mouse model of chronic obstructive pulmonary disease identifies a role for mast cell tryptase in pathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2013; 131 (3): 752–762. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.11.053.
27. Brightling C.E., Ammit A.J., Kaur D. et al. The CXCL10/CXCR3 axis mediates human lung mast cell migration to asthmatic airway smooth muscle. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 171 (10): 1103–1108. DOI: 10.1164/rccm.200409-1220OC.
28. Wang Y., Zhou Q., Dong L. et al. The effects of CXCL10 polymorphisms on COPD susceptibility. *Mol. Genet. Genomics*. 2018; 293 (3): 649–655. DOI: 10.1007/s00438-017-1408-z.
29. Kadushkin A.G., Taganovich A.D. [Role of chemokines in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease]. *Meditsinskiy zhurnal*. 2012; 2 (40): 139–144. Available at: *https://www.bsmu.by/medicaljournal/410ae4b922cd5f290bed413a27c7078a/* (in Russian).

30. Feghali-Bostwick C.A., Gadgil A.S., Otterbein L.E. et al. Autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 177 (2): 156–163. DOI: 10.1164/rccm.200701-014OC.
31. Jing H., Liu L., Zhou J., Yao H. Inhibition of C-X-C motif chemokine 10 (CXCL10) protects mice from cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Sci. Monit*. 2018; 24: 5748–5753. DOI: 10.12659/MSM.909864.
32. Costa C., Rufino R., Traves S.L. et al. CXCR3 and CCR5 chemokines in induced sputum from patients with COPD. *Chest*. 2008; 133 (1): 26–33. DOI: 10.1378/chest.07-0393.
33. Saetta M., Mariani M., Panina-Bordignon P. et al. Increased expression of the chemokine receptor CXCR3 and its ligand CXCL10 in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 165 (10): 1404–1409. DOI: 10.1164/rccm.2107139.
34. Nie L., Xiang R., Zhou W. et al. Attenuation of acute lung inflammation induced by cigarette smoke in CXCR3 knockout mice. *Respir. Res*. 2008; 9 (1): 82. DOI: 10.1186/1465-9921-9-82.
35. Nie L., Liu Z.J., Zhou W.X. et al. Chemokine receptor CXCR3 is important for lung tissue damage and airway remodeling induced by short-term exposure to cigarette smoking in mice. *Acta Pharmacol. Sin*. 2010; 31 (4): 436–442. DOI: 10.1038/aps.2009.192.
36. Akers I.A., Parsons M., Hill M.R. et al. Mast cell tryptase stimulates human lung fibroblast proliferation via protease-activated receptor-2. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2000; 278 (1): L193–201. DOI: 10.1152/ajplung.2000.278.1.L193.
37. Hansbro P.M., Hamilton M.J., Fricker M. et al. Importance of mast cell Prss31/transmembrane tryptase/tryptase-γ in lung function and experimental chronic obstructive pulmonary disease and colitis. *J. Biol. Chem*. 2014; 289 (26): 18214–18227. DOI: 10.1074/jbc.M114.548594.

Received: February 19, 2022
Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Будневский Андрей Валериевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-1171-2746*)
Andrey V. Budnevsky, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N.N.Burdenko Voronezh State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-00021171-2746*)

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

Овсянников Евгений Сергеевич – д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-8545-6255*)
Evgeniy S. Ovsyannikov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Faculty Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N.N.Burdenko Voronezh State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-8545-6255*)

Савушкина Инесса Алексеевна – ассистент кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: savushkinainessa@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-6988-1369*)
Inessa A. Savushkina, Assistant, Department of Faculty Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N.N.Burdenko Voronezh State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: savushkinainessa@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-6988-1369*)

Шкатова Янина Сергеевна – ассистент кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: yankashkat@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-5869-2888*)
Yanina S. Shkatova, Assistant, Department of Faculty Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N.N.Burdenko Voronezh State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: yankashkat@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-5869-2888*)

Шишкина Виктория Викторовна – к. м. н., доцент кафедры гистологии, директор Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 243-76-88; e-mail: 4128069@gmail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-9185-4578*)
Viktoria V. Shishkina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Histology, Director of the Research Institute of Experimental Biology and Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N.N.Burdenko Voronezh State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (473) 243-76-88; e-mail: 4128069@gmail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-9185-4578*)

Участие авторов

Будневский А.В. – научное консультирование, редактирование текста
Авдеев С.Н. – научное консультирование, редактирование текста
Овсянников Е.С. – написание и редактирование текста
Савушкина И.А. – сбор и обработка материала, написание текста
Шкатова Я.С. – сбор и обработка материала, написание текста
Шишкина В.В. – научное консультирование, редактирование текста
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Budnevsky A.V. – scientific consulting, text editing
Avdeev S.N. – scientific consulting, text editing
Ovsyannikov E.S. – writing and editing the text
Savushkina I.A. – collection and processing of the material, writing the text
Shkatova Ya.S. – collection and processing of the material, writing the text
Shishkina V.V. – scientific consulting, text editing
All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-1-74-79

Check for updates

Влияние адипоцитокинов на бронхолегочную систему при абдоминальном ожирении

А.Д.Худякова ✉, *Ю.И.Рагино*

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»: 630089, Россия, Новосибирск, ул. Б.Богаткова, 175 / 1

Резюме

В патогенезе развития хронических заболеваний легких предполагается участие факторов системного воспаления, а также гормоноподобных веществ, вырабатываемых жировой тканью (ЖТ), которая является самостоятельным эндокринным органом, продуцирующим адипокины. Адипокины вызывают системное воспаление под воздействием гипоксемии вследствие ожирения и сопутствующих дыхательных расстройств, таких как синдром обструктивного апноэ сна, хроническая обструктивная болезнь легких, синдром гиповентиляции и т. д. Однако остается неясным влияние конкретных адипоцитов на развитие и течение бронхолегочных заболеваний. **Целью** данного обзора явилась оценка вклада некоторых адипоцитокинов в развитие бронхолегочной патологии на фоне абдоминального ожирения (АО). Собраны данные, посвященные исследованиям адипонектина, адипсина, липокалина-2, интерлейкина-6, инсулина, глюкагона, лептина, моноцитарно-хемоаттрактантного протеина 1-го типа, фактора некроза опухоли-α, амилина, глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, грелина и панкреатического полипептида у пациентов с нарушением со стороны бронхолегочной системы при АО. **Заключение.** Подтверждено, что участие гормоноподобных веществ, вырабатываемых ЖТ, вносит весомый вклад в тяжесть течения заболеваний с нарушением со стороны органов дыхания.

Ключевые слова: бронхолегочная система, абдоминальное ожирение, адипсин, липокалин-2, интерлейкин-6, инсулин, глюкагон, лептин, моноцитарно-хемоаттрактантный протеин 1-го типа, фактор некроза опухоли-α, амилин, грелин.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания «Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции». Регистрационный номер 122031700115-7.

© Худякова А.Д., Рагино Ю.И., 2024

Для цитирования: Худякова А.Д., Рагино Ю.И. Влияние адипоцитокинов на бронхолегочную систему при абдоминальном ожирении. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 74–79. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-74-79

Influence of adipocytokines on the bronchopulmonary system in abdominal obesity

Alena D. Khudiakova ✉, *Yulia I. Ragino*

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences: ul. B.Bogatkova 175/1, Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract

Pathogenesis of chronic lung diseases is assumed to involve systemic inflammation factors, as well as hormone-like substances adipokines produced by adipose tissue, which is an independent endocrine organ. Adipokines cause systemic inflammation under the influence of hypoxemia due to obesity and associated respiratory disorders such as obstructive sleep apnea syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, hypoventilation syndrome, etc. However, the influence of specific adipocytes on the development and course of bronchopulmonary diseases remains unclear. **Purpose** of this review was to evaluate the contribution of some adipocytokines to the development of bronchopulmonary conditions against abdominal obesity. We collected data on adiponectin, adipsin, lipocalin-2, interleukin 6, insulin, glucagon, leptin, monocyte-chemoattractant protein type 1, tumor necrosis factor-α, amylin, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, ghrelin, and pancreatic polypeptide in patients with abdominal obesity and bronchopulmonary disorders. **Conclusion.** The presented data confirm that hormone-like substances produced by adipose tissue make a significant contribution to the severity of respiratory disorders.

Key words: bronchopulmonary system, abdominal obesity, adipsin, lipocalin-2, interleukin-6, insulin, glucagon, leptin, type 1 monocyte-chemoattractant protein, tumor necrosis factor-α, amylin, ghrelin.

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

Funding. The work was carried out under the state task "Formation of cohorts of children, adolescents, and young adults to study the mechanisms and characteristics of the human life cycle in the Russian population". Registration number 122031700115-7.

© Khudiakova A.D., Ragino Yu.I., 2024

For citation: Khudiakova A.D., Ragino Yu.I. Influence of adipocytokines on the bronchopulmonary system in abdominal obesity. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 74–79 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-74-79

Связь между ожирением и функцией легких неясна. Есть данные, что ожирение связано с отягощением течения бронхиальной астмы (БА) посредством механических изменений в дыхательной системе. Такие изменения включают в себя ограничение смещения диафрагмы между фазами вдоха и выдоха. Это приводит к недостаточному расширению легких и нарушению дилатации дыхательных путей (ДП). Ослабление дилатации может привести к большему сокращению гладкой мускулатуры ДП, что в дальнейшем может увеличить их реактивность [1].

Помимо механического влияния абдоминального ожирения (АО) на бронхолегочную систему, в патогенезе развития хронических заболеваний легких предполагается участие факторов системного воспаления, а также гормоноподобных веществ, вырабатываемых жировой тканью (ЖТ) [2]. ЖТ является самостоятельным эндокринным органом, продуцирующим адипокины, которые вызывают системное воспаление под воздействием гипоксемии вследствие ожирения и сопутствующих дыхательных расстройств, таких как синдром обструктивного апноэ сна, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), синдром гиповентиляции [3].

Пациенты с высоким индексом массы тела (ИМТ) страдают от хронического кашля чаще других [4]. По результатам когортного исследования, проведенного на Тайване, показано, что высокие значения индексов, связанных с ожирением, таких как ИМТ, соотношение объемов талии / бедер, талии / роста и т. д. были связаны с быстрым снижением функции легких за 4-летний период наблюдения [5].

Взаимосвязь АО с нарушением дыхательной функции прослеживается еще с раннего детского возраста и чаще всего связана с развитием бронхообструктивного синдрома [6], что делает крайне актуальной диагностику бронхообструктивных заболеваний еще на доклинической стадии [7]. Среди коренного населения Канады АО оказалось одним из основных предикторов развития хронического бронхита у детей до 17 лет наряду с такими факторами риска, как курение родителей, наличие плесени и грибка в месте проживания [8]. С учетом того, что первые изменения в легких, связанные с АО, формируются еще в раннем детском возрасте, особый интерес для терапевтического воздействия представляют лица трудоспособного возраста (до 45 лет). Ранее сообщалось, что распространенность хронического бронхита в популяции молодых людей (25–44 лет) составляет 44,2 %, причем при АО хронический бронхит встречался в 1,5 раза чаще [9], что говорит о крайней актуальности этой проблемы.

Целью данного обзора явилась оценка вклада некоторых адипоцитокинов в развитие бронхолегочной патологии на фоне АО. В обзоре представлены данные, посвященные исследованию влияния адипоцитокинов на бронхолегочную систему у взрослых с АО. В анализ вошли публикации, посвященные ассоциациям адипонектина, лептина, интерлейкина (IL)-6, инсулина, глюкагона, моноцитарно-хемоаттрактантного протеина 1-го типа (MCP-1), фактора некроза опухоли-α (TNF-α), амилина, липокалина-2, С-пептида и грелина с бронхолегочной патологией согласно рекомендациям Глобальной инициативы по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD, 2023).

Известно, что ожирение связано с повышением активности воспаления и гиперреактивностью ДП, окислительным стрессом, экспрессией, индуцируемой синтазой оксида азота и повышенным уровнем оксида азота. С другой стороны, ожирение характеризуется снижением уровня адипонектина, который действует как противовоспалительный и антиоксидантный медиатор [10]. По данным ряда наблюдательных исследований показано, что у пациентов с БА чаще обнаруживался низкий уровень адипонектина по сравнению со здоровыми людьми [11–13]. У пациентов с БА, протекающей на фоне АО, по данным большинства эпидемиологических исследований также обнаружены низкие уровни адипонектина в сыворотке крови, особенно у женщин [14, 15]. Однако связь с тяжестью течения БА, оцениваемой по степени бронхиальной обструкции, была противоречивой, обнаружены как отрицательные [14], так и положительные [16] ассоциации между уровнем адипонектина и функцией легких. В экспериментах на лабораторных мышах показано, что повышение уровня адипонектина может смягчать течение БА, протекающей на фоне ожирения [17, 18], что делает данный адипокин перспективной молекулой для разработки терапевтических подходов к лечению БА. В свою очередь, по данным метаанализа, проведенного учеными из Китая, указывается, что у пациентов с ХОБЛ концентрация адипонектина в сыворотке крови выше, чем у здоровых людей [19]. Противоречивые данные не позволяют сделать окончательный вывод относительно места адипонектина в патогенезе бронхолегочных заболеваний.

Лептин является провоспалительным фактором и играет важную роль в воспалительных реакциях. Лептин в основном вырабатывается в белой ЖТ, при этом известно, что экспрессия лептина увеличивается при инфекционных и воспалительных реакциях, а рецептор к лептину обнаруживается также в альвеолах и бронхиальных эпителиальных клетках человека [20]. Уровень лептина в плазме крови с поправкой на висцеральный жир не различается у пациентов с ХОБЛ и здоровых [21] и не коррелирует с ИМТ. По данным *K.C.Shin et al.* [22], у больных ХОБЛ концентрация лептина в плазме коррелировала с ИМТ. Также отмечаются более высокие показатели лептина в сыворотке крови и бронхоальвеолярных смывах у пациентов, страдающих БА в сочетании с ожирением, по сравнению с таковыми у лиц с БА без ожирения [23]. По результатам исследования, проведенного в Китае, показано, что мутация в гене лептина может способствовать прогрессированию бронхита за счет ингибирования его биологического действия [24], при этом можно сделать вывод, что изменение концентрации данного адипокина может отражать наличие и степень выраженности бронхолегочной патологии.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Изучению моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (*monocyte chemoattractant protein 1* – MCP-1) у пациентов с ожирением посвящен ряд литературных обзоров, опубликованных за последнее десятилетие [25, 26]. MCP-1 наряду с другими воспалительными цитокинами, такими как TNF-α, IL-6, IL-1, может воздействовать на иммунные клетки и приводить к локальному и генерализованному воспалению [27]. По данным ряда исследований, опубликованных в прошлом столетии, указывается на повышение уровня MCP-1 в бронхоальвеолярных смывах у пациентов с различной бронхолегочной патологией по сравнению со здоровыми [28, 29]. При оценке уровня MCP-1 у пациентов с хроническим кашлем определено, что его концентрация в мокроте во много раз превышает таковые значения у условно здоровых лиц [30, 31]. Несмотря на перспективность данного цитокина в качестве раннего диагностического маркера бронхообструктивных заболеваний, исследований, посвященных определению уровня MCP-1 в крови у пациентов с бронхолегочной патологий, не проводилось.

При воспалительных заболеваниях бронхолегочной системы уровень TNF-α в мокроте значительно повышается [32]. По данным одного из исследований, проведенных в России, показано, что уровень TNF-α в крови был в несколько раз выше у пациентов, страдающих ХОБЛ, по сравнению с лицами контрольной группы; продемонстрирована также достоверная положительная связь показателей уровня TNF-α, одышки и кашля по визуальной аналоговой шкале [33]. При этом повышение TNF-α в сыворотке крови носит дозозависимый от стадии заболевания и степени ограничения воздушного потока характер [34], что позволяет предположить, что небольшие изменения в уровне данного маркера могут свидетельствовать о ранней, доклинической, стадии заболевания. Традиционно считается, что TNF-α участвует в метаболизме липидов и передаче сигналов инсулина в ЖТ, поэтому его уровни повышены у людей с ожирением и снижаются при потере массы тела [27]. По данным небольшого исследования установлено, что у больных ХОБЛ с ожирением уровни С-реактивного белка, интерферона-α, TNF-α и других провоспалительных цитокинов были достоверно выше по сравнению с таковыми у больных ХОБЛ с нормальной массой тела [35]. Для определения места TNF-α в диагностике ранних нарушений со стороны бронхолегочной системы у лиц с АО необходимо большее количество научных исследований, в т. ч. популяционных.

Уровень липокалина-2 в сыворотке крови тесно связан с общим содержанием жира в организме. Кроме этого, объем висцеральной ЖТ является независимым фактором, определяющим уровень липокалина-2 [36]. Существуют данные о снижении уровня липокалина-2 у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми курильщиками [37]. По результатам небольшого исследования (> 1 мес.) с участием лиц с хроническим кашлем, различий в уровне липокалина-2 по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы не получено [38]. При этом на моделях экспериментальных животных показано, что уровень липокалина-2 повышается при сенсибилизации к аллергенам и провокации ДП в тканях легких и снижается в жидкостях бронхоальвеолярного лаважа [39]. Исходя из этого, можно судить о вкладе липокалина-2 в развитие гиперреактивности бронхов.

IL-6 представляет собой небольшой цитокин, который вырабатывается клетками врожденной иммунной системы и эпителиальными клетками легких и в настоящее время становится потенциально ключевым игроком в патогенезе заболеваний легких. Ранее IL-6 считался цитокином, который вырабатывается в ответ на продолжающееся воспаление ДП, однако в настоящее время существуют данные о том, что он может играть активную роль в развитии ряда заболеваний легких, таких как ХОБЛ и БА [40]. Кроме того, известно, что около 25 % общего IL-6, циркулирующего в крови, происходит из ЖТ [41]. Снижение массы тела может быть ассоциировано со снижением уровня IL-6 в крови и подкожно-жировой клетчатке [42]. В свою очередь, даже умеренное повышение уровня IL-6, наблюдаемое у лиц с ожирением, может способствовать развитию связанных с ожирением осложнений [43]. *T.Zaw et al.* проведено перекрестное сравнительное исследование с участием мужчин без ожирения и страдающих АО. У всех пациентов выполнялась спирометрия и определялся уровень IL-6. Установлено, что увеличение уровня IL-6 может привести к гиперактивности ДП и ухудшению дыхательной функции [44].

Ожирение и резистентность к инсулину тесно связаны [45]. При повышении уровня инсулина усиливается бронхоспазм за счет стимуляции блуждающего нерва и блокирования ингибитора М2-мускариновых рецепторов без какого-либо воздействия на чувствительность к ацетилхолину гладкой мускулатуры [46]. По данным исследования на мышах показано, что при резистентности к инсулину, вызванной ожирением, не только усиливается экспрессия TGF-β_1 и гиперреактивность ДП, но и развивается фиброз легких [47]. В свою очередь, С-пептид является компонентом секрета эндокринной части поджелудочной железы и показателем выработки инсулина. Согласно данным небольшого исследования, С-пептид может повышаться при сочетании ожирения и атопии у женщин [48]. Кроме того, существуют данные о том, что концентрации инсулина, С-пептида, лептина и отношение глюкозы к инсулину связаны с рецидивирующими хрипами у детей дошкольного возраста [49]. По данным ряда исследований показано повышение уровня С-пептида у пациентов с ХОБЛ [50–52], при этом оценка уровня С-пептида и инсулина у лиц с сочетанием АО и бронхолегочных заболеваний не проводилась.

Основной физиологической функцией глюкагона является поддержание гомеостаза глюкозы в случаях гипогликемии [53]. Также глюкагон может оказывать влияние на сокращение гладкой мускулатуры ДП и вызывать воспалительную реакцию [54]. По данным исследования лабораторных животных показано, что при интраназальном введении глюкагона ингибируется обструкция ДП, снижаются гиперреактивность бронхиального дерева и бронхоальвеолярное воспале-

ние [54, 55], а при внутривенном введении глюкагона пациентам, поступившим в стационар с острой бронхообструкцией, клинически значимой немедленной бронходилатации по сравнению с плацебо не показано [56]. В свою очередь, уровень глюкагона повышается при ожирении, а его концентрация варьируется в широком диапазоне в зависимости от характера потребляемой пищи [57]. В целом окончательная роль данной молекулы в развитии бронхолегочной патологии на фоне АО остается неясной, однако по немногочисленным данным, глюкагон является крайне интересной мишенью для дальнейших исследований.

Амилин представляет собой пептид, синтезируемый в β-клетках островков поджелудочной железы и в небольших количествах – в других органах, таких как слизистая оболочка кишечника и желудка, легкие и центральная нервная система [58]. Показано, что повышение ИМТ на 5 кг / м^2 ассоциировано с повышением уровня амилина в 2 раза [59]. Более того, за счет действия на подкорковые гомеостатические области мозга амилин замедляет опорожнение желудка и подавляет постпрандиальные реакции глюкагона на прием пищи, что делает амилин потенциальной мишенью для лечения ожирения [60]. На животных моделях показано также, что повышенный уровень амилина оказывает защитный эффект на функцию легких при воздействии на них вдыхаемых твердых частиц [61, 62]. При обследовании людей после воздействия стихийного бедствия, связанного с вдыханием большого количества строительной пыли, также обнаружено, что повышенный уровень сывороточного амилина оказывает протективное воздействие на функцию легких, в то время как метаболический синдром (АО, дислипидемия и т. д.) являются факторами риска развития нарушения функции легких [63]. Амилин представляется перспективным маркером для понимания патогенетических механизмов развития бронхолегочной патологии у пациентов с АО, однако требуется дальнейшее изучение данного вопроса.

Грелин действует как противовоспалительный фактор, защищающий от эндотоксического шока путем ингибирования экспрессии провоспалительных цитокинов активированными моноцитами и эндотелиальными клетками, а также способствует высвобождению гормона роста. Благодаря этим свойствам при введении грелина подавляется воспаление ДП за счет уменьшения накопления нейтрофилов в легких и снижается масса тела [64]. Повышение уровня грелина обнаружено у новорожденных с врожденной гипоплазией легочной ткани и подтверждено на моделях экспериментальных животных [65]. Установлено также, что уровень грелина в плазме крови выше у пациентов с недостаточной массой тела и патологией бронхолегочной системы по сравнению с таковым у лиц с нормальной массой тела [66, 67]. Также грелин подавляет индуцированную табачным дымом продукцию IL-6 в бронхиальных эпителиальных клетках через ядерный фактор каппа-би (NF-κB) и ингибирует аутофагию, вызванную твердыми частицами, что ослабляет воспаление, связанное с ХОБЛ [68, 69].

Заключение

Учитывая рост числа людей с АО в мире, невозможно игнорировать его вклад в развитие и течение хронических заболеваний, в т. ч. бронхолегочной системы. Благодаря представленным данным подтвержден факт того, что участие гормоноподобных веществ, вырабатываемых ЖТ, вносит весомый вклад в тяжесть течения заболеваний с нарушением со стороны органов дыхания. При этом исследования, посвященные некоторым адипоцитокинам, носят противоречивый характер, что не позволяет сделать выводы о патогенетических механизмах их влияния на заболевания бронхолегочной системы. Кроме того, по данным большинства опубликованных исследований представлена оценка уровня циркулирующих адипоцитокинов при уже развывшихся тяжелых обструктивных заболеваниях легких, что не дает возможности разработать подходы к их своевременной профилактике.

Литература / References

1. Poulain M., Doucet M., Major G.C. et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: Pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ*. 2006; 174 (9): 1293–1299. DOI: 10.1503/cmaj.051299.
2. Lugogo N.L., Kraft M., Dixon A.E. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *J. Appl. Physiol. (1985)*. 2010; 108 (3): 729–734. DOI: 10.1152/japplphysiol.00845.2009.
3. Lessard A., Alméras N., Turcotte H. et al. Adiposity and pulmonary function: relationship with body fat distribution and systemic inflammation. *Clin. Invest. Med*. 2011; 34 (2): E64–70. DOI: 10.25011/cim.v34i1.15102.
4. Morales-Estrella J.L., Ciftci F.D., Trick W.E., Hinami K. Physical symptoms screening for cardiopulmonary complications of obesity using audio computer-assisted self-interviews. *Qual. Life Res*. 2017; 26 (8): 2085–2092. DOI: 10.1007/s11136-017-1549-x.
5. Hsu Y.E., Chen S.C., Geng J.H. et al. Obesity-related indices are associated with longitudinal changes in lung function: a large Taiwanese population follow-up study. *Nutrients*. 2021; 13 (11): 4055. DOI: 10.3390/nu13114055.
6. Törmänen S., Lauhkonen E., Saari A. et al. Excess weight in preschool children with a history of severe bronchiolitis is associated with asthma. *Pediatr. Pulmonol*. 2015; 50 (5): 424–430. DOI: 10.1002/ppul.23053.
7. Han M.K., Agusti A., Celli B.R. et al. From GOLD 0 to Pre-COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2021; 203 (4): 414–423. DOI: 10.1164/rccm.202008-3328PP.
8. Karunanayake C.P., Rennie D.C., Ramsden V.R. et al. The first nations lung health project research team. Bronchitis and Its associated risk factors in first nations children. *Children (Basel)*. 2017; 4 (12): 103. DOI: 10.3390/children4120103.
9. Рагино Ю.И., Худякова А.Д., Стрюкова Е.В. и др. Распространенность заболеваний и патологических состояний у молодых людей до 45 лет с абдоминальным ожирением в Сибири. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 39–48. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-4-39-48. / Ragino Yu.I., Khudyakova A.D., Striukova E.V. et al. [Prevalence of diseases and pathological conditions in young people under 45 years of age with abdominal obesity in Siberia]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2021; 20 (4): 39–48. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-4-39-48 (in Russian).
10. Lugogo N.L., Bappanad D., Kraft M. Obesity, metabolic dysregulation and oxidative stress in asthma. *Biochim. Biophys. Acta*. 2011; 1810 (11): 1120–1126. DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.09.004.
11. Barton J.H., Ireland A., Fitzpatrick M. et al. Adiposity influences airway wall thickness and the asthma phenotype of HIV-associated obstructive lung disease: a cross-sectional study. *BMC Pulm. Med*. 2016; 16 (1): 111. DOI: 10.1186/s12890-016-0274-5.
12. Lu Y., Andiappan A.K., Lee B. et al. Neuropeptide Y associated with asthma in young adults. *Neuropeptides*. 2016; 59: 117–121. DOI: 10.1016/j.npep.2016.07.003.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

13. Magrone T., Simone M., Altamura M., Munno I. Characterization of the immune inflammatory profile in obese asthmatic children. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2014; 14 (3): 187–195. DOI: 10.2174/1871530314666140526095211.
14. de Lima Azambuja R., da Costa Santos Azambuja L.S., Costa C., Rufino R. Adiponectin in asthma and obesity: protective agent or risk factor for more severe disease? *Lung*. 2015; 193 (5): 749–755. DOI: 10.1007/s00408-015-9793-8.
15. Sood A., Cui X., Qualls C. et al. Association between asthma and serum adiponectin concentration in women. *Thorax*. 2008; 63 (10): 877–882. DOI: 10.1136/thx.2007.090803.
16. Koksal B.T., Ozbek O.Y., Bayraktar N. et al. Evaluation of serum leptin and ADPN levels in obese and lean asthmatic children. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol*. 2015, 28 (2): 96–101. DOI: 10.1089/ped.2014.0427.
17. Shore S.A., Terry R.D., Flynt L. et al. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2006; 118 (2): 389–395. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.04.021.
18. Zhu L., Chen X., Chong L. et al. Adiponectin alleviates exacerbation of airway inflammation and oxidative stress in obesity-related asthma mice partly through AMPK signaling pathway. *Int. Immunopharmacol*. 2019; 67: 396–407. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.12.030.
19. Lin Y.H., Jiang T.X., Hu S.X., Shi Y.H. Association between serum adiponectin concentrations and chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Biosci. Rep*. 2020; 40 (3): BSR20192234. DOI: 10.1042/BSR20192234.
20. Vernooy J.H.J., Drummen N.E.A., van Suylen R.J. et al. Enhanced pulmonary leptin expression in patients with severe COPD and asymptomatic smokers. *Thorax*. 2009; 64 (1): 26–32. DOI: 10.1136/thx.2007.085423.
21. Kythreotis P., Kokkini A., Avgeropoulou S. et al. Plasma leptin and insulin-like growth factor I levels during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med*. 2009; 9: 11. DOI: 10.1186/1471-2466-9-11.
22. Shin K.C., Chung J.H., Lee K.H. Effects of TNF-alpha and leptin on weight loss in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Korean J. Intern. Med*. 2007; 22 (4): 249–255. DOI: 10.3904/kjim.2007.22.4.249.
23. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Нестерович И.И. Адипокиновая сигнализация при бронхиальной астме в сочетании с избыточной массой тела. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2016; 11 (3): 5–19. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.301. / Mineev V.N., Lalaeva T.M., Nesterovich I.I. [Adipokine signaling in bronchial asthma in combination with overweight]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina*. 2016; 11 (3): 5–19. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.301 (in Russian).
24. Wang B., Fu E., Cao Y. et al. Effect of leptin receptor mutation on the development of chronic bronchitis. *Asia Pac. J. Public Health*. 2013; 25 (4, Suppl.): 80–87S. DOI: 10.1177/1010539513497218.
25. Engin A.B. Adipocyte-macrophage cross-talk in obesity. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017; 960: 327–343. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_14.
26. Panee J. Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. Cytokine. 2012; 60 (1): 1–12. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.06.018.
27. Engin A. The pathogenesis of obesity-associated adipose tissue inflammation. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017; 960: 221–245. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_9.
28. Capelli A., Di Stefano A., Gnemmi I. et al. Increased MCP-1 and MIP-1beta in bronchoalveolar lavage fluid of chronic bronchitics. *Eur. Respir. J*. 1999; 14 (1): 160–165. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14a27.x.
29. Barczyk A., Pierzchała W., Sozańska E. [Levels of CC-chemokine (MCP-1 alpha, MIP-1 beta) in induced sputum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and patients with chronic bronchitis]. *Pneumonol. Alergol. Pol*. 2001; 69 (1–2): 40–49. Available at: *https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11475557/* (in Polish).
30. Grabowski M., Seys S., Decraene A. et al. Airway inflammation in patients with chronic non-asthmatic cough. *Thorax*. 2013; 68 (2): 125–130. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201895.
31. Khurana S., Ravi A., Sutula J. et al. Clinical characteristics and airway inflammation profile of COPD persistent sputum producers. *Respir. Med*. 2014; 108 (12): 1761–1770. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.09.020.
32. Luo Y.L., Zhang C.C., Li P.B. et al. Naringin attenuates enhanced cough, airway hyperresponsiveness and airway inflammation in a guinea pig model of chronic bronchitis induced by cigarette smoke. *Int. Immunopharmacol*. 2012; 13 (3): 301–307. DOI: 10.1016/j.intimp.2012.04.019.
33. Никитин В.А., Стародубцева И.А., Васильева Л.В., Попов А.В. Комплексный анализ факторов риска, влияющих на прогрессирование хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (1): 27–30. Доступно на: *https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32696* / Nikitin V.A., Starodubtseva I.A., Vasilieva L.V., Popov A.V. [The complex analysis of risk factors, influencing on the progression of chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018; 90 (1): 27–30. Available at: *https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32696* (in Russian).
34. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol*. 2011; 11 (2): 85–97. DOI: 10.1038/nri2921.
35. Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В. Системное воспаление у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (3): 13–18. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000265. / Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevsky A.V. [Systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020; 92 (3): 13–18. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000265 (in Russian).
36. Luo Y., Ma X., Pan X. et al. Serum lipocalin-2 levels are positively associated with not only total body fat but also visceral fat area in Chinese men. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (30): e4039. DOI: 10.1097/MD.0000000000004039.
37. Nicholas B.L., Skipp P., Barton S. et al. Identification of lipocalin and apolipoprotein A1 as biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 181 (10): 1049–1060. DOI: 10.1164/rccm.200906-0857OC.
38. Rytilä P., Metso T., Petäys T. et al. Eosinophilic airway inflammation as an underlying mechanism of undiagnosed prolonged cough in primary healthcare patients. *Respir. Med*. 2002; 96 (1): 52–58. DOI: 10.1053/rmed.2001.1215.
39. Dittrich A.M., Krokowski M., Meyer H.A. et al. Lipocalin2 protects against airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of allergic airway disease. *Clin. Exp. Allergy*. 2010; 40 (11): 1689–1700. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03508.
40. Rincon M., Irvin C.G. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int. J. Biol. Sci*. 2012; 8 (9): 1281–1290. DOI: 10.7150/ijbs.4874.
41. Mohamed-Ali V., Goodrick S., Rawesh A. et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1997; 82 (12): 4196–4200. DOI: 10.1210/jcem.82.12.4450.
42. Bastard J.P., Jardel C., Bruckert E. et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2000; 85 (9): 3338–3342. DOI: 10.1210/jcem.85.9.6839.
43. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim. Biophys. Acta*. 2011; 1813 (5): 878–888. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034.
44. Zaw T., Yee N. N., Sein M. T. Relationship between respiratory function and serum interleukin-6 level in nonobese and obese male adult subjects. *Int. J. Clin. Exp. Physiol*. 2018; 5 (2): 99–104. Available at: *https://ijcep.org/index.php/ijcep/article/view/307*
45. Park J.W. Asthma phenotype with metabolic dysfunction. *Yonsei Med. J*. 2022; 63 (1): 1–7. DOI: 10.3349/ymj.2022.63.1.1.
46. Nie Z., Jacoby D.B., Fryer A.D. Hyperinsulinemia potentiates airway responsiveness to parasympathetic nerve stimulation in obese rats. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2014; 51 (2): 251–261. DOI: 10.1165/rcmb.2013-0452OC.
47. Park Y.H., Oh E.Y., Han H. et al. Insulin resistance mediates high-fat diet-induced pulmonary fibrosis and airway hyperresponsiveness through the TGF-β1 pathway. *Exp. Mol. Med*. 2019; 51 (5): 1–12. DOI: 10.1038/s12276-019-0258-7.
48. Vieira V.J., Ronan A.M., Windt M.R., Tagliaferro A.R. Elevated atopy in healthy obese women. *Am. J. Clin. Nutr*. 2005; 82 (3): 504–509. DOI: 10.1093/ajcn.82.3.504.

49. Berdnikovs S., Newcomb D.C., Gebretsadik T. et al. Cellular and systemic energy metabolic dysregulation in asthma development – a hypothesis-generating approach. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2022; 149 (5): 1802–1806.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.10.024.
50. Piazzolla G., Castrovilli A., Liotino V. et al. Metabolic syndrome and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): The interplay among smoking, insulin resistance and vitamin D. *PLoS One*. 2017 Oct 24; 12 (10): e0186708. DOI: 10.1371/journal.pone.0186708.
51. Ishii M., Yamaguchi Y., Hamaya H. et al. Characteristics of factors for decreased lung function in elderly patients with type 2 diabetes. *Sci. Rep*. 2019; 9 (1): 20206. DOI: 10.1038/s41598-019-56759-3.
52. Pérez-Bautista O., Montaño M., Pérez-Padilla R. et al. Women with COPD by biomass show different serum profile of adipokines, incretins, and peptide hormones than smokers. *Respir. Res*. 2018; 19 (1): 239. DOI: 10.1186/s12931-018-0943-4.
53. Wewer Albrechtsen N.J., Kuhre R.E., Pedersen J. et al. The biology of glucagon and the consequences of hyperglucagonemia. *Biomark. Med*. 2016; 10 (11): 1141–1151. DOI: 10.2217/bmm-2016-0090.
54. Insuela D.B.R., Carvalho V.F. Glucagon and glucagon-like peptide-1 as novel anti-inflammatory and immunomodulatory compounds. *Eur. J. Pharmacol*. 2017; 812: 64–72. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.07.015.
55. Cavallari J.M., Jawaro T.S., Awad N.I., Bridgeman P.J. Glucagon for refractory asthma exacerbation. *Am. J. Emerg. Med*. 2017; 35 (1): 144–145. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.09.063.
56. Wilber S.T., Wilson J.E., Blanda M. et al. The bronchodilator effect of intravenous glucagon in asthma exacerbation: a randomized, controlled trial. *Ann. Emerg. Med*. 2000; 36 (5): 427–431. DOI: 10.1067/mem.2000.110823.
57. Stern J.H., Smith G.I., Chen S. et al. Obesity dysregulates fasting-induced changes in glucagon secretion. *J. Endocrinol*. 2019; 243 (2): 149–160. DOI: 10.1530/JOE-19-0201.
58. Samonina G.E., Kopylova G.N., Lukjanzeva G.V. et al. Antiulcer effects of amylin: a review. *Pathophysiology*. 2004; 11 (1): 1–6. DOI: 10.1016/j.pathophys.2003.10.008.
59. Kitahara C.M., Trabert B., Katki H.A. et al. Body mass index, physical activity, and serum markers of inflammation, immunity, and insulin resistance. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2014; 23 (12): 2840–2849. DOI: 10.1158/1055-9965.epi-14-0699-t.
60. Dehestani B., Stratford N.R., le Roux C.W. Amylin as a future obesity treatment. *J. Obes. Metab. Syndr*. 2021; 30 (4): 320–325. DOI: 10.7570/jomes21071.
61. Mathiesen D.S., Bagger J.I., Knop F.K. Long-acting amylin analogues for the management of obesity. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*. 2022; 29 (2): 183–190. DOI: 10.1097/MED.0000000000000716.
62. Wagner U., Bredenbröker D., Barth P.J. et al. Amylin immunoreactivity in the rat trachea and characterization of the interaction of amylin and somatostatin on airway mucus secretion. *Res. Exp. Med. (Berl.)*. 1995; 195 (5): 289–296. DOI: 10.1007/BF02576799.
63. Naveed B., Weiden M.D., Kwon S. et al. Metabolic syndrome biomarkers predict lung function impairment: a nested case-control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 185 (4): 392–399. DOI: 10.1164/rccm.201109-1672OC.
64. Fu T., Wang L., Zeng Q. et al. Ghrelin ameliorates asthma by Inhibiting endoplasmic reticulum stress. *Am. J. Med. Sci*. 2017; 354 (6): 617–625. DOI: 10.1016/j.amjms.2017.08.022.
65. Santos M., Bastos P., Gonzaga S. et al. Ghrelin expression in human and rat fetal lungs and the effect of ghrelin administration in nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Res*. 2006; 59 (4, Pt 1): 531–537. DOI: 10.1203/01.pdr.0000202748.66359.a9.
66. Xu Z.S., Bao Z.Y., Wang Z.Y. et al. [The changes of ghrelin, growth hormone, growth hormone releasing hormone and their clinical significances in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2012; 51 (7): 536–539. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22943826/ *https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22943826/* (in Chinese).
67. Kizilirmak D., Bozkurt B., Karamanli H. Relationship between ghrelin and obestatin levels and ghrelin/obestatin ratio in patients with asthma. *Tuberk. Toraks*. 2020; 68 (1): 9–16. DOI: 10.5578/tt.68815.
68. Wang H., Yang T., Shen Y. et al. Ghrelin inhibits interleukin-6 production induced by cigarette smoke extract in the bronchial epithelial cell via NF-κB pathway. *Inflammation*. 2016; 39 (1): 190–198. DOI: 10.1007/s10753-015-0238-6.
69. Matsuda K., Nishi Y., Okamatsu Y. et al. Ghrelin and leptin: a link between obesity and allergy? *J. Allergy Clin. Immuno*l. 2006; 117 (3): 705–706. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.11.007.

Поступила: 08.12.22
Принята к печати: 10.06.23
Received: December 08, 2022
Accepted for publication: June 10, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Худякова Алена Дмитриевна – к. м. н., заведующая лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; тел.: (383) 373-09-81; e-mail: alene.elene@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-7875-1566*)

Alena D. Khudiakova, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; tel.: (383) 373-09-81; e-mail: alene.elene@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-7875-1566*)

Рагино Юлия Игоревна – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, руководитель Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; тел.: (383) 264-25-16; e-mail: ragino@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-4936-8362*)

Yulia I. Ragino, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; tel.: (383) 264-25-16; e-mail: ragino@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-4936-8362*)

Участие авторов

Худякова А.Д. – значительное участие в разработке концепции и дизайна, сборе, анализе и интерпретации полученных данных, подготовка статьи или ее доработка
Рагино Ю.И. – утверждение окончательного варианта статьи
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

Khudiakova A.D. – significant participation in the development of the concept and design, collection, analysis and interpretation of the data obtained, preparation of the article or its revision
Ragino Yu.I. – approval of the final version of the article
All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-3204

Check for updates

Различные подходы к коррекции уровня приверженности лечению больных туберкулезом. Перспективы использования аддитивных технологий во фтизиатрической практике

А.Г.Наумов ✉, *А.С.Шпрыков*

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

Резюме

Туберкулез (ТБ) остается глобальной проблемой настоящего времени. На фоне достигнутых успехов в борьбе с этой инфекцией есть множество до конца не решенных проблем: лекарственная устойчивость возбудителя, коморбидность и мультиморбидность ТБ, поиск новых видов лекарственных препаратов, методы нивелирования нежелательных побочных реакций на фоне длительного приема химиотерапии и т. д. Их разрешение должно происходить только при сотрудничестве пациента с медицинским персоналом. При отсутствии такого сотрудничества не может быть и речи о своевременном абацилировании, закрытии полостей распада и стабилизации клинического состояния. Поэтому важной задачей фтизиатрии является формирование устойчивого уровня приверженности пациента противотуберкулезной терапии на протяжении всего курса лечения. **Целью** работы явилось описание существующих и инновационных способов коррекции уровня приверженности больных ТБ противотуберкулезной терапии. **Заключение.** Текущие способы воздействия на приверженность больных ТБ лечению, как в России, так и в зарубежных странах, нуждаются в совершенствовании и соответствующем финансировании. Возможным подходом к решению этого вопроса могут стать аддитивные технологии, которые позволят более эффективно уменьшить риск немотивированного отказа пациента от полихимиотерапии.

Ключевые слова: туберкулез, приверженность, аддитивные технологии, 3D-принтинг.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена по служебному заданию Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках подготовки диссертационного исследования.

© Наумов А.Г., Шпрыков А.С., 2024

Для цитирования: Наумов А.Г., Шпрыков А.С. Различные подходы к коррекции уровня приверженности лечению больных туберкулезом. Перспективы использования аддитивных технологий во фтизиатрической практике. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 80–89. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3204

Various approaches to improving adherence of patients with tuberculosis. Prospects for the use of additive technologies in TB practice

Aleksey G. Naumov ✉, *Aleksandr S. Shprykov*

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

Abstract

Tuberculosis (TB) remains a global problem up to this day. Against the background of the successes achieved in the fight against this infection, many problems have not yet been fully solved. These problems include drug resistance of the pathogen, comorbidity and multimorbidity of TB, the search for new types of drugs, the management and prevention of undesirable side effects of long-term chemotherapy, etc. These problems can only be solved through collaboration between health care professionals and patients. Timely abacillation, closing of decay cavities and stabilization of the clinical condition are practically impossible without such cooperation. Therefore, an important task of phthisiology is to stabilize the patient's adherence to anti-TB therapy throughout the course of treatment. **The aim** of the review is to describe existing and innovative ways to improve the level of adherence of TB patients to anti-TB therapy. **Conclusion.** Current methods to improve adherence of TB patients, both in Russia and other countries, need to be improved and adequately funded. Additive technologies that more effectively reduce the risks of unmotivated discontinuation of polychemotherapy may be the solution.

Key words: tuberculosis, adherence, additive technologies, 3D printing.

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

Funding. The work was carried out on the official assignment of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation in the framework of the preparation of the dissertation research.

© Naumov A.G., Shprykov A.S., 2024

For citation: Naumov A.G., Shprykov A.S. Various approaches to improving adherence of patients with tuberculosis. Prospects for the use of additive technologies in TB practice. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 80–89 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3204

Туберкулез (ТБ) остается важнейшим глобальным бедствием человечества. Несмотря на меры, предпринимаемые для борьбы с этим грозным заболеванием, ТБ не перестает занимать ведущую позицию в мировой структуре смертности населения от инфекционных причин. В 2020 г. в этом списке ее потеснил малоизученный патоген из семейства коронавирусов – главный виновник эпидемии новой коронавирусной инфекции – SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related COronaVirus* 2). По мнению некоторых исследователей, в будущем он способен усугубить эпидемиологические показатели по ТБ из-за развившихся негативных изменений в социально-экономическом укладе многих стран мира (рост бедности, удорожание продуктов питания и услуг, в т. ч. медицинских, и пр.) [1]. Есть и противоположное мнение, согласно которому пандемия COVID-19 (*COronaVIrus Disease* 2019) не отразится на ухудшении прогноза по показателям заболеваемости и смертности пациентов с ТБ и инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (на примере Российской Федерации – РФ) [2], хотя не исключена возможность накопления скрытой заболеваемости ТБ [3].

Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 г. в мире заболели ТБ около 9,9 (8,9–11,0) млн человек, из них 89 % – взрослые (56 % мужчин, 33 % женщин) и 11 % – дети до 15 лет. Среди ВИЧ-негативных пациентов умерли от ТБ 1,3 (1,2–1,4) млн человек, а среди ВИЧ-позитивных – 214 (187–242) тыс. человек. Лишь в 57 странах мира уровень заболеваемости ТБ оказался < 10 на 100 тыс. населения [4].

Наибольшее количество больных ТБ (около $^{2}/_{3}$ общемирового показателя) зарегистрировано в Индии (26 %), Китае (8,5 %), Индонезии (8,4 %), на Филиппинах (6,0 %), в Пакистане (5,8 %), Нигерии (4,6 %), Бангладеш (3,6 %) и Южно-Африканском регионе (3,3 %) [1, 4]. В 30 странах из списка ВОЗ (Нигерия, Демократическая Республика Конго, Танзания и др.), наиболее неблагополучных по ТБ, зарегистрировано > 80 % всех мировых случаев этого заболевания [4].

В 2019 г. в мире рифампицин-устойчивым (РУ) ТБ заболели практически 500 тыс. человек; из них у 78 % подтвержден ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [5]. По количеству больных ТБ с подтвержденными случаями МЛУ / РУ лидирующие позиции сохраняют Индия (27 %), Китай (14 %) и РФ (8 %) [5–8].

Несмотря на это, в нашей стране во 2-м десятилетии XXI в. эпидемиологическая обстановка по ТБ стабилизировалась и даже начала улучшаться [9, 10]. В 2019 г. заболеваемость ТБ в РФ, по данным Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России), составила 41,2 на 100 тыс., а смертность – 5,1 на 100 тыс. человек. [11]. По сравнению с 1999 г. эти показатели снизились в 2,07 и 3,96 раза соответственно [12].

Серьезными проблемами отечественного и международного здравоохранения остаются неудовлетворительная эффективность лечения впервые выявленных больных и больных с рецидивами ТБ [1, 13, 14], особенно пациентов с лекарственно устойчивыми формами, в частности с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) [6, 15–17].

Эффективность лечения больных ТБ с МЛУ и ШЛУ возбудителя, по данным зарубежных источников [18–22], составляет ⩽ 64 % и 34 % соответственно. Эффективность терапии впервые выявленных больных и больных с рецидивами ТБ по I, II и III режимам в настоящее время в РФ составляет 70 %, что практически сопоставимо с мировым уровнем. Согласно аналитическому обзору основных отраслевых и экономических показателей противотуберкулезной работы ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, эффективность лечения по IV и V режимам в РФ составила в 2017 г. 56,1 %, а по отдельно взятому V режиму – 48,5 % [23].

Такие неудовлетворительные показатели эффективности лечения больных ТБ с различным спектром лекарственной чувствительности возбудителя неразрывно связаны с рядом дополнительных факторов. К ним относятся неадекватно подобранный режим химиотерапии и низкая степень приверженности пациентов к противотуберкулезному лечению. Это не только усугубляет течение патологического процесса, но и может стимулировать постоянную амплификацию лекарственно устойчивого ТБ.

Проблема приверженности лечению больных туберкулезом

Изучение приверженности больных ТБ лечению началось с созданием первого противотуберкулезного препарата. Особое внимание этому вопросу как в зарубежных, так и в советских научных изданиях стали уделять в конце 1970-х – начале 80-х гг. прошлого столетия.

Что касается терминологии, то использование в научной литературе и работе врачей таких терминов, как *compliance* (англ. – податливость, уступчивость, покладистость) и *concordance* (англ. – согласие, соответствие, гармония), по отношению к понятию «приверженность» более не актуально [24, 25]. В зарубежных и отечественных публикациях распространен термин *adherence* (англ. – приверженность, строгое соблюдение, верность) [26–28].

С позиции Первого российского консенсуса по количественной оценке приверженности лечению [29], «приверженность лечению» – это комплексная модель поведения больного в отношении своего здоровья, реализующаяся в степени соответствия такого поведения рекомендациям врача, касающимся приема препаратов, соблюдения диеты и других изменений образа жизни. Более простое значение термина «приверженность лечению» или «приверженность терапии» – это соблюдение указаний врача [30]. «Золотой стандарт» оценки приверженности лечению до сих пор

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

не разработан, однако исследования в этом направлении активно ведутся не только российскими [24, 29, 31, 32], но и зарубежными специалистами [33–35].

Приверженность больного лечению – одна из приоритетных проблем современной медицины. Особенно остро она стоит в практике противотуберкулезной службы [13, 16, 32, 36].

Важнейшая причина нерегулярного приема противотуберкулезных препаратов – недостаточный уровень приверженности больных ТБ основному курсу химиотерапии из-за недооценки своего клинического состояния, недисциплинированности и асоциального поведения [16, 37, 38]. В свою очередь, это является неблагоприятным предиктором прогрессирования специфического процесса с высоким риском развития рецидивов заболевания, появления стойких деструктивных изменений, длительно сохраняющегося статуса бактериовыделения, амплификации лекарственной устойчивости микобактерии ТБ и неблагоприятного исхода. Среди впервые выявленных больных доля тех, кто досрочно прекратил принимать противотуберкулезные препараты, варьируется от 20 до 53 % в зависимости от региона РФ [39]. В мировой практике наблюдаются схожие значения.

Отечественные подходы в коррекции уровня приверженности лечению среди больных туберкулезом

На территории РФ применяются различные способы воздействия на больных ТБ с целью повышения их приверженности к противотуберкулезной терапии. Например, доказано, что социальные стимулы (денежные поощрения) пациентов, находящихся на амбулаторном этапе терапии ТБ, позволяют увеличить эффективность лечения, уменьшив количество лиц с «неэффективным курсом» и самовольно прервавших химиотерапию [40, 41].

Показательным примером социально ориентированной поддержки больных ТБ является программа «Спутник», внедренная в 2006 г. в Томской области [42]. Под ее патронаж попадали самые сложные пациенты: ранее прервавшие терапию, потребители инъекционных наркотиков, алкоголики и бывшие заключенные. Существенная доля участников программы получали лечение по IV режиму химиотерапии. Комплекс мер по реализации программы «Спутник» включал в себя выдачу продуктовых наборов, горячего питания и гигиенических комплектов, розыск злостных нарушителей лечебно-охранительного режима, проведение еженедельного консилиума по вопросам перерывов в терапии. За 8 лет работы программы (2006–2014) удалось достичь прохождения эффективного курса лечения у 70,5 % больных, а в случае лиц с МЛУ ТБ – у 68 %.

С другой стороны, анкетирование, проведенное в Волгограде среди врачей-фтизиатров, врачей-терапевтов и больных со специфическим процессом, показало, что социальная поддержка пациентов с ТБ находится в неудовлетворительном состоянии, вероятно, из-за отсутствия достаточно финансирования подобных программ со стороны государства и некоммерческих организаций [43].

Помочь переломить ситуацию могут информационные технологии. Так, в исследовании на базе ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница» на пациентах с ТБ и ВИЧ-инфекцией (n = 54) было апробировано специальное мобильное приложение, позволяющее осуществлять самоконтроль приема лекарственных препаратов. Роль данного способа снижения частоты отрывов от противотуберкулезной терапии была статистически подтверждена [44].

В сохранении мотивации больного ТБ к лечению велико значение компетентно оказанного психологического сопровождения, направленного на активизацию психологических резервов индивидуума. Оно реализуется путем организации групповых дискуссий и обучения пациентов адекватному отношению к актуальным вопросам, связанным с имеющимся у них специфическим процессом и терапией в целом [45].

Разработан и запатентован высокоэффективный алгоритм мультидисциплинарного подхода (с участием нескольких специалистов: фтизиатра, психиатра и др.) по своевременному выявлению у больных ТБ факторов риска, таких как психические расстройства и зависимости в анамнезе, и нивелирования / корректирования их по необходимости [46].

В Тюмени (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Областной клинический фтизиопульмонологический центр») было испытано использование комбинированных форм антимикобактериальных препаратов. Доказано, что они способствовали уменьшению случаев пропуска пациентами лекарственных доз и сокращению длительности интенсивной фазы лечения, в отличие от группы контроля, где применяли только комбинацию монопрепаратов [47].

В то же время стоит учитывать, что даже предпринятые в некоторых регионах РФ меры, нацеленные на совершенствование приверженности больных ТБ полихимиотерапии и уменьшение вероятности немотивированных перерывов в лечении, могут не дать выраженной динамики по этим параметрам. Вероятно, это связано с несостоятельностью многих модификаторов приверженности и недостаточным контролем над их полноценной реализацией.

Подходы к коррекции уровня приверженности лечению больных туберкулезом в разных странах

За рубежом подходы к поддержанию и коррекции приверженности приему противотуберкулезных препаратов во многом зависят от страны, в которой они применяются или планируются применяться. Немногие государства способны обеспечить длительную «жизнеспособность» таких мероприятий, поскольку они сильно зависят от надлежащего финансирования. По этой причине требуется постоянный поиск «золо-

той середины» между рентабельностью и эффективностью мер по модификации приверженности лечению. Довольно часто подобные программы не приносят существенных результатов [48], хотя доказано, что низкая степень приверженности терапии наносит колоссальный экономический ущерб системе здравоохранения. Поэтому единые, универсальные подходы для решения столь непростой и многогранной задачи до сих пор не разработаны ни в РФ, ни в других странах [49, 50]; каждое государство подходит к этому по-разному.

Так, в Индии (Мумбаи) имеется успешный опыт использования т. н. цифровых технологий приверженности лечению (*Digital Adherence Technologies* – DAT). Мумбайское городское отделение по борьбе с ТБ (*City TB Office of Mumbai*) при технической поддержке компании *Everwell* смогло внедрить в повседневную работу медицинских сотрудников, занятых наблюдением и лечением пациентов с ТБ, программный продукт под названием 99DOTS. Принцип его работы заключался в следующем. Если пациент неоднократно пропускал прием лекарственных препаратов и не реагировал на специальную рассылку коротких сообщений или игнорировал звонки медицинских работников с напоминанием о необходимости употребления противотуберкулезных препаратов в нужное время, 99DOTS, запрограммированная по принципам машинного обучения, формировала список приоритетных больных, которые в будущем теоретически могут полностью прервать терапию. Благодаря этому удалось увеличить процент выявления пациентов с высоким риском отказа от лечения и случаев пропуска доз лекарственных препаратов на 21 и 76 % соответственно [33]. Однако 99DOTS не лишена недостатков. Ее критическая проблема – вероятность ложной идентификации пациентов, которые просто предпочитают не поддерживать обратную связь по употреблению противотуберкулезных препаратов, как неприверженных лечению.

Медицинские службы 30 территориальных образований Китая в рамках развития основных принципов DAT внедрили электронный мониторинг приема лекарственных препаратов (*Electronic Medication Monitor* – EMM) [51]. Он представляет собой переносную пластиковую коробку со встроенным электронно-коммуникативным блоком (ЭКБ), в которой находится месячный курс противотуберкулезных препаратов. Поскольку ЭКБ съемный, он может использоваться повторно. Средняя стоимость такого устройства – 5 долл. США. Посредством звукового и визуального оповещения EMM предупреждает пациента о необходимости ежедневного приема препаратов, ежемесячном пополнении бокса, низком заряде батареи. При открытии пациентом коробки происходит цифровая фиксация (запись) этого эпизода в операционной офлайн-системе ЭКБ и тем самым, пусть и косвенно, ежедневно регистрируется уровень приверженности терапии. По окончании основного курса терапии у 72,2 % обследуемых авторами исследования задекларированы не более 20 % пропущенных доз противотуберкулезных препаратов.

Марокканскими учеными описано использование оригинальной системы *Medication Event Monitoring System* (MEMS) в виде *smart pillbox* («умная таблетница») для хранения противотуберкулезных препаратов. Она способна в режиме реального времени, через встроенную SIM-карту, отправлять на медицинский сервер различные данные, например текущий вес таблеток внутри нее с погрешностью измерения ⩽ 0,01 г. При несоблюдении режима лечения и, как следствие, низкой приверженности терапии вес лекарственных средств в *smart pillbox* не будет изменяться, данные о ее открытии и закрытии будут отсутствовать на сервере или длительное время не обновляться, что послужит поводом для телефонного звонка врача пациенту с напоминанием о важности и необходимости регулярного приема предписанных лекарств. В группе, где больные использовали *smart pillbox*, в отличие от группы контроля (без использования *smart pillbox*), показатель эффективности лечения был выше, а число пациентов, прервавших терапию и, в конечном счете, потерянных для последующего наблюдения, – ниже [52].

Тем не менее у ряда специалистов есть мнение, что высокотехнологичные системы контроля над приемом лекарственных препаратов пока что характеризуются невысокой надежностью и эффективностью и их широкое использование требует более углубленного изучения [53, 54].

Аддитивные технологии в медицине

Аддитивные технологии – это технологии, позволяющие быстро конвертировать цифровую информацию в физический объект.

История их развития началась в 1974 г., когда была описана концепция трехмерной печати. В 1981 г. она получила первую практическую реализацию в виде пластиковых моделей из фотоотверждаемых полимеров.

Несколько позже, в 1986 г., была заложена основная методология трехмерной печати и запатентован первый в мире 3D-принтер, работающий по принципу стереолитографии. В 1988 г. компания *3D Systems* (США) представила свой первый доступный коммерческий 3D-принтер SLA-250.

В медицине неотъемлемые части функционирования трехмерной печати – это качественно подобранный персональный компьютер с высокопроизводительными комплектующими, 3D-принтер с возможностью использования различных видов пластиков и программное обеспечение – коммерческое или на основе открытого исходного кода.

Источником цифровой информации о структуре ткани или органа пациента в медицинской практике чаще всего является DICOM-файлы (*Digital Imaging and Communications in Medicine*), формирующиеся как результат работы компьютерного (КТ) или магнитно-резонансного томографа (МРТ). На основе этих файлов выстраивается весь дальнейший алгоритм материальной реконструкции зоны интереса.

В настоящее время аддитивные технологии широко применяются практически во всех направле-

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

ниях медицины. Однако для улучшения их экспансии в медицинские организации требуется создание высококлассных лабораторий [55], а также усовершенствование существующих юридических норм и правил [56].

Примеров успешного применения аддитивных технологий немало. Так, описан опыт создания навигационных шаблонов костной ткани, пораженной остеосаркомой. Опухоль удалось резецировать с минимальной травматизацией мягких тканей больного и удовлетворительными временными затратами [57].

В стоматологической практике для восстановления дефектов скулоорбитального комплекса и углов нижней челюсти используются персонифицированные импланты, изготовленные из термопласта – полиэфирэфиркетона (*polyether ether ketone* – PEEK) [58].

Разработан специальный алгоритм виртуальной навигации на платформе *MeVisLab* для повышения эффективности диагностических вмешательств во фтизиопульмонологии. Трехмерные тактильные модели легочной ткани при этом не производились, но подход исследователей к решению поставленных задач имеет много общего с общепринятыми этапами аддитивного производства [59].

Во время планирования хирургического вмешательства больному ТБ легких, при построении цифровых 3D-моделей легких были применены специальные надстройки (сегментация легкого, патологических очагов, сосудистых структур и бронхиального дерева) с помощью программного обеспечения «Автоплан», что позволило более детально изучить особенности синтопии здоровой и пораженной ткани [60].

Некоторые даже используют хирургические шаблоны с целью их демонстрации пациентам для формирования доверительных отношений и лучшего понимания патологического состояния, имеющегося у больного [61].

Множество научных публикаций посвящены использованию аддитивных технологий в нейрохирургии, вертебрологии, травматологии и ортопедии.

Так, в экспериментальном исследовании, проведенном на животных (собаках), успешно апробированы персонифицированные фиксирующие титановые пластины с навигационными отверстиями для стабилизации позвоночно-двигательных сегментов и элиминации неврологических расстройств [62].

Впервые в мире использован индивидуальный протез, разработанный на основе аддитивных технологий, для эстетической коррекции анофтальма у 68-летнего пациента [63].

Инновационным направлением развития аддитивных технологий является биопринтинг (биопечать) и ее важное ответвление – биофабрикация органов и тканей. Она успешно используется в экспериментальных исследованиях для моделирования различных заболеваний [64].

Так, с помощью МРТ-сканирования и аддитивного производства удалось воссоздать модель ушной раковины пациентки, страдающей синдромом Гольденхара, с целью последующего подбора биосовместимого имплантата-основы, на которую планируется пересадить эпителиальные клетки [65].

Для уменьшения вероятности развития цитотоксичности по отношению к засеваемым на изделие клеточным культурам был создан биоабсорбируемый имплант в форме винта, поверхность которого покрыта специальными нановолокнами [66].

Впервые в мире удалось добиться биопечати нейральных и глиальных клеток одновременно с высоким индексом их жизнеспособности [67].

Использовав пневматическую экструзию клеточного субстрата, удалось создать клеточные комплексы, имитирующие многоклеточные структуры [68].

Перспективы использования аддитивных технологий во фтизиатрии

В отечественной и зарубежной литературе фактически отсутствуют работы, посвященные вопросам применения аддитивных технологий во фтизиатрической практике [69–72]. Те, что есть, в основном затрагивают особенности реализации аддитивного производства в аспекте фабрикации персонифицированных форм лекарственных препаратов для нужд практического здравоохранения [73, 74], в т. ч. для фтизиопульмонологии [75–77].

Например, придуман способ изготовления комбинированного антимикобактериального препарата на основе аддитивных технологий. Для этого была создана двухкамерная дозирующая единица (*dual-compartment dosage unit* – dcDU) с двумя отсеками для последующей ручной инокуляции филаментов рифампицина (RIF) и изониазида (ISO), смешанных с полиэтиленоксидом. В ходе изучения скорости растворения рифампицина и изониазида, «упакованных» в dcDU, *in vitro* (в растворах соляной кислоты (для ISO) и додецилсульфата натрия (для RIF)), а также в процессе клинических испытаний dcDU *in vivo* (на лабораторных крысах), были получены удовлетворительные результаты, подтверждающие достаточную эффективность dcDU для оказания пролонгированного бактерицидного действия на популяцию *Mycobacterium tuberculosis* [75].

У 37-летней пациентки из Китая (городской округ Урумчи), перенесшей ТБ левого плечевого сустава, была проведена операция тотальной артропластики с протезированием титанового имплантата, изготовленного по индивидуальному заказу при помощи оборудования для трехмерной печати [71]. Операции предшествовала процедура виртуальной и материальной реконструкции пораженной конечности для тщательной детализации техники хирургического вмешательства. Анатомическая реконструкция левого плечевого сустава пациентки прошла успешно. Послеоперационных осложнений не наблюдалось. Отдаленные результаты наблюдения (через 0,5 и 1,5 года после операции) подтвердили адекватное положение и устойчивость протеза с качественным уровнем компенсации диапазона движений.

С целью оптимизации микробиологической диагностики *Mycobacterium tuberculosis* предложено

использовать недорогой инвертированный оптический микроскоп, собранный частично из деталей, напечатанных на 3D-принтере и работающий в паре со смартфоном. Данный прибор ничуть не уступает классическим световым микроскопам по своим диагностическим возможностям [78].

На основе аддитивных технологий разработан особый мультилекарственный имплант с программируемым высвобождением противотуберкулезных препаратов для лечения костного ТБ. По мнению исследователей, этот имплант не проявляет признаков цитотоксичности, способствуя созданию и поддержанию высокой концентрации лекарственных веществ непосредственно (локально) в костной ткани в эксперименте *in vivo* (лабораторные кролики) [79].

Исследовательской группой внедрено в практику недорогое мобильное диагностическое устройство для осуществления генетического анализа (количественная полимеразная цепная реакция) биологических жидкостей на предмет содержания в них молекулярных маркеров таких инфекций, как малярия и ВИЧ. Каркас этого устройства полностью распечатан на 3D-принтере. Не исключено, что данный миниатюрный гаджет найдет свое признание и у фтизиатров [76].

Заключение

Поиски ответов на вопросы, связанные с измерением и коррекцией приверженности больных ТБ лечению (даже если в ближайшем будущем появятся и получат признание универсальные способы оценки этого), будут продолжаться до тех пор, пока *M. tuberculosis* не будет полностью и безоговорочно элиминирована. Пока достичь этого в полной мере не удается ни одной системе здравоохранения.

За последние десятилетия медицина как отрасль наук шагнула далеко вперед. Ранее невозможно было представить наличие в организациях здравоохранения столь высокотехнологичного оборудования, которое позволяет с высокой точностью воссоздавать орган пациента в нужном масштабе из различных видов полимерных материалов, планировать оперативное вмешательство на пластиковых предоперационных моделях, лучше находить общий язык между медицинским персоналом и пациентом, создавать анатомические имплантаты. Аддитивные технологии дали клиницистам возможность не только лучше понимать пациентов, но и оказывать им персонифицированную медицинскую помощь.

Возможно, в скором времени большинство фтизиатров получат в свой арсенал уникальные инструменты, которые зададут новую стратегию в борьбе со столь коварной инфекцией.

Не вызывает сомнений важность использования аддитивных технологий для разработки перспективных методик, позволяющих улучшить приверженность больных ТБ органов дыхания длительной полихимиотерапии и увеличить общую эффективность лечения.

Литература / References

1. Chakaya J., Khan M., Ntoumi F. et al. Global Tuberculosis Report 2020 – reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. *Int. J. Infect. Dis*. 2021; 113 (Suppl. 1): S7–12. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.107.
2. Нечаева О.Б. Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (12): 7–19. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-7-19. / Nechaeva O.B. [The state and prospects of TB control service in Russia during the COVID-19 pandemic.]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2020; 98 (12): 7–19. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-7-19 (in Russian).
3. Стерликов С.А., Сон И.М., Саенко С.С. и др. Возможное влияние пандемии COVID-19 на эпидемическую ситуацию по туберкулезу. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020; (2): 191–205. Доступно на: *https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnoe-vliyanie-pandemii-covid-19-na-epidemicheskuyu-situatsiyu-po-tuberkulyozu/viewer* / Sterlikov S.A., Son I.M., Saenko S.S. et al. [Proposed impact of COVID-19 pandemic on tuberculosis incidence]. *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki*. 2020; (2): 191–205. Available at: *https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnoe-vliyanie-pandemii-covid-19-na-epidemicheskuyu-situatsiyu-po-tuberkulyozu/viewer* (in Russian).
4. Global Tuberculosis Report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Available at: *https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021* [Accessed: December 2, 2021].
5. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Available at: *https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131* [Accessed: October 25, 2021].
6. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95 (11): 5–17. DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17. / Vasil'eva I.A., Belilovskiy E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. [Multidrug-resistant tuberculosis in the countries of the world and in the Russian Federation]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (11): 5–17. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17 (in Russian).
7. Xing W., Zhang R., Jiang W. et al. Adherence to multidrug resistant tuberculosis treatment and case management in Chongqing, China – a mixed method research study. *Infect. Drug Resist*. 2021; 14: 999–1012. DOI: 10.2147/IDR.S293583.
8. Shivekar S.S., Kaliaperumal V., Brammacharry U. et al. Prevalence and factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in South India. *Sci. Rep*. 2020; 10 (1): 17552. DOI: 10.1038/s41598-020-74432-y.
9. Цыбикова Э.Б., Сон И.М., Владимиров А.В. Смертность от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (6): 15–21. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-15-21. / Tsybikova E.B., Son I.M., Vladimirov A.V. [Mortality from tuberculosis and HIV infection in Russia]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2020; 98 (6): 15–21. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-15-21 (in Russian).
10. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96 (8): 15–24. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24. / Nechaeva O.B. [TB situation in Russia]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2018; 96 (8): 15–24. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24 (in Russian).
11. Туберкулез в России. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России; 2019. Доступно на: *https://mednet.ru/images/materials/CMT/tuberkulez-2019.pdf?ysclid=l81eua6i8z817957174* [Дата обращения: 01.11.21]. / [Tuberculosis in Russia]. Moscow: RIH Russian Research institute of Health; 2019. Available at: *https://mednet.ru/images/materials/CMT/tuberkulez-2019.pdf?ysclid=l81eua6i8z817957174* [Accessed: November 1, 2021] (in Russian).
12. Заболеваемость туберкулезом в субъектах РФ. М.: ФГУ «ЦНИИОИЗ» Минздравсоцразвития РФ. 2007. Доступно на: *https://mednet.ru/images/stories/files/statistika/Zabolevaemost_tuberkulezom_v_subektah_RF.pdf?ysclid=l81ewc2ypc259606105* [Дата обращения: 01.11.21]. / [The incidence of tuberculosis in the constituent entities of the Russian Federation]. Moscow: RIH Russian Research

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

institute of Health. 2007. Available at:*https://mednet.ru/images/stories/files/statistika/Zabolevaemost_tuberkulezom_v_subektah_RF.pdf?ysclid=l81ewc2ypc259606105* [Accessed: November 1, 2021] (in Russian).
13. Стрельцова Е.Н., Степанова Н.А., Курамшин Д.А., Вирина Е.Б. Приверженность к лечению у впервые выявленных больных туберкулезом легких. *Астраханский медицинский журнал*. 2013; 8 (3): 130–132. Доступно на: *https://cyberleninka.ru/article/n/priverzhennost-k-lecheniyu-u-vpervye-vyyavlennyh-bolnyh-tuberkulezom-legkih?ysclid=l81fcq16ry30095211* [Дата обращения: 01.11.21]. / Strel'tsova E.N., Stepanova N.A., Kuramshin D.A., Virina E.B. [The adherence to treatment in newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 8 (3): 130–132. Available at: *https://cyberleninka.ru/article/n/priverzhennost-k-lecheniyu-u-vpervye-vyyavlennyh-bolnyh-tuberkulezom-legkih?ysclid=l81fcq16ry30095211* [Accessed: November 1, 2021] (in Russian).
14. Стерликов С.А., Смердин С.В., Радина Т.С. Полнота регистрации случаев повторного лечения больных туберкулезом и его результаты. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; (12): 35–39. Доступно на: *https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/313* [Дата обращения: 02.11.21]. / Sterlikov S.A., Smerdin S.V., Radina T.S. [Completeness of registration of cases of re-treatment of patients with tuberculosis and its results]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; (12): 35–39. Available at: *https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/313* [Accessed: November 2, 2021] (in Russian).
15. Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Ловачева О.В. и др. Персонифицированное лечение туберкулеза легких с МЛУ/ШЛУ МБТ у подростков. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 96 (2): 55–63. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-55-63. / Panova L.V., Ovsyankina E.S., Lovacheva O.V. et al. [Individual treatment of pulmonary MDR/XDR tuberculosis in adolescents]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 96 (2): 55–63. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-55-63 (in Russian).
16. Белостоцкий А.В., Касаева Т.Ч., Кузьмина Н.В., Нелидова Н.В. Проблема приверженности больных туберкулезом к лечению. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; (4): 4–9. Доступно на: *https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/354/355* [Дата обращения: 02.11.21]. / Belostotskiy A.V., Kasaeva T.Ch., Kuz'mina N.V., Nelidova N.V. [Problem of treatment adherence in tuberculosis patients]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2015; (4): 4–9. Available at: *https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/354/355* [Accessed: November 2, 2021] (in Russian).
17. Jang J.G., Chung J.H. Diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Yeungnam Univ. J. Med*. 2020; 37 (4): 277–285. DOI: 10.12701/yujm.2020.00626.
18. Seung K.J., Keshavjee S., Rich M.L. Multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. 2015; 5 (9): a017963. DOI: 10.1101/cshperspect.a017863.
19. Alene K.A., Yi H., Viney K. et al. Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug resistant tuberculosis in Hunan province, China. *BMC Infect. Dis*. 2017; 17 (1): 573. DOI: 10.1186/s12879-017-2662-8.
20. Zhang M.Wu, Zhou L., Zhang Y. et al. Treatment outcomes of patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis in Zhejiang, China. *Eur. J. Med. Res*. 2021; 26 (1): 31. DOI: 10.1186/s40001-021-00502-0.
21. Bhering M., Duarte R., Kritski A. Predictive factors for unfavourable treatment in MDR-TB and XDR-TB patients in Rio de Janeiro State, Brazil, 2000–2016. *PloS One*. 2019; 14 (11): e0218299. DOI: 10.1371/journal.pone.0218299.
22. Ali M.H., Alrasheedy A.A., Kibuule D. et al. Assessment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment outcomes in Sudan; findings and implications. *Expert Rev. Anti Infect. Ther*. 2019; 17 (11): 927–937. DOI: 10.1080/14787210.2019.1689818.
23. Стерликов С.А., ред. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018–2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. М.: РИО ЦНИИОИЗ; 2020. Доступно на: *https://mednet.ru/images/materials/CMT/otraslevye_i_ekonomicheskie_2018_2019_final.pdf?ysclid=l81i7tnn2z254406167* [Дата обращения: 03.11.21]. / Sterlikov S.A., ed. [Sectoral and economic indicators of anti-tuberculosis work in 2018-2019. Analytical overview of key indicators and statistical materials]. Moscow: RIH Russian Research institute of Health; 2020. Available at: *https://mednet.ru/images/materials/CMT/otraslevye_i_ekonomicheskie_2018_2019_final.pdf?ysclid=l81i7tnn2z254406167* [Accessed: November 3, 2021] (in Russian).
24. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. и др. Методические рекомендации: «Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций». *Профилактическая медицина*. 2020; 23 (3): 42–60. DOI: 10.17116/profmed20202303242. / Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. et al. [Methodological recommendations: «Adherence to drug therapy in patients with chronic non-communicable diseases. Addressing the problem in a number of clinical situations»]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2020; 23 (3): 42–60. DOI: 10.17116/profmed20202303242 (in Russian).
25. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017; 16 (1): 91–95. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-1-91-95. / Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. [Treatment adherence: modern view on a well known issue]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2017; 16 (1): 91–95. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-1-91-95 (in Russian).
26. Гогниева Д.Г., Щекочихин Д.Ю., Гаврилова Е.В. и др. Проблема приверженности к лечению в общей медицинской практике. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019; 12 (6): 510–515. DOI: 10.17116/kardio201912061510. / Gognieva D.G., Shchekochikhin D.Yu., Gavrilova E.V. et al. [The problem of adherence to treatment in general medical practice]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2019; 12 (6): 510–515. DOI: 10.17116/kardio201912061510 (in Russian).
27. Staring A.B.P., van der Gaag M., Koopmans G.T. et al. Treatment adherence therapy in people with psychotic disorders: randomised controlled trial. *Br. J. Psychiatry*. 2010; 197 (6): 448–455. DOI: 10.1192/bjp.bp.110.077289.
28. Corralo F., Bonanno L., Di Cara M. et al. Therapeutic adherence and coping strategies in patients with multiple sclerosis; an observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (29): e16532. DOI: 10.1097/MD.0000000000016532.
29. Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И. и др. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018; 13 (1.2): 259–271. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13039. / Drapkina O.M., Livzan M.A., Martynov A.I. et al. [First Russian consensus on quantifying adherence to treatment: basic provisions, algorithms and recommendations]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2018; 13 (1.2): 259–271. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13039 (in Russian).
30. Койчуев А.А. Приверженность в лечении: методики оценки, технологии коррекции недостаточной приверженности терапии. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2013; 8 (3): 65–69. DOI: 10.14300/mnnc.2013.08016. / Koychuev A.A. [Adherence to treatment: techniques, technologies correctinginadequate adherence to therapy]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2013; 8 (3): 65–69. DOI 10.14300/mnnc.2013.08016 (in Russian).
31. Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Жеребилов В.В. Количественная оценка приверженности к лечению в клинической медицине: протокол, процедура, интерпретация. *Качественная клиническая практика*. 2016; (1): 50–59. Доступно на: *https://www.clinvest.ru/jour/article/view/37/37* [Дата обращения: 03.11.21]. / Nikolaev N.A., Skirdenko Yu.P., Zherebilov V.V. [Quantitative assessment of adherence to treatment in clinical medicine: protocol, procedure, interpretation]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2016; (1): 50–59. Available at: *https://www.clinvest.ru/jour/article/view/37/37* [Accessed: November 3, 2021] (in Russian).
32. Филиппов А.В., Мельникова И.Н., Косенков С.А. и др. Оценка приверженности больных туберкулезом к лечению: опыт применения градуированной шкалы на стационарном этапе. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2019; (1): 42–49. Доступно на: *http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/TB-*

1-2019.pdf [Дата обращения: 03.11.21]. / Filippov A.V., Mel'nikova I.N., Kosenkov S.A. et al. [Evaluation of adherence of patients with tuberculosis to treatment: experience of using a graduated scale at the stationary stage]. *Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zabolevaniya*. 2019; (1): 42–49. Available at: *http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/TB-1-2019.pdf* [Accessed: November 3, 2021] (in Russian).

33. Killian J.A., Wilder B., Sharma A. et al. Learning to prescribe interventions for tuberculosis patients using digital adherence data. In: Proceedings of the 25th ACM SIGKDD International conference on knowledge discovery & data mining (KDD '19). NW: Association for Computing Machinery; 2019: 2430–2438. DOI: 10.1145/3292500.3330777.
34. Oren E., Bell M.L., Garcia F. et al. Promoting adherence to treatment for latent TB infection through mobile phone text messaging: study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Pilot Feasibility Stud*. 2017; 3: 15. DOI: 10.1186/s40814-017-0128-9.
35. Bossuroy T., Delavallade C., Pons V. Biometric tracking, healthcare provision, and data quality: experimental evidence from tuberculosis control. In: National bureau of economic research. 2019: Papers 26388. Available at: *https://ideas.repec.org/p/nbr/nberwo/26388.html* [Accessed: October 31, 2021].
36. Пьянзова Т.В., Вежнина Н.Н. Мероприятия по повышению приверженности лечению больных туберкулезом в Российской Федерации. *Медицина в Кузбассе*. 2014; 13 (3): 5–10. Доступно на: *https://cyberleninka.ru/article/n/meropriyatiya-po-povysheniyu-priverzhennosti-lecheniyu-bolnyh-tuberkulezom-v-rossiyskoy-federatsii/viewer* [Дата обращения: 04.11.21]. / P'yanzova T.V., Vezhnina N.N. [Measures to increase adherence to treatment of tuberculosis patients in the Russian Federation]. *Meditsina v Kuzbasse*. 2014; 13 (3): 5–10. Available at: *https://cyberleninka.ru/article/n/meropriyatiya-po-povysheniyu-priverzhennosti-lecheniyu-bolnyh-tuberkulezom-v-rossiyskoy-federatsii/viewer* [Accessed: November 4, 2021] (in Russian).
37. Юдин С.А., Деларю В.В., Борзенко А.С. Проблема комплаентности во фтизиатрии: позиции врачей и пациентов диаметрально противоположны. *Социология медицины*. 2014; 13 (1): 19–21. DOI: 10.17816/socm38594. / Yudin S.A., Delaryu V.V., Borzenko A.S. [The problem of compliance in phthisiology]. *Sotsiologiya meditsiny*. 2014; 13 (1): 19–21. DOI: 10.17816/socm38594 (in Russian).
38. Колпакова Т.А., Татаринова А.А., Мальцев А.В. и др. Медико-социальные характеристики и приверженность к лечению больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в условиях стационара. *Медицина и образование в Сибири*. 2015; (3): 1–7. Доступно на: *https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/118/119* [Дата обращения: 01.11.21]. / Kolpakova T.A., Tatarinova A.A., Mal'tsev A.V. et al. [Medico-social characteristics and commitment to treatment at patients with tuberculosis with multiple medicinal resistaance in the conditions of in-patient hospital]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2015; (3): 1–7. Available at: *https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/118/119* [Accessed: November 1, 2021] (Russian).
39. Шилова М.В. Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2010; 87 (5): 14–21. Доступно на: *https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16496166* [Дата обращения: 04.11.21]. / Shilova M.V. [The epidemic situation with regard to tuberculosis in the Russian Federation by the beginning of 2009]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2010; 87 (5): 14–21. Available at: *https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16496166* [Accessed: November 4, 2021] (in Russian).
40. Богородская Е.М., Данилова И.Д., Ломакина О.Б. Формирование у больных туберкулезом стимулов к выздоровлению и соблюдению режима химиотерапии. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2007; 84 (3): 46–64. / Bogorodskaya E.M., Danilova I.D., Lomakina O.B. [Formation of incentives to recovery and compliance of a chemotherapy regimen in patients with tuberculosis]. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh*. 2007; 84 (3): 46–64. (in Russian).
41. Богородская Е.М., Смердин С.В., Стерликов С.А. Организационные аспекты лечения больных туберкулезом в современных социально-экономических условиях. М.: Нью Теppa; 2011. / Bogorodskaya E.M., Smerdin S.V., Sterlikov S.A. [Organizational aspects of treatment of patients with tuberculosis in modern socio-economic conditions]. Moscow: N'yu Terra; 2011 (in Russian).
42. Голубчиков П.Н., Таран Д.В., Соловьева А.В. Применение программы «Спутник» для привлечения наименее приверженных пациентов к лечению. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; (1): 59–70. Доступно на: *https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/23/24* [Дата обращения: 04.11.21]. / Golubchikov P.N., Taran D.V., Solov'eva A.V. [Involving most non-adherent patients to treatment through the Sputnik program]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; (1): 59–70. Available at: *https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/23/24* [Accessed: November 4, 2021] (in Russian).
43. Юдин С.А., Деларю В.В., Борзенко А.С. Оказывается ли благотворительная помощь больным туберкулезом? *Туберкулез и болезни легких*. 2013; 90 (7): 9–10. Доступно на: *https://www.elibrary.ru/download/elibrary_20658839_80829903.pdf* [Дата обращения: 05.11.21]. / Yudin S.A., Delaryu V.V., Borzenko A.S. [Is charitable assistance rendered to patients with tuberculosis?]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2013; 90 (7): 9–10. Available at: *https://www.elibrary.ru/download/elibrary_20658839_80829903.pdf* [Accessed: November 5, 2021] (in Russian).
44. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Хейселл С.К. Мобильные технологии сопровождения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией на амбулаторном этапе лечения. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020; 5 (3): 46–53. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.3.7. / Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Kheysell S.K. [Mobile health intervention for outpatient treatment of tuberculosis and HIV infection.]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020; 5 (3): 46–53. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.3.7 (in Russian).
45. Стрельцов В.В., Золотова И.В., Баранова Г.Б. и др. Особенности оказания психологической помощи больным туберкулезом легких в фазе интенсивной химиотерапии (в условиях стационара). *Туберкулез и болезни легких*. 2014; 91 (2): 22–27. Доступно на: *https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/34/35* [Дата обращения: 06.11.21]. / Strel'tsov V.V., Zolotova I.V., Baranova G.B. et al. [Pecific features of psychological care for patients with pulmonary tuberculosis during intensive chemotherapy (in the hospital setting)]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; 91 (2): 22–27. Available at: *https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/34/35* [Accessed: November 6, 2021] (in Russian).
46. Шерстнева Т.В., Скорняков С.Н., Подгаева В.А. и др. Мультидисциплинарный подход в работе по формированию приверженности лечению больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95 (1): 34–41. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-1-34-41. / Sherstneva T.V., Skornyakov S.N., Podgaeva V.A. et al. [Multidisciplinary approach to supporting treatment compliance in tuberculosis patients]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (1): 34–41. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-1-34-41 (in Russian).
47. Тюлькова Т.Е., Пирогова Н.Д., Бекова Р.И. Влияние формы лекарственных препаратов на приверженность лечению пациентов с туберкулезом органов дыхания. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95 (12): 39–43. DOI: 10.21292/2075-12302017-95-12-39-43. / Tyul'kova T.E., Pirogova N.D., Bekova R.I. [Impact of the form of medication on treatment adherence in respiratory tuberculosis patients]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (12): 39–43. DOI: 10.21292/2075-12302017-95-12-39-43 (in Russian).
48. Bosmans J.E., van der Laan D.M., Yang Y. et al. The cost-effectiveness of an intervention program to enhance adherence to antihypertensive medication in comparison with usual care in community pharmacies. *Front. Pharmacol*. 2019; 10: 210. DOI: 10.3389/fphar.2019.00210.
49. Cutler R.L., Fernandez-Llimos F., Frommer M. et al. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open*. 2018; 8 (1): e016982. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016982.
50. Bosworth H.B., Granger B.B., Mendys P. et al. Medication adherence: a call for action. *Am. Heart J*. 2011; 162 (3): 412–424. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.06.007.
51. Wang N., Shewade H.D., Thekkur P. et al. Electronic medication monitor for people with tuberculosis: implementation experience from

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

thirty countries in China. *PloS One*. 2020; 15 (4): e0232337. DOI: 10.1371/journal.pone.0232337.
52. Park S., Sentissi I., Gil S.J. et al. Medication event monitoring system for infectious tuberculosis treatment in Morocco: a retrospective cohort study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019; 16 (3): 412. DOI: 10.3390/ijerph16030412.
53. van den Boogaard J., Lyimo R.A., Boeree M.J. et al. Electronic monitoring of treatment adherence and validation of alternative adherence measures in tuberculosis patients: a pilot study. *Bull. World Health Organ*. 2011; 89 (9): 632–639. DOI: 10.2471/BLT.11.086462.
54. Shi L., Liu J., Fonseca V. et al. Correlation between adherence rates measured by MEMS and self-reported questionnaires: a meta-analysis. *Health Qual. Life Outcomes*. 2010; 8: 99. DOI: 10.1186/1477-7525-8-99.
55. Приходько А.А., Виноградов К.А., Вахрушев С.Г. Меры по развитию медицинских аддитивных технологий в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2019; 36 (2): 10–15. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.36.2.010-015. / Prikhod'ko A.A., Vinogradov K.A., Vakhrushev S.G. [Measures to develop medical additive technologies in the Russian Federation]. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2019; 36 (2): 10–15. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.36.2.010-015 (in Russian).
56. Яриков А.В., Гобатов Р.О., Денисов А.А. и др. Применение аддитивных технологий 3D-печати в нейрохирургии, вертебрологии, травматологии и ортопедии. *Клиническая практика*. 2021; 12 (1): 90–104. DOI: 10.17816/clinpract64944. / Yarikov A.V., Gobatov R.O., Denisov A.A. et al. [Application of additive 3D printing technologies in neurosurgery, vertebrology and traumatology and orthopedics]. *Klinicheskaya praktika*. 2021; 12 (1): 90–104. DOI: 10.17816/clinpract64944 (in Russian).
57. Ma L., Zhou Y., Zhu Y. et al. 3D-printed guiding templates for improved osteosarcoma resection. *Sci. Rep*. 2016; 6: 23335. DOI: 10.1038/srep23335.
58. Shilo D., Emodi O., Blanc O. et al. Printing the future-updates in 3D printing for surgical applications. *Rambam Maimonides Med. J*. 2018; 9 (3): e0020. DOI: 10.5041/RMMJ.10343.
59. Филатова Е.А., Скорняков С.Н., Медвинский И.Д. и др. Применение технологии 3D-моделирования органов грудной клетки для повышения эффективности диагностических вмешательств во фтизиопульмонологии. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97 (10): 45–52. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-10-45-52. / Filatova E.A., Skornyakov S.N., Medvinskiy I.D. et al. [The technology for chest 3D modeling aimed to increase the efficacy of diagnostic interventions in phthisiopulmonology]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2019; 97 (10): 45-52. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-10-45-52 (in Russian).
60. Бородулина Е.А., Колсанов А.В., Рогожкин П.В., Манукян А.А. Применение 3D-моделирования для определения параметров хирургического вмешательства при туберкулезе легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (6): 47–51. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-47-51. / Borodulina E.A., Kolsanov A.V., Rogozhkin P.V., Manukyan A.A. [The technology for chest 3D modeling aimed to increase the efficacy of diagnostic interventions in phthisiopulmonology]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2020; 98 (6): 47–51. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-47-51 (in Russian).
61. Silberstein J.L., Maddox M.M., Dorsey P. et al. Physical models of renal malignancies using standard cross-sectional imaging and 3-dimensional printers: a pilot study. *Urology*. 2014; 84 (2): 268–272. DOI: 10.1016/j.urology.2014.03.042.
62. Доценко И.А., Котомцев В.В., Медвинский И.Д. и др. Использование аддитивных технологий в персонифицированной хирургии позвоночника (экспериментальное исследование). *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2020; 4 (2): 83–88. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-83-88. / Dotsenko I.A., Kotomtsev V.V., Medvinskiy I.D. et al. [Additive technologies in spinal personalized surgery (experimental study)]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2020; 4 (2): 83–88. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-83-88 (in Russian).
63. Ruiters S., Sun Y., de Jong S. et al. Computer-aided design and three-dimensional printing in the manufacturing of an ocular prosthesis. *Br. J. Ophthalmol*. 2016; 100: 879–881. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-308399.
64. Hajdu Z., Mironov V., Mehesz A.N. et al. Tissue spheroid fusion-based in vitro screening assays for analysis of tissue maturation. *J. Tissue Eng. Regen. Med*. 2010; 4 (8): 659–664. DOI: 10.1002/term.291.
65. Щаденко С.В., Горбачева А.С., Арсланова А.Р., Толмачева И.В. 3D-визуализация для планирования операций и выполнения хирургического вмешательства (CAS-технологии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014; 13 (4): 165–171. Доступно на: *https://cyberleninka.ru/article/n/3d-vizualizatsiya-dlya-planirovaniya-operatsiy-i-vypolneniya-hirurgicheskogo-vmeshatelstva-cas-tehnologii/viewer* [Дата обращения: 07.11.21]. / Shchadenko S.V., Gorbacheva A.S., Arslanova A.R., Tolmacheva I.V. [3D visualization for planning operations and performing surgery (CAS technologies)]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2014; 13 (4): 165–171. Available at: *https://cyberleninka.ru/article/n/3d-vizualizatsiya-dlya-planirovaniya-operatsiy-i-vypolneniya-hirurgicheskogo-vmeshatelstva-cas-tehnologii/viewer* [Accessed: November 7, 2021] (in Russian).
66. Saniei H., Mousavi S. Surface modification of PLA 3D-printed implants by electrospinning with enhanced bioactivity and cell affinity. *Polymer*. 2020; 196: 122467. DOI: 10.1016/j.polymer.2020.122467.
67. Tse C., Whiteley R., Yu T. et al. Inkjet printing Schwann cells and neuronal analogue NG108-15 cells. *Biofabrication*. 2016; 8 (1): 015017. DOI: 10.1088/1758-5090/8/1/015017.
68. Miri A.K., Nieto D., Iglesias L. et al. Microfluidics-enabled multimaterial maskless stereolithographic bioprinting. *Adv. Mater*. 2018; 30 (27): e1800242. DOI: 10.1002/adma.201800242.
69. Наумов А.Г., Павлунин А.В., Сутягина Д.А. Аддитивные технологии во фтизиатрии: предоперационное моделирование позвоночника. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2019; (4): 55. Доступно на: *http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/2019-4-full.pdf* [Дата обращения: 07.11.21]. / Naumov A.G., Pavlunin A.V., Sutyagina D.A. [Additive technologies in phthisiology: preoperative modeling of the spine]. *Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zabolevaniya*. 2019; (4): 55. Available at: *http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/2019-4-full.pdf* [Accessed: November 7, 2021] (in Russian).
70. Наумов А.Г., Павлунин А.В. Способ изготовления мини-лабораторий на кристалле во фтизиатрической практике. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2019; (4): 54–55. Доступно на: *http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/2019-4-full.pdf* [Дата обращения: 08.11.21]. / Naumov A.G., Pavlunin A.V. [A method of manufacturing mini-laboratories on a crystal in phthisiatric practice]. *Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zabolevaniya*. 2019; (4): 54–55. Available at: http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/2019-4-full.pdf [Accessed: November 8, 2021] (in Russian)
71. Han Y., Kaken H., Zhao W. et al. Application of personalized three-dimensional printing for shoulder joint prosthesis in the treatment of shoulder joint tuberculosis: a case report. *Res. Sq*. 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-102428/v1.
72. Öblom H., Zhang J., Pimparade M. et al. 3D-printed isoniazid tablets for the treatment and prevention of tuberculosis-personalized dosing and drug release. *AAPS PharmSciTech*. 2019; 20 (2): 52. DOI: 10.1208/s12249-018-1233-7.
73. Aita I.E., Breitkreutz J., Quodbach J. On-demand manufacturing of immediate release levetiracetam tablets using pressure-assisted microsyringe printing. *Eur. J. Pharm. Biopharm*. 2019; 134: 29–36. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.11.008.
74. Pietrzak K., Isreb A., Alhnan M.A. A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm*. 2015; 96: 380–387. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.07.027.
75. Genina N., Boetker J.P., Colombo S. et al. Anti-tuberculosis drug combination for controlled oral delivery using 3D printed compartmental dosage forms: from drug product design to in vivo testing. *J. Control Release*. 2017; 268: 40–48. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.10.003.
76. Mulberry G., White K.A., Vidya M. et al. 3D printing and milling a real-time PCR device for infectious disease diagnostics. *PLoS One*. 2017; 12 (6): e0179133. DOI: 10.1371/journal.pone.0179133.
77. Chan L., Nguyen A., Bokare A., Erogbogbo F. Cost effective 3D printed device for tuberculosis nanoformulation manufacturing. *MRS Advances*. 2018; 3 (49): 2943–2951. DOI: 10.1557/adv.2018.472.

78. Salguedo M., Zarate G., Gilman R.H. et al. Low-cost 3D-printed inverted microscope to detect Mycobacterium tuberculosis in a MODS culture. *Tuberculosis (Edinb.)*. 2022; 132: 102158. DOI: 10.1016/j.tube.2021.102158.
79. Wu W., Zheng Q., Guo X. et al. A programmed release multi-drug implant fabricated by three-dimensional printing technology for bone tuberculosis therapy. *Biomed. Mater.* 2009; 4 (6): e065005. DOI: 10.1088/1748-6041/4/6/065005.

Поступила 01.12.21
Принята к печати 04.10.22
Received: December 01, 2021
Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Наумов Алексей Георгиевич – ассистент кафедры фтизиатрии имени И.С.Николаева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 234-05-60 (доб. 560); e-mail: naumovag@pimunn.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-0412-6877*)
Aleksey G. Naumov, Assistant, Department of Phthisiology named after I.S.Nikolaev, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (831) 234-05-60, add. 560; e-mail: naumovag@pimunn.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-0412-6877*)

Шпрыков Александр Сергеевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии им. И.С.Николаева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 234-05-60 (доб. 560); e-mail: shprykov_a@pimunn.net (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-2780-6704*)
Aleksandr S. Shprykov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiology named after I.S.Nikolaev, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (831) 234-05-60, add. 560; e-mail: shprykov_a@pimunn.net (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-2780-6704*)

Участие авторов

Наумов А.Г. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста
Шпрыков А.С. – научное 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 обзора литературы.

Authors Contribution

Naumov A.G. – concept and design of the study, collection and processing of the material, writing the text
Shprykov A.S. – scientific review
All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the text, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-1-90–104

Check for updates

Симптом «матового стекла» при заболеваниях легких: особенности лучевой диагностики и корректной интерпретации

А.А.Карпова[1] ✉, *Н.И.Сергеев*[2], *П.А.Никитин*[1], *В.А.Солодкий*[2], *П.М.Котляров*[2], *Н.В.Нуднов*[2–4], *З.С.Цаллагова*[2], *Д.Г.Солдатов*[5]

[1] Научно-клинический центр № 2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»: Москва, 117593, Россия, Москва, Литовский бульвар, 1А

[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, 86

[3] 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

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

[5] 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

Симптом «матового стекла» (СМС) – один из наиболее распространенных рентгенологических симптомов заболеваний легких, оказавшийся в фокусе обсуждения широкой медицинской общественности на фоне пандемии новой коронавирусной болезни. Неспецифичность и многообразие заболеваний, сопровождающих СМС, обусловливают возникающие сложности его корректной интепретации и дифференциальной диагностики. **Целью** настоящего обзора является изучение дифференциально-диагностических особенностей СМС, выявляемого по данным мультиспиральной компьютерной томографии (КТ), при различных заболеваниях легких. **Заключение.** Знание особенностей КТ-паттерна СМС при различных заболеваниях легких помогают врачам существенно облегчить интерпретацию результатов визуального исследования и максимально ускорить дифференциальную диагностику заболевания.

Ключевые слова: мультиспиральная компьютерная томография, «матовое стекло», пневмония, COVID-19, интерстициальные заболевания легких, пневмонит.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследование отсутствовала.

© Карпова А.А. и соавт., 2024

Для цитирования: Карпова А.А., Сергеев Н.И., Никитин П.А., Солодкий В.А., Котляров П.М., Нуднов Н.В., Цаллагова З.С., Солдатов Д.Г. Симптом «матового стекла» при заболеваниях легких: особенности лучевой диагностики и корректной интерпретации. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 90–104. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-90-104

“Ground glass opacity” sign in lung diseases: nuances of radiological diagnosis and correct interpretation

Anastasia A. Karpova[1] ✉, *Nikolay I. Sergeev*[2], *Paul A. Nikitin*[1], *Vladimir A. Solodkiy*[2], *Petr M. Kotlyarov*[2], *Nikolay V. Nudnov*[2–4], *Zemfira S. Tsallagova*[2], *Dmitriy G. Soldatov*[5]

[1] Scientific Clinical Centre No.2 of Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”: Litovskiy bulv. 1A, Moscow, 117593, Russia

[2] 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

[3] 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

[4] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia” of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia

[5] 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

“Ground glass opacity” (GGO) sign is one of the most common radiological symptoms of lung diseases that has become the focus of discussion by the general medical community during the pandemic of COVID-19. Non-specificity of GGO and the variety of diseases accompanied by this sign

hinder the correct interpretation and differential diagnosis. **The purpose** of this review is to study the differential diagnostic features of GGO detected by multispiral computed tomography in various lung diseases. **Conclusion.** Knowledge of the features of GGO CT-pattern in various lung diseases significantly facilitates the interpretation of the imaging results and speeds up the differential diagnosis.
Key words: multispiral computed tomography, ground-glass opacity, pneumonia, COVID-19, interstitial lung diseases, pneumonitis.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Funding. The study had no sponsorship.
© Karpova A.A. et al., 2024

For citation: Karpova A.A., Sergeev N.I., Nikitin P.A., Solodkiy V.A., Kotlyarov P.M., Nudnov N.V., Tsallagova Z.S., Soldatov D.G. "Ground glass opacity" sign in lung diseases: nuances of radiological diagnosis and correct interpretation. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 90–104 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-90-104

Российским респираторным обществом (РРО) симптом «матового стекла» (*Ground-Glass Opacity sign*) (СМС) определяется как скиалогический феномен, который выявляется по данным компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки и характеризуется умеренно выраженным повышением плотности легочной ткани, на фоне которого видны просветы и стенки бронхов, внутрилегочные сосуды, а также очаги и ретикулярные изменения (при их наличии). В большинстве случаев снижение подобной пневматизации является следствием частичного заполнения альвеол патологическим содержимым, за исключением интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) [1, 2].

J.Klein и *G.Gamsu* (1989) при выполнении КТВР у пациентов с диффузными заболеваниями легких впервые описан паттерн «мутное повышение плотности», получивший впоследствии наименование СМС [2, 3]. Актуальность проведенного обзора литературы обусловлена неспецифичностью СМС и возможностью его проявления при широком спектре воспалительных и невоспалительных заболеваний легких. При дальнейшем изучении этиологических факторов и патофизиологических механизмов развития этого симптома произошел бурный всплеск научных исследований [4, 5].

Основу СМС составляет снижение воздушности легочной ткани вследствие многообразных этиологических факторов. Следует дифференцировать истинный СМС и феномен «псевдоматового стекла», возникающий вследствие отображения артефактов технического или искусственного происхождения.

Артефакты технического происхождения могут проявляться кольцевыми уплотнениями вследствие некорректных настроек и неправильной калибровки модулей детектора томографа или в виде полос – при погрешности в отдельном измерении. Артефакты искусственного происхождения могут быть обусловлены дыхательными движениями и сердцебиением пациента, проявляться при проведении исследования на неполном вдохе или выдохе за счет уменьшения объема альвеол. При проведении исследования на неполном выдохе отмечается диффузное повышение плотности с переднезадним градиентом, вогнутость мембранозной (задней) стенки трахеи, сужение просвета дыхательных путей, увеличение пульсационных артефактов, высокое стояние купола диафрагмы [2, 6]. Возможными причинами появления «псевдоматового стекла» могут также стать феномен функциональной гиповентиляции, конституциональные особенности пациента, кардиомегалия, патологическое стояние купола диафрагмы.

Истинный СМС может быть обусловлен частичным заполнением альвеол при отеке, воспалительной экссудации, кровоизлиянии и фиброзе, утолщении межальвеолярных перегородок, «цитокиновом шторме» с повреждением стенки капилляров и резким повышением проницаемости, что приводит к накоплению жидкости и коллапсу альвеол, а также при росте опухолевых клеток вдоль поверхности альвеол и бронхиол без повреждения стромы (*lepidic growth*) [7].

СМС характеризуется интерстициальным типом инфильтрации легочной ткани. В отличие от СМС, при полном заполнении альвеол патологическим субстратом выявляется безвоздушный участок уплотнения легочной ткани (консолидация), на фоне которого не прослеживаются сосуды и стенки бронхов, но может сохраняться просвет бронхов (симптом «воздушной бронхограммы»), при деструкции легочной ткани просвет бронхов не визуализируется [8]. Симптом консолидации характеризует альвеолярный тип инфильтрации легочной ткани.

Единственным способом визуализации СМС является мультиспиральная КТ (МСКТ), при которой легочная паренхима визуализируется в мельчайших деталях.

В настоящее время предложено несколько классификаций заболеваний, протекающих с СМС: по морфологическим формам, характеру течения, локализации патологического процесса и этиологическим факторам.

Классификация симптома «матового стекла» по морфологическим формам

Очаговое снижение пневматизации по типу «матового стекла», характеризуемое появлением отдельных узелков с эффектом «матового стекла»

Фокусы (участки), узелки являются зачастую случайной находкой при МСКТ и подразделяются на несолидные, субсолидные и солидные. Несолидные образования могут проявляться, соответственно, участками «матового стекла», субсолидные – сочетанием участков «матового стекла» и элементов консолидации, солидные – участками консолидации [9].

В большинстве случаев частично солидные узелки являются реактивными изменениями в ответ на инфекцию и не проявляются СМС. Особое внимание

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Таблица
Рекомендации Флейшнеровского общества по ведению пациентов с субсолидными узелками, выявленными по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки
Table
Recommendations of the Fleischner Society for the management of patients with subsolid nodules identified by multislice computed tomography of the chest

Тип узелка	Размер узелка	
	< 6 мм	> 6 мм
Несолидный (по типу СМС)	Динамическое наблюдение не требуется	КТ-контроль через 6–12 мес., при отсутствии изменений – последующие контрольные исследования каждые 2 года до 5 лет
Частично солидный (субсолидный, сочетание СМС и консолидации)	Динамическое наблюдение не требуется	КТ-контроль через 3–6 мес., при отсутствии изменений – последующие контрольные исследования ежегодно в течение 5 лет
Множественные узлы любых типов	КТ-контроль через 3–6 мес., при отсутствии изменений – последующие контрольные исследования через 2 и 4 года	КТ-контроль через 3–6 мес. с последующим выбором наиболее подозрительного узелка и тактики ведения, исходя из его морфологии

Примечание: СМС – симптом «матового стекла»; КТ – компьютерная томография.

стоит уделить персистирующим субсолидным узелкам, характеризуемым медленным ростом и высоким риском развития злокачественного новообразования [10, 11]. Решение о необходимости динамического наблюдения выявленных узелков принимается согласно рекомендациям Флейшнеровского общества (2017) (см. таблицу) [12, 13]:

- изолированное диффузное снижение пневматизации по типу «матового стекла» (в одном сегменте или доле легкого) [14];
- диффузное снижение пневматизации по типу «матового стекла» (включая диффузные узелки по типу «матового стекла»).

Классификация заболеваний, сопровождающихся развитием симптома «матового стекла», по этиологическому фактору

Среди возможных причин поражения легочной ткани, сопровождающегося СМС, выделяются инфекционные процессы, интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), острые альвеолярные повреждения, преимущественно сосудистого генеза, и прочие причины.

A. Инфекционные заболевания: пневмония различного генеза (бактериальная, вирусная, в т. ч. COVID-ассоциированная, грибковая, вызванная простейшими и микст-инфекциями), связанная с неоппортунистическими и оппортунистическими (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, пневмоциста и др.) инфекциями. Появление СМС обусловлено частичным заполнением альвеол воспалительным экссудатом.

B. Интерстициальные заболевания легких:

- ИЗЛ с известными причинами (лекарственно-индуцированные, обусловленные заболеваниями соединительной ткани, гиперчувствительный пневмонит (ГП), генетические);
- идиопатическая интерстициальная пневмония (ИИП) (идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), острая интерстициальная пневмония (ОИП), криптогенная организующаяся пневмония, респираторный бронхиолит с ИЗЛ, десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП), лимфоцитарная инстерстициальная пневмония, неклассифицируемые ИИП);
- гранулематозы (саркоидоз, грибы, микобактерии);
- редкие ИЗЛ (лимфангиолейомиоматоз, легочный альвеолярный протеиноз, эозинофильная пневмония (ЭП)).

Появление СМС при ИЗЛ обусловлено главным образом утолщением межальвеолярных перегородок.

C. Альвеолярное повреждение сосудистого генеза: отек легких, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), легочное кровотечение, легочный капиллярный гемангиоматоз, легочная веноокклюзионная болезнь, синдром жировой эмболии.

D. Прочие: радиационно-индуцированные и аспирационные повреждения легких, злокачественные новообразования легких (аденокарцинома), ушиб легкого и др. [3, 15].

Классификация заболеваний легких, протекающих с развитием симптома «матового стекла», по преимущественной локализации

Преимущественная локализация заболеваний легких, протекающих с развитием симптома «матового стекла»:

A. Неравномерная или географическая локализация СМС отмечается преимущественно при отеке легких, инфекции, легочном кровотечении, организующейся, липоидной, интерстициальной пневмонии, ОРДС / ОИП, легочном альвеолярном протеинозе, аденокарциноме, лекарственно-индуцированном повреждении легких, синдроме жировой эмболии.

B. Преимущественно центральная – при отеке легких, аспирации, ГП, саркоидозе, организующейся пневмонии.

C. Преимущественно периферическая – при НСИП, организующейся пневмонии, ДИП, ЭП.

D. Преимущественно в верхних отделах легких – при ГП, ЭП, бронхиолите, саркоидозе, респираторном бронхиолите, респираторном бронхиолите с ИЗЛ.

Е. Преимущественно в средних и нижних отделах легких – при аспирации, отеке легких, НСИП, ДИП [3, 15].

Классификация заболеваний легких, протекающих с развитием симптома «матового стекла», по характеру течения

По характеру течения заболевания легких, протекающие с СМС, классифицируется следующим образом:

А. Острое течение:

- острые инфекционные заболевания (пневмония);
- легочное кровотечение / кровоизлияние;
- отек легких;
- ОРДС / ОИП;
- ОИП;
- острый ГП и др.

В. Подострое / хроническое течение:

- ИИП;
- ГП;
- ЭП;
- саркоидоз;
- аденокарцинома;
- легочный альвеолярный протеиноз;
- липоидная пневмония и др. [3, 15].

Целью настоящего обзора явилось выделение важнейших отличительных особенностей проявления СМС при различных заболеваниях легких, что могло бы оказать существенную помощь в интерпретации данных МСКТ и стать важнейшим инструментом в проведении дифференциально-диагностического поиска. Предметом поиска явились научные публикации в открытой медицинской печати за последние 5 лет, отобранные по ключевым словам «симптом "матового стекла"», «интерстициальная инфильтрация», «пневмония», «COVID-19-пневмония», «пневмонит».

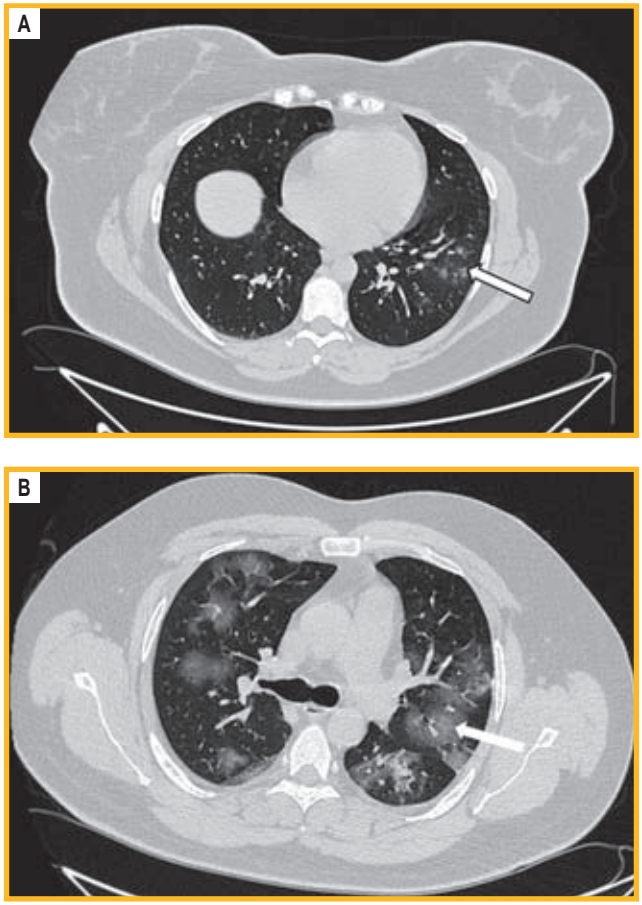


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, аксиальный срез: А – в S8, S9 левого легкого определяются внутридольковые очаги по типу «матового стекла» (белая стрелка); В – двусторонние участки снижения пневматизации по типу «матового стекла» (белая стрелка)

Figure 1. Multispiral computed tomography of the chest, axial slice: A, central nodules of "ground glass opacity (GGO)" in S8, S9 segments of the left lung (white arrow); B, bilateral "ground glass opacity" areas of reduced pneumatization (white arrow)

Особенности лучевой диагностики и корректной интерпретации симптома «матового стекла» при заболеваниях легких

Инфекционные заболевания

При **пневмонии, вызываемой бактериальными возбудителями,** возможны 2 клинико-морфологических варианта:

- очаговая бронхопневмония;
- сегментарная / долевая пневмония.

Основным рентгенологическим признаком бронхопневмонии является наличие внутридольковых очагов уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», возможно, с элементами консолидации; при сегментарной / долевой пневмонии ключевым признаком является уплотнение (консолидация) с фибринозным экссудатом значительной части доли или легкого с симптомом «воздушной бронхограммы», ограниченной листками плевры (рис. 1А) [16–18].

Бронхопневмония – скопление очагов острого гнойного воспаления легочной паренхимы. Очаги могут располагаться как в одной, так и в нескольких долях, а также могут быть двусторонними. Чаще локализуются в базальных сегментах. При микроскопическом исследовании определяется экссудат, богатый нейтрофилами, который заполняет бронхи, бронхиолы, альвеолярные пространства [17, 19, 20].

Пневмония, вызываемая вирусными возбудителями. На патогенез органных повреждений оказывают влияние 3 группы взаимосвязанных между собой факторов:

- цитопатическое повреждающее действие вируса на тропные клетки;
- «цитокиновый шторм», при котором повреждаются ткани и сосуды и формируются воспалительная реакция и коагулопатия с рекрутированием в очаг повреждения лейкоцитов, макрофагов, лимфоидных элементов;
- коагулопатия вследствие повреждения эндотелия сосудов и клеток печени с формированием тромбозов и кровоизлияний [21–23].

При воздействии вируса на легочную ткань обычно запускается процесс диффузного альвеолярного повреждения (ДАП). Происходит повреждение всех слоев альвеолярно-капиллярной мембраны, включая базальный. Существует несколько фаз ДАП:

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

- экссудативная (ранняя – 1–7 дней) – двусторонние симметричные изменения;
- пролиферативная (фаза организации – 8–14 дней) – грубые ретикулярные изменения;
- фибротическая (поздняя) фаза (> 15 дней) – разрешение неоднородных грубых ретикулярных изменений [24, 25].

Экссудативная фаза протекает в первые несколько суток и представляет собой воспаление в месте вирусного повреждения. Нарушается целостность альвеолярного эпителия, происходит отслойка альвеолоцитов от базальной мембраны. При ряде гистохимических реакций и нарушении целостности альвеолярно-капиллярного барьера увеличивается интерстициальный отек, альвеолы заполняются белками, фибрином и жидкостью. Важным компонентом данного процесса является формирование в просвете альвеол гиалиновых мембран – одного из основных морфологических маркеров ДАП [26–28].

Особенностью КТ-паттерна при **COVID-19-ассоциированной пневмонии** является преимущественно двустороннее, периферическое, периваскулярное, нижнедолевое распределение участков уплотнения по типу «матового стекла» различной формы и протяженности (см. рис. 1В) [29–31]. Дополнительными признаками являются ретикулярные изменения по типу симптома «булыжной мостовой» (*crazy-paving sign*), симптом «обратного гало» (*reverse halo sign*), участки консолидации, симптом воздушной бронхограммы [32–34]. При вирусной пневмонии редко наблюдается плевральный выпот и лимфоаденопатия [35, 36].

СМС является основным КТ-признаком при COVID-19, однако он претерпевает изменения в зависимости от стадии заболевания:

- в острой фазе (1–5-й день) отмечаются округлые участки снижения пневматизации по типу «матового стекла», ограниченное количество долей, преимущественно нижнедолевое распределение;
- для стадии прогрессирования (5–8-й день) характерны увеличение распространенности изменений, повышение плотности участков «матового стекла» и появление ретикулярного компонента;
- при пиковой стадии (9–13-й дни) наблюдается преобразование участков «матового стекла» в участки консолидации, появление перилобулярных тяжей, редко – плеврального выпота;
- при стадии разрешения (> 14 дней) описаны медленное уменьшение, рассасывание участков консолидации и «матового стекла»; сохраняются субплевральные, перилобулярные тяжи, полосообразные участки снижения пневматизации (*strip-like opacities*), возможно наличие тракционных бронхоэктазов [24, 37].

В литературных источниках описаны клинические наблюдения за пациентами с COVID-19-ассоциированной пневмонией, при которой выявлялся редкий симптом «бычьего глаза» (*bullseye sign*), локализованный субплеврально в виде внутридольковых узелков «матового стекла», окруженных внутренним кольцом интактной паренхимы и наружным перилобулярным кольцом «матового стекла» (рис. 2А, В). Высказано предположение о том, что симптом «бычьего глаза» является вариантом симптома «обратного гало» (*reverse halo sign*) [32, 38]. Также обнаружено описание аналогичной находки при COVID-19-ассоциированной пневмонии в виде комбинированного ареола в форме мишени (*target shaped combined halo*) [39]. Подобные случаи свидетельствуют о появлении симптома «бычьего глаза» при различных стадиях заболевания и в дальнейшем могут стать специфическим признаком COVID-19-ассоциированной пневмонии, дифференцирующим ее от других вирусных пневмоний.

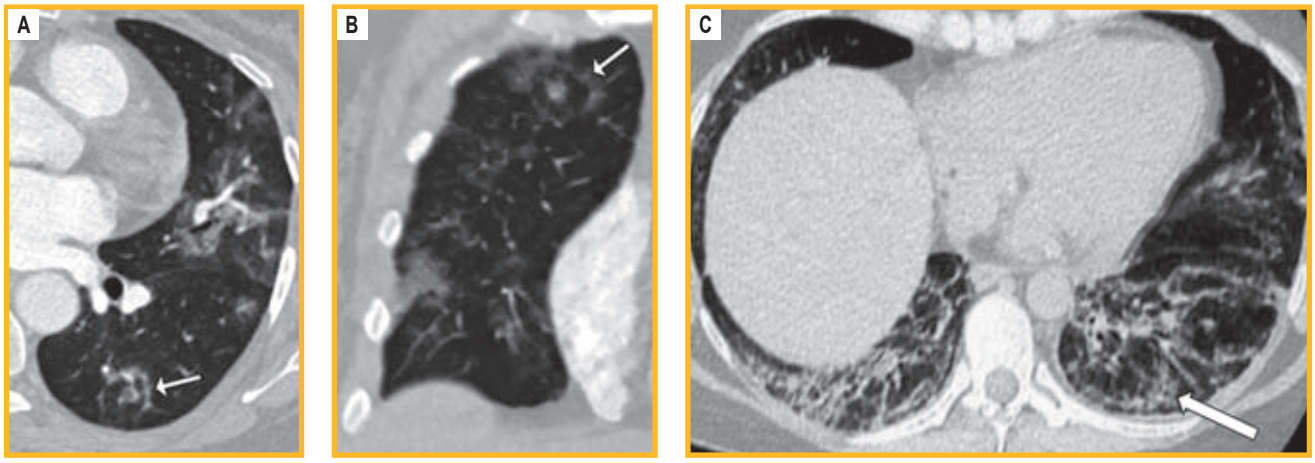


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки [32]: аксиальный (А) и корональный (В) срезы: симптом «бычьего глаза» – центролобулярный узелок «матового стекла», окруженный внутренним кольцом пневматизированной легочной ткани и наружным перилобулярным кольцом «матового стекла» (белые стрелки); С – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки [46], аксиальный срез: двусторонние субплевральные участки снижения пневматизации по типу «матового стекла», утолщение перибронховаскулярного интерстиция, тракционные бронхоэктазы (белая стрелка)

Figure 2. Multislice computed tomography of the chest [32], axial (A) and coronal (B) sections: bull's eye sign – centrilobular ground-glass nodule surrounded by an inner ring of pneumatized lung tissue and an outer perilobular ring of ground-glass opacity (white arrows); C, multislice computed tomography of the chest [46], axial section: bilateral subpleural "ground glass" areas of reduced pneumatization, thickening of the peribronchovascular interstitium, traction bronchiectasis (white arrow)

Интерстициальные заболевания легких

В настоящее время к ИЗЛ относится группа гетерогенных заболеваний и патологических состояний известной и неизвестной природы, характеризуемых распространенным и, как правило, двусторонним поражением респираторных отделов легких (альвеол, респираторных бронхиол) (РРО, 2021). ИЗЛ характеризуются воспалением и нарушением структуры альвеолярных стенок и эндотелия легочных капилляров [40, 41].

Наибольшая группа заболеваний связана с **ИИП**, при различных вариантах которой возможны различия в проявлении СМС и его интепретации. Данный литературный обзор касается лишь некоторых наиболее распространенных заболеваний.

Респираторный бронхиолит, ассоциированный с ИЗЛ, проявляется альвеолярной инфильтрацией различной степени с преимущественным расположением в верхних долях в виде плохоочерченных внутридольковых очагов по типу «матового стекла» и утолщения стенок бронхов [42–44].

ДИП впервые описана *Liebow*, *Steer* и *Bilingley* в 1965 г. ДИП проявляется в виде субплевральных двусторонних, относительно симметричных участков уплотнения по типу «матового стекла» в средних и нижних отделах легких, редко наблюдается наличие немногочисленных разбросанных мелких кист без очагов «матового стекла» [3, 45]. Ключевым фактором респираторного бронхиолита, ассоциированного с ИЗЛ и ДИП, является курение [44].

НСИП гистологически подразделяется на клеточный и фиброзный типы. Для данного заболевания характерна КТ-картина двусторонних и относительно симметричных обширных участков снижения пневматизации по типу «матового стекла», преобладают субплевральная и базальная локализации. Встречаются перибронховаскулярные уплотнения, субплевральное обеднение, тракционные бронхоэктазы без формирования «сотового легкого» (см. рис. 2С) [15, 46].

ИЛФ. При ИЛФ отмечается формирование фиброзной ткани в междольковых перегородках и внутридольковом интерстиции, расположенных преимущественно в нижних долях и субплевральных отделах легких по ходу междолевой плевры. СМС может наблюдаться в зонах, прилежащих к фиброзным изменениям, но менее выражен, чем ретикулярная исчерченность [47]. Отличительной чертой ИЛФ является формирование фиброза различной степени давности, его ранние признаки – избыточная пролиферация фибробластов, со временем участки становятся коллагенизированными. Фиброз разрушает структуру альвеол, формируются кистозные полости, выстланные гиперплазированными альвеолоцитами II типа и эпителием бронхиол («сотовое легкое»). Также могут выявляться очаги плоскоклеточной метаплазии, гладкомышечной гиперплазии, изменения сосудов, связанных со вторичной легочной гипертензией. При обострении выявляется диффузное альвеолярное повреждение [1, 16].

Криптогенная организующаяся пневмония может быть ассоциирована с коллаген-васкулярными болезнями, инфекциями, лекарственным поражением, идиопатическими заболеваниями. Характеризуется формированием фиброзной ткани в альвеолярных протоках с распространением на бронхиолы. КТ-паттерн проявляется в виде одно- или двусторонних участков консолидации и «матового стекла» с субплевральным и / или перибронхиальным распределением, с перилобулярными уплотнениями в виде арок (*arcade-like sign*), симптомом «атолла / обратного гало» (*atoll sign / reverse halo sign*) (рис. 3А) [5, 32, 48]. Симптом «атолла» был подробно описан *M.Zompatori et al.* (1999) [49]. При нем может выявляться утолщение бронхиальной стенки [50].

Наряду с идиопатическими ИЗЛ, генез которых остается неизученным, выделяется достаточно много-

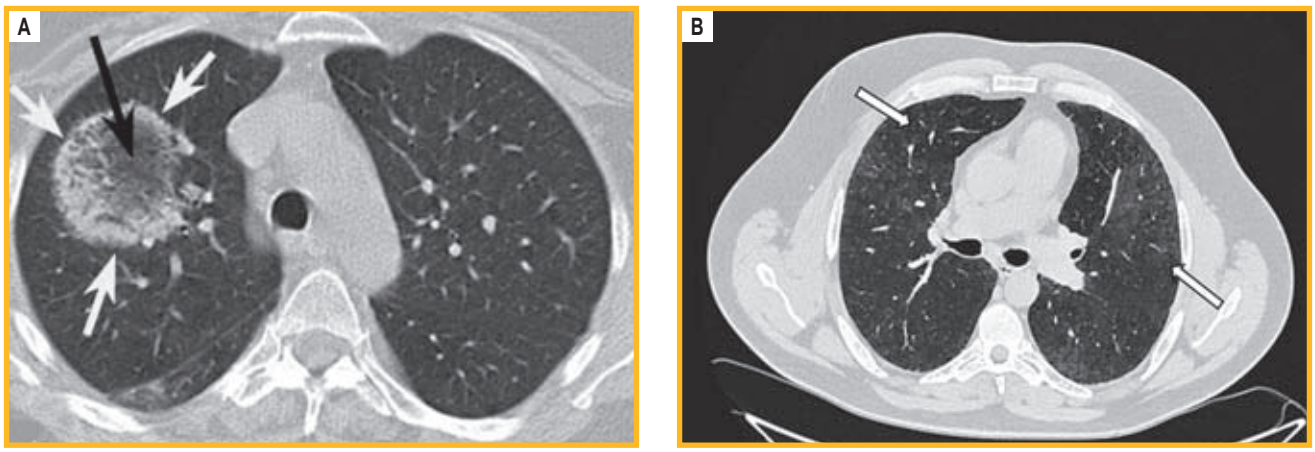


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография [48] органов грудной клетки, аксиальный срез: А – симптом «обратного гало» – зона «матового стекла» (черная стрелка), окруженная серповидным участком консолидации (белые стрелки); В – двусторонние множественные центролобулярные очаги по типу «матового стекла», хаотичные участки снижения пневматизации по типу «матового стекла» (белые стрелки)

Figure 3. Multislice computed tomography [48] of the chest, axial section: A, reverse halo symptom – “ground glass” area (black arrow) surrounded by a crescent-shaped area of consolidation (white arrows); B, bilateral multiple centrilobular “ground-glass” lesions, chaotic “ground-glass” areas of reduced pneumatization (white arrows)

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

численная группа **ИЗЛ с известными причинами**. Особенности СМС при некоторых из этих заболеваний приводятся далее.

Гиперчувствительный пневмонит развивается в результате ингаляции органических и неорганических частиц сенсибилизированным индивидумом. При установлении диагноза важную роль играют анамнестические данные. При остром течении определяются диффузные участки уплотнений по типу «матового стекла» и консолидация. Подострая и хроническая формы являются состоянием длительного низкодозового воздействия агента [51]. КТ-паттерн подострого течения – центролобулярные очаги «матового стекла», участки снижения пневматизации по типу «матового стекла» с двусторонним распределением, преимущественно в верхних отделах, однако средние и нижние отделы также вовлекаются в патологический процесс. Иногда можно отметить чередование нормальной легочной паренхимы, участков «матового стекла» и «экспираторных ловушек» – симптом «головки сыра» (*headcheese sign*). Данное состояние следует дифференцировать с НСИП и ИЛФ (см. рис. 3В) [50, 52].

Вейп-ассоциированное поражение легких – заболевание подтвержденного или вероятного повреждения легких, вызванного использованием электронных сигарет или вейпинга, в состав которых входят пропиленгликоль, растительный глицерин, никотин, ароматизаторы, а также тетрагидроканнабинол. Данное заболевание в США достигло пика в 2019 г. и стало причиной смерти многих молодых людей [53]. В Российской Федерации тетрагидроканнабинол запрещен. Для КТ-паттерна характерны многоочаговые или диффузные участки «матового стекла». Описаны двусторонние сливные перибронховаскулярные участки уплотнения по типу «матового стекла» с элементами консолидации, преимущественным расположением в нижних долях легких и отсутствием поражения субплевральных отделов (рис. 4). Дополнительно визуализируются утолщение стенок бронхов, реактивная лимфоаденопатия средостения, редко – следовое количество жидкости в плевральных полостях. Клинически проявляется в виде сухого кашля, одышки, боли в грудной клетке, тошноты, рвоты, потери аппетита, диареи и снижения массы тела. Данная патология в легких в настоящий момент в литературе еще обсуждается и дополняется радиологическими описаниями [53–55].

Лекарственно-индуцированные повреждения легких довольно распространены, однако диагностируются относительно редко. Клинические проявления разнообразны и зависят от формы заболевания. Иногда налюдается паттерн диффузного альвеолярного повреждения легких, ГП и организующейся пневмонии. По данным КТ отмечаются мультифокальные участки уплотнений по типу «матового стекла» и консолидации с перибронховаскулярным распределением и симптом «обратного гало» [20, 52]. Наиболее часто встречаются при применении сердечно-сосудистых, антибактериальных, противовоспалительных, наркотических и химиотерапевтических препаратов [1, 2, 25].

Yu. Tokuyama et al. (2019) [56] описан случай парадоксальной реакции при 4-компонентной терапии (изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид) милиарного туберкулеза в виде появления участка уплотнения по типу «матового стекла» на фоне множественных мелких очагов в паренхиме легких (рис. 5). При проведении курса терапии глюкокортикостероидами по данным КТ отмечен регресс участка «матового стекла» и отсутствие рецидива данных изменений при дальнейшем лечении.

Заболевания, сопровождающиеся альвеолярным повреждением сосудистого генеза

Кардиогенный отек легких проявляется в виде увеличения легочного венозного давления при левожелудочковой недостаточности. Первоначально жидкость накапливается в базальных отделах нижних долей. По данным КТ при интерстициальном отеке легких выявляются участки уплотнений по типу «матового стекла» с утолщенными междольковыми перегородками, утолщение перибронховаскулярного интерстиция.

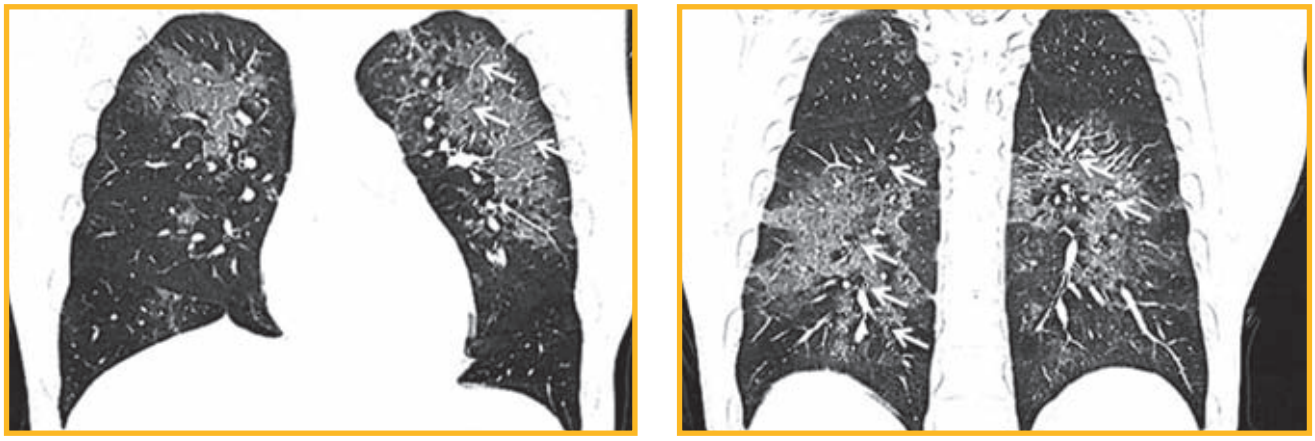


Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томография [53] органов грудной клетки, фронтальная плоскость: двусторонние сливные перибронховаскулярные участки по типу «матового стекла» с отсутствием поражения субплевральных отделов (белые стрелки)

Figure 4. Multislice computed tomography [53] of the chest organs, frontal plane: bilateral confluent peribronchovascular “ground glass” areas with no lesions of the subpleural parts (white arrows)

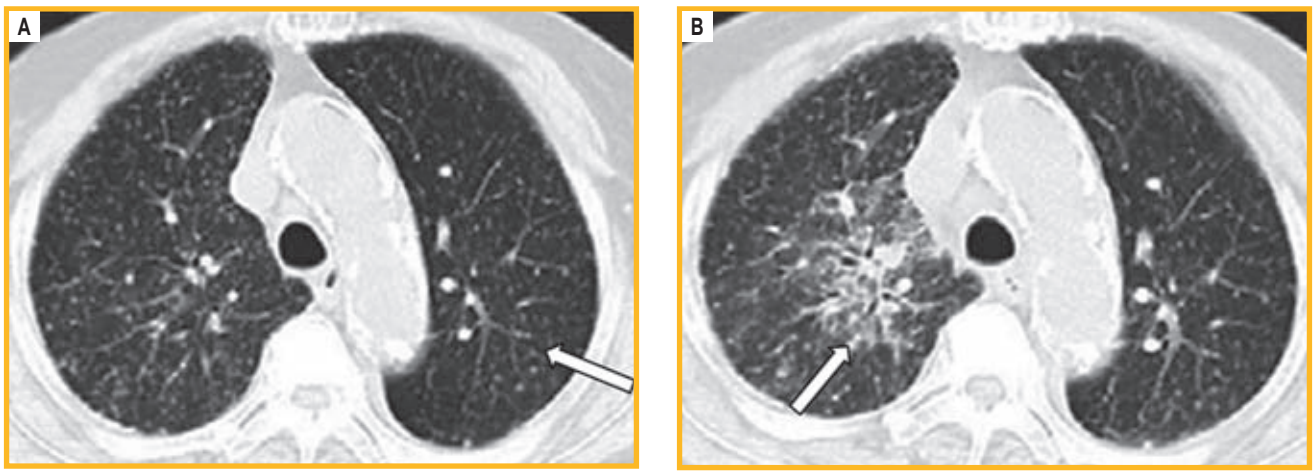


Рис. 5. Мультиспиральная компьютерная томография [56] органов грудной клетки, аксиальные срезы: А – множественные двусторонние милиарные узелки; В – в верхней доле правого легкого визуализируется сливной участок снижения пневматизации по типу «матового стекла» (белые стрелки)

Figure 5. Multislice computed tomography [56] of the chest, axial sections: A, multiple bilateral miliary nodules; B, fuzed "ground glass" area of reduced pneumatization in the upper lobe of the right lung (white arrows)

При альвеолярном отеке легких определяются внутридольковые очаги «матового стекла», диффузные или «географические» участки «матового стекла», участки консолидации с отсутствием поражения субплевральных отделов [2, 19, 25].

Некардиогенный отек легких проявляется внезапной гипоксемией и диффузной легочной инфильтрацией при отсутствии сердечной недостаточности. Тяжелым острым повреждением легких является ОРДС, характеризующийся увеличением сосудистой проницаемости и гибелью эндотелиальных и эпителиальных клеток, ассоциированных с воспалительным процессом. ОРДС проявляется в виде очагово-сливных участков СМС, диффузных участков консолидации с вентрально-дорсальным градиентом легочной плотности и преимущественной локализацией в периферических отделах легких [25, 52].

Легочное кровоизлияние / кровотечение связано с многочисленными заболеваниями. Причинами могут быть легочно-почечный синдром, заболевания смешанной соединительной ткани, васкулиты, антикоагулянтная терапия, коагулопатический статус, травма, инфекции, неоплазия [57, 58]. Кровотечение появляется вторично из-за гемодинамических изменений в капиллярном кровотоке либо патологических изменений в альвеолярной стенке, которые приводят к накоплению гемосидерина в альвеолярных пространствах [59]. На КТ выявляется мозаичным или диффузным уплотнением по типу «матового стекла», в подострых случаях определяется утолщение междольковых перегородок, симптом «сумасшедшей ретикулярной исчерченности» (*crazy paving sign*) [25, 60, 61].

Прочие заболевания

В рамках дифференциального диагноза из этой группы заболеваний наибольший интерес представляют аденокарцинома, гравитационно-зависимые ателектазы и остеофит-индуцированный фиброз [62].

Аденокарцинома:

- **преинвазивная: атипичная аденоматозная гиперплазия** (преинвазивный процесс) – альвеолы выстланы кубовидными клетками с атипичными ядрами, скудной цитоплазмой, характеризуются редкими митозами. Аденокарцинома *in situ* – узелок с изменениями по типу «матового стекла» (злокачественный, но преинвазивный процесс) – характеризуется исключительно стелющимся типом роста вдоль стенок альвеол, отсутствием инвазии стромы, сосудов или плевры;
- **инвазивная: минимально инвазивная аденокарцинома** – «матовое стекло» или частично солидный узелок < 3 см (глубина инвазии < 0,5 см) характеризуется стелющимся типом роста, отсутствием инвазии стромы, сосудов или плевры [63];
- **инвазивная аденокарцинома с преимущественно стелющимся типом роста** – частично солидная, но может проявляться исключительно изменениями по типу «матового стекла» (сочетание нескольких гистологических типов) характеризуется в основном стелющимся типом роста, инвазией лимфатических, кровеносных сосудов, плевры или наличием некроза, инвазивный компонент > 0,5 см;
- **ацинарная, папиллярная, микропапиллярная или солидная с продукцией муцина** – обычно солидная, но может наблюдаться симптом «матового стекла»;
- **инвазивная муцинозная аденокарцинома** – многоочаговая, захватывает несколько долей, двусторонний процесс характеризуется консолидацией с симптомом «воздушной бронхограммы» [13, 64].

Гравитационно-зависимые ателектазы – серповидные или нодулярные участки снижения пневматизации в задних субплевральных отделах легких по типу «матового стекла», возможно, с элементами консолидации у пациентов в положении лежа на спине. Часто встречаются у пациентов с избыточной массой тела, пожилых. Данные изменения могут имитировать ранние проявления ИЗЛ. Морфологически являются микроателектазами, обусловленными сдавлением

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

легочной ткани под действием силы тяжести. Для дифференциальной диагностики с начальными интерстициальными изменениями необходимо провести исследование в положении пациента в прон-позиции [59, 65, 66].

Остеофит-индуцированный фиброз – локальные участки снижения пневматизации по типу «матового стекла» с ретикулярным компонентом, расположенные паравертебрально, чаще в нижней доле правого легкого, на фоне остеофитов тел позвонков [67, 68].

По данным анализа научной литературы определено, что даже с учетом спада заболеваемости новой коронавирусной инфекцией данная патология занимает лидирующие позиции при выявлении СМС.

Возможности оптимизации интерпретации результатов мультиспиральной компьютерной томографии, проявляющихся симптомом «матового стекла», при помощи методик автоматического анализа изображений

Значимым является применение постпроцессинговой обработки данных нативного исследования в режиме минимальной интенсивности (*Minimum intensity projection* – MinIP), при котором визуализируются воздушные пространства (трахеобронхиальные пути и альвеолярная ткань), имеющие минимальную плотность. *П.М.Котляровым* [69] проведен анализ исследований диффузных заболеваний легких с постпроцессинговой обработкой данных в режиме MinIP, по результатам которого показана возможность выявления дополнительных участков «матового стекла» или участков «матового стекла», которые при нативном исследовании не выявлялись (рис. 6А). Полученные данные свидетельствуют о лучшей визуализации при выявлении и распространенности процесса.

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции особое значение приобрела корректная количественная оценка объема поражения легочной ткани, составляющая основу различных классификаций вирусной пневмонии по тяжести и распространенности.

Ali H.Elmokadem et al. [70] проведен количественный анализ изображений для оценки в баллах тяжести изменений в легких с помощью систем *Chest CT Severity Score (CT-SS), Total severity Score (TSS), Modified Total severity Score, 3-level chest severity score*.

Группой ученых из Нидерландов представлена классификация CO-RADS, основанная на стандартизации оценки вероятности COVID-19 по 6-балльной шкале [33]. В Российской Федерации шкала CO-RADS врачам клинических специальностей известна мало, массово в стационарах и диагностических центрах не используется.

Широкое применение получила эмпирическая визуальная шкала, разработанная экспертным советом авторов временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации, согласно которой выделены 5 степеней поражения легких в зависимости от его объема:

- КТ-0 – отсутствие характерных изменений;
- КТ-1 – < 25 %;
- КТ-2 – 25–50 %;
- КТ-3 – 50–75 %;
- КТ-4 – > 75 % [71–73].

В условиях пандемии COVID-19 различия классификаций, субъективность оценки степеней поражения легочной ткани побудили врачей к более широкому применению в радиологической практике программ искусственного интеллекта (ИИ) [74].

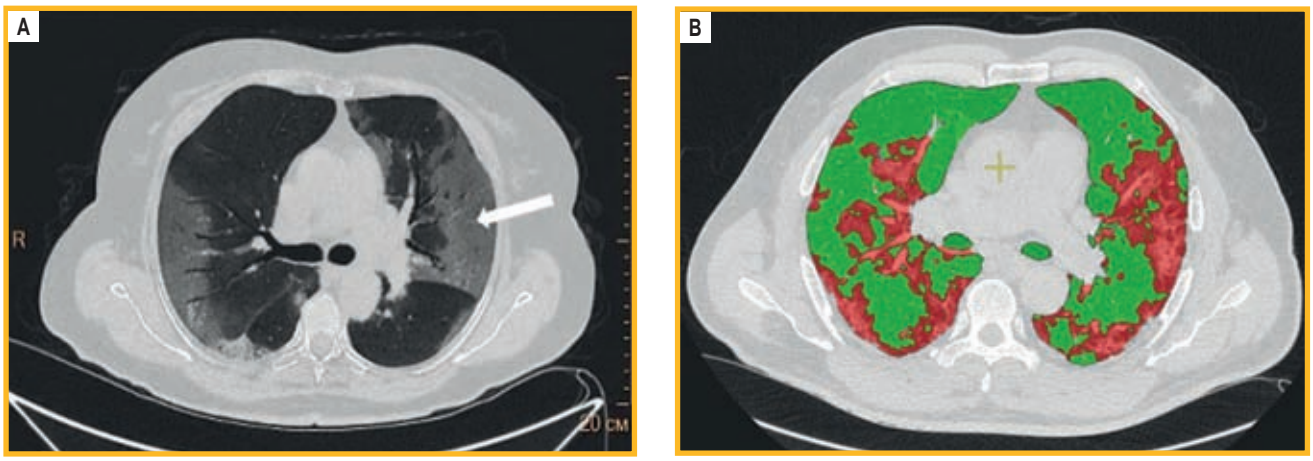


Рис. 6. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки: А – в режиме MinIP, аксиальный срез: визуализация двусторонних сливных участков снижения пневматизации по типу «матового стекла» (белая стрелка); В – с использованием программы автоматического расчета поражения легочной паренхимы по типу «матового стекла», без учета участков консолидации; аксиальный срез: красным цветом выделены участки снижения пневматизации по типу «матового стекла»; зеленым цветом выделена пневматизированная (здоровая) легочная ткань

Приечание: MinIP (*Minimum intensity projection*) – режим минимальной интенсивности.

Figure 6. Multislice computed tomography of the chest: A, minimum intensity mode MinIP, axial section: visualization of bilateral fuzed “ground glass” areas of reduced pneumatization (white arrow); B, axial section with automatical calculation of “ground glass” pulmonary parenchymal lesions, not taking into account areas of consolidation: “ground glass” areas of decreased pneumatization are highlighted in red; pneumatized (healthy) lung tissue is highlighted in green

ИИ – это искусственная сущность, способная воспринимать свое окружение, искать и выполнять шаблоны распознавания, планировать и выполнять порядок действий, итогом которых является отчет [75]. Достижением ИИ стало появление машинного обучения: способность извлекать информацию из «сырых» необработанных данных и учиться на собственном опыте [76, 77].

В период пандемии новой коронавирусной инфекции были разработаны и получили широкое применение многочисленные программы ИИ для оценки объема поражения легких при COVID-ассоциированной пневмонии [74, 78]. У пациентов с COVID-19 степень выраженности изменений легких основывается на визуальной и количественной оценке, оценке плотности легких и составлении карт с помощью компьютер-ассистированных программ и программ ИИ с возможностью динамического наблюдения (см. рис. 6В) [79].

При внедрении ИИ ожидается оптимизация интерпретации СМС при проведении МСКТ, улучшение диагностики и дифференциальной диагностики легочных заболеваний, стандартизации отчетности данных исследований [80]. В связи с неспецифичностью симптома «матового стекла» существуют как недостатки использования программ ИИ, так и преимущества – автоматизированное измерение толщины стенки для оценки бронхиального дерева, сегментации долей легкого и визуализации [74, 78, 80].

Заключение

По результатам анализа медицинской литературы сделано заключение о том, что МСКТ в сочетании с программами ИИ является наиболее оптимальным методом лучевой диагностики заболеваний легких, протекающих с развитием СМС. Снижение пневматизации легочной паренхимы по типу «матового стекла» может являться симптомом многих инфекционных, интерстициальных и онкологических заболеваний и, следовательно, его специфичность крайне низка. Для более точной формулировки заключения врачу важно иметь системный подход к анализу изображений и учитывать все анамнестические, физикальные и клинико-лабораторные данные пациента.

Список сокращений

ГП – гиперчувствительный пневмонит
ДАП – диффузного альвеолярного повреждения
ДИП – десквамативная интерстициальная пневмония
ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких
ИИ – искусственный интеллект
ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония
ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
КТ – компьютерная томография
КТВР – компьютерная томография высокого разрешения
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония
ОИП – острая интерстициальная пневмония
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
РРО – Российское респираторное общество
СМС (*Ground-Glass Opacity sign*) – симптом «матового стекла»
ЭП – эозинофильная пневмония
MinIP (*Minimum intensity projection*) – режим минимальной интенсивности

Литература

1. Мартинес-Хименес С., Розадо-де-Кристенсон М.Л., Картер Б.В. и др. Лучевая диагностика. КТВР легких. Пер. с англ. М: Издательство Панфилова; 2022.
2. Collins J., Stern E.J. Ground-glass opacity at CT: the ABCs. *AJR Am. J. Roentgenol*. 1997; 169 (2): 355–367. DOI: 10.2214/ajr.169.2.9242736.
3. Baxi A.J., Mumbower A.L., Restrepo C.S.Overview of ground-glass opacity on CT: a must for the diagnostic radiologist. *Contemporary Diagnostic Radiology*. 2019; 42 (22): 8. DOI: 10.1097/01.CDR.0000586224.97409.cf.
4. Liang Z.R., Ye M., Lv .FJ. et al. Differential diagnosis of benign and malignant patchy ground-glass opacity by thin-section computed tomography. *BMC Cancer*. 2022; 22 (1): 1206. DOI: 10.1186/s12885-022-10338-4.
5. Caruso D., Polidori T., Guido G. et al. Typical and atypical COVID-19 computed tomography findings. *World J. Clin. Cases*. 2020; 8 (15): 3177–3187. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i15.3177.
6. Лукина О.В., Морозов А.Н., Сорочинский С.П. и др. Дифференциальная диагностика уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» не вирусной этиологии: мультидисциплинарный подход. *Лучевая диагностика и терапия*. 2020; 11 (2): 37–48. DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-2-37-48.
7. Mimae T., Miyata Y., Tsutani Y. et al. Role of ground-glass opacity in pure invasive and lepidic component in pure solid lung adenocarcinoma for predicting aggressiveness. *JTCVS Open*. 2022; 11: 300–316. DOI: 10.1016/j.xjon.2022.04.041.
8. Digumarthy S.R., Padole A.M., Rastogi S. et al. Predicting malignant potential of subsolid nodules: can radiomics preempt longitudinal follow up CT? *Cancer Imaging*. 2019; 19 (1): 36. DOI: 10.1186%2Fs40644-019-0223-7.
9. Guo X., Jia X., Zhang D. et al. Indeterminate pulmonary subsolid nodules in patients with no history of cancer: growing prediction, CT pattern, and pathological diagnosis. *Diagn. Interv. Radiol*. 2022; 28 (3): 230–238. DOI: 10.5152/dir.2022.211100.
10. Kuriyama K., Yanagawa M. CT diagnosis of lung adenocarcinoma: radiologic-pathologic correlation and growth rate. *Radiology*. 2020; 297 (1): 199–200. DOI: 10.1148/radiol.2020202895.
11. Schreuder A., Prokop M., Scholten E.T. et al. CT-detected subsolid nodules: a predictor of lung cancer development at another location? *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (11): 2812. DOI: 10.3390/cancers13112812.
12. Naidich D.P., Bankier A.A., MacMahon H. et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2013; 266 (1): 304–317. DOI: 10.1148/radiol.12120628.
13. MacMahon H.; Naidich, D.P., Goo, J.M. et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017; 284 (1): 228–243. DOI: 10.1148/radiol.2017161659.
14. Miller W.T.Jr, Shah R.M. Isolated diffuse ground-glass opacity in thoracic CT: causes and clinical presentations. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2012; 184 (2): 613–622. DOI: 10.2214/ajr.184.2.01840613.
15. 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.
16. Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Д.К. Основы патологии заболеваний по Роббинсону и Котрану. Пер. с англ. М.: Логосфера; 2016. Т. 2.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

17. Gao J.W., Rizzo S., Ma L.H. et al. Pulmonary ground-glass opacity: computed tomography features, histopathology and molecular pathology. *Trans. Lung Cancer Res*. 2017; 6 (1): 68–75. DOI: 10.21037/tlcr.2017.01.02.
18. Ryu J.H., Azadeh N., Samhouri B., Yi E. Recent advances in the understanding of bronchiolitis in adults [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Res*. 2020; 9 (F1000 Faculty Rev.): 568. DOI: 10.12688/f1000research.21778.1.
19. Marginean C.M., Popescu M., Vasile C.M. et al. Challenges in the differential diagnosis of COVID-19 pneumonia: a pictorial review. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12 (11): 2823. DOI: 10.3390/diagnostics12112823.
20. Duzgun S.A., Durhan G., Demirkazik F.B. et al. COVID-19 pneumonia: the great radiological mimicker. *Insights Imaging*. 2020; 11 (1): 118. DOI: 10.1186/s13244-020-00933-z.
21. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. *Судебная медицина*. 2020; 6 (2): 8–30. DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30.
22. Лагкуева И.Д., Сергеев Н.И., Котляров П.М. и др. Перфузионная компьютерная томография в уточнении природы очаговой патологии легких. *Лучевая диагностика и терапия*. 2019; (1): 62–68. DOI: 10.22328/2079-5343-2019-10-1-62-68.
23. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun*. 2020; 109. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
24. Кармазановский Г.Г., Нуднов Н.В., Юдин А.Л., Петриков С.С. COVID-19: лучевая диагностика и мониторинг лечения. М.: Крафт+; 2020. Доступно на: *https://www.vishnevskogo.ru/download/library/book_1.pdf*
25. Cozzi D., Cavigli E., Moroni C. et al. Ground-glass opacity (GGO): a review of the differential diagnosis in the era of COVID-19. *Jpn. J. Radiol*. 2021; 39 (8): 721–732. DOI: 10.1007/s11604-021-01120-w.
26. Wu Z., Liu X., Liu J. et al. Correlation between ground-glass opacity on pulmonary CT and the levels of inflammatory cytokines in patients with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia. *Int. J. Med. Sci*. 2021; 18 (11): 2394–2400. DOI: 10.7150/ijms.56683.
27. Malguria N., Yen L.H., Lin T. et al. Role of chest CT in COVID-19. *J. Clin. Imaging Sci*. 2021; 11: 30. DOI: 10.25259/JCIS_138_2020.
28. Al-Umairi R.S., Al-Kalbani J., Al-Tai S. et al. COVID-19 associated pneumonia: a review of chest radiograph and computed tomography findings. *Sultan Qaboos Univ. Med. J*. 2021; 21 (1): e4–11. DOI: 10.18295/squmj.2021.21.01.002.
29. Ye Z., Zhang Y., Wang Y. et al. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur. Radiol*. 2020; 30 (8): 4381–4389. DOI: 10.1007/s00330-020-06801-0.
30. Miyashita N., Nakamori Y., Ogata M. et al. Early identification of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia using clinical and radiographic findings. *J. Infect. Chemother*. 2022; 28 (5): 718–721. DOI: 10.1016/j.jiac.2022.02.005.
31. Yang W., Sirajuddin A., Zhang X. et al. The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Eur. Radiol*. 2020; 30 (9): 4874–4882. DOI: 10.1007/s00330-020-06827-4.
32. McLaren T. A., Gruden J.F., Green D.B. The bullseye sign: a variant of the reverse halo sign in COVID-19 pneumonia. *Clin. Imaging*. 2020; 68: 191–196. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.07.024.
33. Тюрин И.Е., Струтынская А.Д. Визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции (обзор литературы и собственные данные). *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 658–670. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-658-670.
34. Niang I., Fall M.C., Diouf J.C.N. et al**.** False ground-glass opacity and suspicion of COVID-19, beware of the technique for performing the CT. *Pan Afr. Med. J*. 2020; 35 (Suppl. 2): 138. DOI: 10.11604/pamj.supp.2020.35.138.25353.
35. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А. и др. COVID-19: этиология, патогенез, диагностика и лечение. *Клиническая практика*. 2020; 11 (1): 7–20. DOI: 10.17816/clinpract26339.
36. Ramdani H., Allali N., Chat L., El Haddad S. COVID-19 imaging: a narrative review. *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. 2021; 69: 102489. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102489.
37. Котляров П.М., Сергеев Н.И., Солдатов Д.Г. и др. 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.
38. Giannakis A., Móré D., Mangold D. L. et al. Simultaneous presence of the “bullseye” and “reversed halo” sign at CT of COVID-19 pneumonia: a case report. *Radiol. Case Rep*. 2021; 16 (9): 2442–2446. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.05.074.
39. Shaghaghi S., Daskareh M., Irannejad M. et al. Target-shaped combined halo and reversed-halo sign, an atypical chest CT finding in COVID-19. *Clin. Imaging*. 2021; 69: 72–74. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.06.038.
40. Hatabu H., Hunninghake G.M., Richeldi L. et al. Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT: a position paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir. Med*. 2020; 8 (7): 726–737. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30168-5.
41. Jin G.Y., Lynch D., Chawla A. et al. Interstitial lung abnormalities in a CT lung cancer screening population: prevalence and progression rate. *Radiology*. 2013; 268 (2): 563–571. DOI: 10.1148/radiol.13120816.
42. Котляров П.М., Овчинников В.Н., Сергеев Н.И. Виртуальная бронхоскопия в диагностике заболеваний легких и трахеобронхиальной системы (обзор литературы). *Вестник Российского Научного Центра рентгенорадиологии*. 2017; 17 (1). Доступно на: *https://cyberleninka.ru/article/n/virtualnaya-bronhoskopiya-v-diagnostike-zabolevaniy-legkih-i-traheobronhialnoy-sistemy-obzor-literatury?*
43. Doshi J.A., Mundhra K.S., Shah D.S. et al. Role of high-resolution CT thorax in diagnosing interstitial lung disease and its association with smoking and connective tissue disorder. *Cureus*. 2022; 14 (11): e31107. DOI: 10.7759/cureus.31107.
44. Hagmeyer L., Randerath W. Smoking-related interstitial lung disease. *Dtsch. Arztebl. Int*. 2015; 112 (4): 43–50. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0043.
45. Chakraborty R.K., Basit H., Sharma S. Desquamative interstitial pneumonia. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526079/*
46. Юдин А.Л., Афанасьева Н.И., Абович Ю.А. и др. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике интерстициальных пневмоний. *Медицинская визуализация*. 2002; (2): 40–48. Доступно на: *http://vidar.ru/Article.asp?fid=MV_2002_4_40&ysclid=lnkckffr4t929979069*
47. Lynch D.A., Sverzellati N., Travis W.D. et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society white paper. *Lancet Respir. Med*. 2018; 6 (2): 138–153. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30433-2.
48. Юдин А.Л., Абович Ю.А., Юматова Е.А. и др. Аспекты компьютерной томографии в диагностике организующей пневмонии. *REJR* (*Russian Electronic Journal of Radiology)*. 2019; 9 (3): 176–189. DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-3-176-189.
49. Tiralongo F., Palermo M., Distefano G. et al. Cryptogenic organizing pneumonia: evolution of morphological patterns assessed by HRCT. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10 (5): 262. DOI: 10.3390/diagnostics10050262.
50. Chiarenza A. , Ultimo L.E., Falsaperla D. et al. Chest imaging using signs, symbols, and naturalistic images: a practical quide for radiologists and non-radiologists. *Insights Imaging*. 2019; 10 (1): 114. DOI: 10.1186/s13244-019-0789-4.
51. Shobeirian F., Mehrian P., Doroudinia A. Hypersensitivity pneumonitis high-resolution computed tomography findings, and their correlation with the etiology and the disease duration. *Prague Med. Rep*. 2020; 121 (3): 133–141. DOI: 10.14712/23362936.2020.12.
52. Carlicchi E., Gemma P., Poerio A. et al. Chest-CT mimics of COVID-19 pneumonia – a review article. *Emerg. Radiol*. 2021; 28 (3): 507–518. DOI: 10.1007/s10140-021-01919-0.
53. Girvin F., Naidich D. CT features of electronic-cigarette or vaping-associated lung injury (EVALI); our experience during the recent outbreak. *BJR Case Rep*. 2020; 6 (3): 20200027. DOI: 10.1259/bjrcr.20200027.
54. Pitlick M.M., Lang D.K., Meehan A.M., McCoy C.P. EVALI: a mimicker of COVID-19. *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes*. 2021; 5 (3): 682–687. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.03.002.
55. Kligerman S.J., Kay F.U., Raptis C.A. et al. CT findings and patterns of e-cigarette or vaping product use-associated lung injury: a multicenter cohort of 160 cases. *Chest*. 2021; 160 (4): 1492–1511. DOI: 10.1016/j.chest.2021.04.054.
56. Tokuyama Y., Matsumoto T., Kusakabe Y. et al. Ground-glass opacity as a paradoxical reaction in military tuberculosis: a case report and

review of the literature. *ID Cases*. 2020;19: e00685. DOI: 10.1016/j.idcr.2019.e00685.
57. Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н. и др. Основы патологии заболеваний по Роббинсону и Котрану. Пер. с англ. М.: Логосфера. 2016. Т. 1.
58. Рэлстон С.Г., Пэнмэн Й.Д., Стрэчэн М.В.Дж. и др. Внутренние болезни по Дэвидсону. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. Т. 1.
59. Китаев В.М., Белова И.Б., Абович Ю.А. и др. Симптом матового стекла и его морфологические составляющие. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова*. 2016; 11 (2): 80–87. Доступно на: *https://cyberleninka.ru/article/n/simptom-matovogo-stekla-i-ego-morfologicheskie-sostavlyayuschie?ysclid=lnkec8gqiy106133567*
60. Benslima N., Kassimi M., Berrada S. et al. Acute pulmonary embolism mimicking COVID-19 pneumonia. *Radiol. Case Rep*. 2021; 16 (8): 2072–2076. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.04.078.
61. An J., Nam Y., Cho H. et al. Acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical and serial CT pulmonary angiographic features. *J. Korean Med. Sci*. 2022; 37 (10): e76. DOI: 10.3346/jkms.2022.37.e76.
62. Guo M., Liu J., Jiang B. Exogenous lipid pneumonia in old people caused by aspiration: two case reports and literature review. *Respir. Med. Case Rep*. 2019; 27: 100850. DOI: 10.1016/j.rmcr.2019.100850.
63. de Margerie-Mellon C., Ngo L.H., Gill R.R. et al. The growth rate of subsolid lung adenocarcinoma nodules at chest CT. *Radiology*. 2020; 297 (1): 189–198. DOI: 10.1148/radiol.2020192322.
64. Розадо-де-Кристенсон М.Л., Картер Б.В. Лучевая диагностика: Опухоли грудной клетки. Пер. с англ. М.: Издательство Панфилова; 2018.
65. Hata A., Schiebler M.L., Lynch D.A., Hatabu H. Interstitial lung abnormalities: state of the art. *Radiology*. 2021; 301 (1): 19–34. DOI: 10.1148/radiol.2021204367.
66. Соколина И.А., Лобанов М.Н., Баланюк Э.А. Рентгенологические критерии дифференциальной диагностики воспалительных изменений ОГК вирусной этиологии (COVID-19) при МСКТ. *Московская медицина*. 2020; 36 (Прил. 2): 58–63. Доступно на: *https://niioz.ru/upload/iblock/81c/81c60b9901bf9e7feadfd4a50bdcdbd3.pdf*
67. Харченко В.П., Котляров П.М. Методы медицинской визуализации в диагностике заболеваний органов дыхания. *Пульмонология*. 1999; (4): 48–52. Доступно на: *https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3122*
68. Кудрявцев А.Д., Кондаков А.К., Корвяков С.А. и др. Перспективы использования радионуклидных методов исследования для диагностики и оценки эффективности лечения последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2021; 66 (1): 63–68. DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-63-68.
69. 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.
70. Elmokadem A.H., Mounir A.M., Ramadan Z.A. et al. Comparison of chest CT severity scoring systems for COVID-19. *Eur. Radiol*. 2022; 32 (5): 3501–3512. DOI: 10.1007/s00330-021-08432-5.
71. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 16 (18.08.2022). Доступно на: *https://edu.rosminzdrav.ru/anonsy/anonsy/news/vremennye-metodicheskie-rekomendacii-profilaktika-d/*
72. Морозов С.П., Гомболевский В.А., Чернина В.Ю. и др. Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (6): 7–14. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14.
73. Кудрявцев Ю.С., Берегов М.М., Бердалин А.Б., Лелюк В.Г. Сравнение основных шкал оценки тяжести поражения легких при COVID-19 по данным компьютерной томографии и оценка их прогностической ценности. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2021; 102 (5): 296–303. DOI: 10.20862/0042-4676-2021-102-5-296-303.
74. Сперанская А.А. Роль искусственного интеллекта в оценке данных рентгеновской компьютерной томографии у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких в условиях пандемии COVID-19. *Визуализация в медицине*. 2021; 3 (3): 3–12. Доступно на: *https://ojs3.gpmu.org/index.php/visual-med/article/view/3938*
75. Mintz Y., Brodie R. Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minim. Invasive Ther. Allied Technol*. 2019; 28 (2): 73–81. DOI: 10.1080/13645706.2019.1575882.
76. Li L., Lixin Qin L., Xu Z. et al. Using artificial intellegence to detect COVID-19 and community-acquired pneumonia based on pulmonary CT: evaluation of the diagnostic accuracy. *Radiology*. 2020; 296 (2): E65–71. DOI: 10.1148/radiol.2020200905.
77. McBee M.P., Awan O.A., Colucci A.T. et al. Deep learning in radiology. *Acad. Radiol*. 2018; 25 (11): 1472–1480. DOI: 10.1016/j.acra.2018.02.018.
78. Зельтер П.М., Колсанов А.В., Чаплыгин С.С., Первушкин С.С. Визуальная и автоматическая оценки объема поражения легких на компьютерной томографии при пневмонии, вызванной COVID-19. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»* (*Реабилитация, Врач и Здоровье*). 2020; (6): 5–13. DOI: 10.20340/vmi-rvz.2020.6.1.
79. Kang M., Hong K.S., Chikontwe P. et al. Quantitative assessment of chest CT patterns in COVID-19 and bacterial pneumonia patients: a deep learning perspective. *J. Korean Med. Sci*. 2021; 36 (5): e46. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e46.
80. Huang S., Yang J., Fong S., Zhao Q. Artificial intelligence in the diagnosis of COVID-19: challenges and perspectives. *Int. J. Biol. Sci*. 2021; 17 (6): 1581–1587. DOI: 10.7150/ijbs.58855.

Поступила: 23.02.23
Принята к печати: 15.03.23

References

1. Martínez-Jiménez C., Rosado-de-Christenson M.L., Carter B.W. et al. [Specialty Imaging: HRCT of the Lung]. Translated from English. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; 2022 (in Russian).
2. Collins J., Stern E.J. Ground-glass opacity at CT: the ABCs. *AJR Am. J. Roentgenol*. 1997; 169 (2): 355–367. DOI: 10.2214/ajr.169.2.9242736.
3. Baxi A.J., Mumbower A.L., Restrepo C.S.Overview of ground-glass opacity on CT: a must for the diagnostic radiologist. *Contemporary Diagnostic Radiology*. 2019; 42 (22): 8. DOI: 10.1097/01.CDR.0000586224.97409.cf.
4. Liang Z.R., Ye M., Lv .FJ. et al. Differential diagnosis of benign and malignant patchy ground-glass opacity by thin-section computed tomography. *BMC Cancer*. 2022; 22 (1): 1206. DOI: 10.1186/s12885-022-10338-4.
5. Caruso D., Polidori T., Guido G. et al. Typical and atypical COVID-19 computed tomography findings. *World J. Clin. Cases*. 2020; 8 (15): 3177–3187. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i15.3177.
6. Lukina O.V., Morozov A.N., Sorochinskiy S.P. et al. [Differential diagnosis of ground glass opacities of non-viral etiology: a multidisciplinary approach]. *Luchevaya diagnostika i terapiya*. 2020; 11 (2): 37–48. DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-2-37-48 (in Russian).
7. Mimae T., Miyata Y., Tsutani Y. et al. Role of ground-glass opacity in pure invasive and lepidic component in pure solid lung adenocarcinoma for predicting aggressiveness. *JTCVS Open*. 2022; 11: 300–316. DOI: 10.1016/j.xjon.2022.04.041.
8. Digumarthy S.R., Padole A.M., Rastogi S. et al. Predicting malignant potential of subsolid nodules: can radiomics preempt longitudinal follow up CT? *Cancer Imaging*. 2019; 19 (1): 36. DOI: 10.1186%2Fs40644-019-0223-7.
9. Guo X., Jia X., Zhang D. et al. Indeterminate pulmonary subsolid nodules in patients with no history of cancer: growing prediction, CT pattern, and pathological diagnosis. *Diagn. Interv. Radiol*. 2022; 28 (3): 230–238. DOI: 10.5152/dir.2022.211100.
10. Kuriyama K., Yanagawa M. CT diagnosis of lung adenocarcinoma: radiologic-pathologic correlation and growth rate. *Radiology*. 2020; 297 (1): 199–200. DOI: 10.1148/radiol.2020202895.
11. Schreuder A., Prokop M., Scholten E.T. et al. CT-detected subsolid nodules: a predictor of lung cancer development at another location? *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (11): 2812. DOI: 10.3390/cancers13112812.
12. Naidich D.P., Bankier A.A., MacMahon H. et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT:

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2013; 266 (1): 304–317. DOI: 10.1148/radiol.12120628.
13. MacMahon H.; Naidich, D.P., Goo, J.M. et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017; 284 (1): 228–243. DOI: 10.1148/radiol.2017161659.
14. Miller W.T.Jr, Shah R.M. Isolated diffuse ground-glass opacity in thoracic CT: causes and clinical presentations. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2012; 184 (2): 613–622. DOI: 10.2214/ajr.184.2.01840613.
15. 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]. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2018; 8 (3): 165–175. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-165-175 (in Russian).
16. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster D.K. [Robbins and Cotran pathologic basis of disease]. Translated from English. Moscow: Logosfera; 2016. Vol. 2 (in Russian).
17. Gao J.W., Rizzo S., Ma L.H. et al. Pulmonary ground-glass opacity: computed tomography features, histopathology and molecular pathology. *Trans. Lung Cancer Res*. 2017; 6 (1): 68–75. DOI: 10.21037/tlcr.2017.01.02.
18. Ryu J.H., Azadeh N., Samhouri B., Yi E. Recent advances in the understanding of bronchiolitis in adults [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Res*. 2020; 9 (F1000 Faculty Rev.): 568. DOI: 10.12688/f1000research.21778.1.
19. Marginean C.M., Popescu M., Vasile C.M. et al. Challenges in the differential diagnosis of COVID-19 pneumonia: a pictorial review. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12 (11): 2823. DOI: 10.3390/diagnostics12112823.
20. Duzgun S.A., Durhan G., Demirkazik F.B. et al. COVID-19 pneumonia: the great radiological mimicker. *Insights Imaging*. 2020; 11 (1): 118. DOI: 10.1186/s13244-020-00933-z.
21. Kogan E.A., Berezovskiy Yu.S., Protsenko D.D. et al. [Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2]. *Sudebnaya meditsina*. 2020; 6 (2): 8–30. DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30 (in Russian).
22. Lagkueva I.D., Sergeev N.I., Kotlyarov P.M. [Perfusion computed tomography in refinement nature and focal lung disease]. *Luchevaya diagnostika i terapiya*. 2019; (1): 62–68. DOI: 10.22328/2079-5343-2019-10-1-62-68 (in Russian).
23. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun*. 2020; 109. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
24. Karmazanovskiy G.G., Nudnov N.V., Yudin A.L., Petrikov S.S. [COVID–19: radiodiagnosis and treatment monitoring]. Moscow: Kraft+; 2020. Available at: *https://www.vishnevskogo.ru/download/library/book_1.pdf* (in Russian).
25. Cozzi D., Cavigli E., Moroni C. et al. Ground-glass opacity (GGO): a review of the differential diagnosis in the era of COVID-19. *Jpn. J. Radiol*. 2021; 39 (8): 721–732. DOI: 10.1007/s11604-021-01120-w.
26. Wu Z., Liu X., Liu J. et al. Correlation between ground-glass opacity on pulmonary CT and the levels of inflammatory cytokines in patients with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia. *Int. J. Med. Sci*. 2021; 18 (11): 2394–2400. DOI: 10.7150/ijms.56683.
27. Malguria N., Yen L.H., Lin T. et al. Role of chest CT in COVID-19. *J. Clin. Imaging Sci*. 2021; 11: 30. DOI: 10.25259/JCIS_138_2020.
28. Al-Umairi R.S., Al-Kalbani J., Al-Tai S. et al. COVID-19 associated pneumonia: a review of chest radiograph and computed tomography findings. *Sultan Qaboos Univ. Med. J*. 2021; 21 (1): e4–11. DOI: 10.18295/squmj.2021.21.01.002.
29. Ye Z., Zhang Y., Wang Y. et al. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur. Radiol*. 2020; 30 (8): 4381–4389. DOI: 10.1007/s00330-020-06801-0.
30. Miyashita N., Nakamori Y., Ogata M. et al. Early identification of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia using clinical and radiographic findings. *J. Infect. Chemother*. 2022; 28 (5): 718–721. DOI: 10.1016/j.jiac.2022.02.005.
31. Yang W., Sirajuddin A., Zhang X. et al. The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Eur. Radiol*. 2020; 30 (9): 4874–4882. DOI: 10.1007/s00330-020-06827-4.
32. McLaren T. A., Gruden J.F., Green D.B. The bullseye sign: a variant of the reverse halo sign in COVID-19 pneumonia. *Clin. Imaging*. 2020; 68: 191–196. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.07.024.
33. Tyurin I.E., Strutynskaya A.D. [Imaging of lung pathology in COVID-19 (literature review and own data)]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 658–670. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-658-670 (in Russian).
34. Niang I., Fall M.C., Diouf J.C.N. et al**.** False ground-glass opacity and suspicion of COVID-19, beware of the technique for performing the CT. *Pan Afr. Med. J*. 2020; 35 (Suppl. 2): 138. DOI: 10.11604/pamj.supp.2020.35.138.25353.
35. Baklaushev V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A. et al. [COVID-19: aetiology, pathogenesis, diagnosis and treatment]. *Klinicheskaya praktika*. 2020; 11 (1): 7–20. DOI: 10.17816/clinpract26339 (in Russian).
36. Ramdani H., Allali N., Chat L., El Haddad S. COVID-19 imaging: a narrative review. *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. 2021; 69: 102489. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102489.
37. Kotlyarov P.M., Sergeev N.I., Soldatov D.G. et al. [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).
38. Giannakis A., Móré D., Mangold D. L. et al. Simultaneous presence of the "bullseye" and "reversed halo" sign at CT of COVID-19 pneumonia: a case report. *Radiol. Case Rep*. 2021; 16 (9): 2442–2446. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.05.074.
39. Shaghaghi S., Daskareh M., Irannejad M. et al. Target-shaped combined halo and reversed-halo sign, an atypical chest CT finding in COVID-19. *Clin. Imaging*. 2021; 69: 72–74. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.06.038.
40. Hatabu H., Hunninghake G.M., Richeldi L. et al. Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT: a position paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir. Med*. 2020; 8 (7): 726–737. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30168-5.
41. Jin G.Y., Lynch D., Chawla A. et al. Interstitial lung abnormalities in a CT lung cancer screening population: prevalence and progression rate. *Radiology*. 2013; 268 (2): 563–571. DOI: 10.1148/radiol.13120816.
42. Kotlyarov P.M., Ovchinnikov V.N., Sergeev N.I. [Virtual bronchoscopy in the diagnosis of diseases of the lungs and tracheobronchial system (literature review)]. *Vestnik Rossiyskogo Nauchnogo Tsentra rentgenoradiologii*. 2017; 17 (1). Доступно на: *https://cyberleninka.ru/article/n/virtualnaya-bronhoskopiya-v-diagnostike-zabolevaniy-legkih-i-traheobronhialnoy-sistemy-obzor-literatury?*
43. Doshi J.A., Mundhra K.S., Shah D.S. et al. Role of high-resolution CT thorax in diagnosing interstitial lung disease and its association with smoking and connective tissue disorder. *Cureus*. 2022; 14 (11): e31107. DOI: 10.7759/cureus.31107.
44. Hagmeyer L., Randerath W. Smoking-related interstitial lung disease. *Dtsch. Arztebl. Int*. 2015; 112 (4): 43–50. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0043.
45. Chakraborty R.K., Basit H., Sharma S. Desquamative interstitial pneumonia. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526079/*
46. Yudin A.L., Afanas'eva N.I., Abovich Yu.A. et al. [High resolution CT in the diagnosis of interstitial pneumonias]. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2002; (2): 40–48. Available at: *http://vidar.ru/Article.asp?fid=MV_2002_4_40&ysclid=lnkckffr4t929979069* (in Russian).
47. Lynch D.A., Sverzellati N., Travis W.D. et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society white paper. *Lancet Respir. Med*. 2018; 6 (2): 138–153. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30433-2.
48. Yudin A.L., Abovich Yu.A., Yumatova E.A. et al. [Aspects of computed tomography in diagnostics of organizing pneumonia]. *REJR (Russian Electronic Journal of Radiology)*. 2019; 9 (3): 176–189. DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-3-176-189.
49. Tiralongo F., Palermo M., Distefano G. et al. Cryptogenic organizing pneumonia: evolution of morphological patterns assessed by HRCT. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10 (5): 262. DOI: 10.3390/diagnostics10050262.
50. Chiarenza A. , Ultimo L.E., Falsaperla D. et al. Chest imaging using signs, symbols, and naturalistic images: a practical quide for radiologists and non-radiologists. *Insights Imaging*. 2019; 10 (1): 114. DOI: 10.1186/s13244-019-0789-4.
51. Shobeirian F., Mehrian P., Doroudinia A. Hypersensitivity pneumonitis high-resolution computed tomography findings, and their

correlation with the etiology and the disease duration. *Prague Med. Rep*. 2020; 121 (3): 133–141. DOI: 10.14712/23362936.2020.12.
52. Carlicchi E., Gemma P., Poerio A. et al. Chest-CT mimics of COVID-19 pneumonia – a review article. *Emerg. Radiol*. 2021; 28 (3): 507–518. DOI: 10.1007/s10140-021-01919-0.
53. Girvin F., Naidich D. CT features of electronic-cigarette or vaping-associated lung injury (EVALI); our experience during the recent outbreak. *BJR Case Rep*. 2020; 6 (3): 20200027. DOI: 10.1259/bjrcr.20200027.
54. Pitlick M.M., Lang D.K., Meehan A.M., McCoy C.P. EVALI: a mimicker of COVID-19. *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes*. 2021; 5 (3): 682–687. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.03.002.
55. Kligerman S.J., Kay F.U., Raptis C.A. et al. CT findings and patterns of e-cigarette or vaping product use-associated lung injury: a multicenter cohort of 160 cases. *Chest*. 2021; 160 (4): 1492–1511. DOI: 10.1016/j.chest.2021.04.054.
56. Tokuyama Y., Matsumoto T., Kusakabe Y. et al. Ground-glass opacity as a paradoxical reaction in military tuberculosis: a case report and review of the literature. *ID Cases*. 2020;19: e00685. DOI: 10.1016/j.idcr.2019.e00685.
57. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster D.K. [Robbins and Cotran pathologic basis of disease]. Translated from English. Moscow: Logosfera; 2016. Vol. 1 (in Russian).
58. Ralston S.G., Panman Y.D., Strachan M.W.J. [Davidson's principles and practice of medicine]. Translated from English. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. T. 1 (in Russian).
59. Kitaev V.M., Belova I.B., Abovich Yu.A. et al. [Symptom frosted glass and its morphological components]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I.Pirogova*. 2016; 11 (2): 80–87. Available at: *https://cyberleninka.ru/article/n/simptom-matovogo-stekla-i-ego-morfologicheskie-sostavlyayuschie?ysclid=lnkec8gqiy106133567* (in Russian).
60. Benslima N., Kassimi M., Berrada S. et al. Acute pulmonary embolism mimicking COVID-19 pneumonia. *Radiol. Case Rep*. 2021; 16 (8): 2072–2076. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.04.078.
61. An J., Nam Y., Cho H. et al. Acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical and serial CT pulmonary angiographic features. *J. Korean Med. Sci*. 2022; 37 (10): e76. DOI: 10.3346/jkms.2022.37.e76.
62. Guo M., Liu J., Jiang B. Exogenous lipid pneumonia in old people caused by aspiration: two case reports and literature review. *Respir. Med. Case Rep*. 2019; 27: 100850. DOI: 10.1016/j.rmcr.2019.100850.
63. de Margerie-Mellon C., Ngo L.H., Gill R.R. et al. The growth rate of subsolid lung adenocarcinoma nodules at chest CT. *Radiology*. 2020; 297 (1): 189–198. DOI: 10.1148/radiol.2020192322.
64. Rozado-de-Kristenson M.L., Karter B.V. [Specialty Imaging: Thoracic neoplasms]. Translated from English. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; 2018 (in Russian).
65. Hata A., Schiebler M.L., Lynch D.A., Hatabu H. Interstitial lung abnormalities: state of the art. *Radiology*. 2021; 301 (1): 19–34. DOI: 10.1148/radiol.2021204367.
66. Sokolina I.A., Lobanov M.N., Balanyuk E.A.[X-ray criteria for the differential diagnosis of inflammatory changes in the cervical cavity of viral etiology (COVID-19) with MSCT]. *Moskovskaya meditsina*. 2020; 36 (Suppl. 2): 58–63. Available at: *https://niioz.ru/upload/iblock/81c/81c60b9901bf9e7feadfd4a50bdcdbd3.pdf* (in Russian).
67. Kharchenko V.P., Kotlyarov P.M. [Medical imaging methods in diagnostics of respiratory diseases]. *Pul'monologiya*. 1999; (4): 48–52. Available at: *https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3122* (in Russian).
68. Kudryavtsev A.D., Kondakov A.K., Korvyakov C.A. et al. [Prospects for using radionuclide research methods for diagnosing and evaluating effectiveness of treating consequences of coronavirus diseasr]. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*. 2021; 66 (1): 63–68. DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-63-68 (in Russian).
69. 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).
70. Elmokadem A.H., Mounir A.M., Ramadan Z.A. et al. Comparison of chest CT severity scoring systems for COVID-19. *Eur. Radiol*. 2022; 32 (5): 3501–3512. DOI: 10.1007/s00330-021-08432-5.
71. Ministry of Health of the Russian Federation. [The Temporary Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection COVID-19]. Version 16 (August 18, 2022). Available at: *https://edu.rosminzdrav.ru/anonsy/anonsy/news/vremennye-metodicheskie-rekomendacii-profilaktika-d/* (in Russian).
72. Morozov S.P., Gombolevskiĭ V.A., Chernina V.Yu. et al. [Prediction of lethal outcomes in COVID-19 cases based on the results chest computed tomography]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2020; 98 (6): 7–14. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14 (in Russian).
73. Kudryavtsev Yu.S., Beregov M.M., Berdalin A.B., Lelyuk V.G. [Comparison of the main staging systems for assessing the severity of lung injury in patients with COVID-19 and evaluation of their predictive value]. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2021; 102 (5): 296–303. DOI: 10.20862/0042-4676-2021-102-5-296-303 (in Russian).
74. Speranskaya A.A. [The role of artificial intelligence in the evaluation of x-ray computed tomography data in patients with interstitial lung diseases in the COVID-19 pandemic]. *Vizualizatsiya v meditsine*. 2021; 3 (3): 3–12. Available at: *https://ojs3.gpmu.org/index.php/visual-med/article/view/3938* (in Russian).
75. Mintz Y., Brodie R. Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minim. Invasive Ther. Allied Technol*. 2019; 28 (2): 73–81. DOI: 10.1080/13645706.2019.1575882.
76. Li L., Lixin Qin L., Xu Z. et al. Using artificial intellegence to detect COVID-19 and community-acquired pneumonia based on pulmonary CT: evaluation of the diagnostic accuracy. *Radiology*. 2020; 296 (2): E65–71. DOI: 10.1148/radiol.2020200905.
77. McBee M.P., Awan O.A., Colucci A.T. et al. Deep learning in radiology. *Acad. Radiol*. 2018; 25 (11): 1472–1480. DOI: 10.1016/j.acra.2018.02.018.
78. Zel'ter P.M., Kolsanov A.V., Chaplygin S.S., Pervushkin S.S. [Visual and automatic evaluation of the volume of lung damage on computer tomography with pneumonia caused by COVID-19]. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»* (*Reabilitatsiya, Vrach i Zdorov'e*). 2020; (6): 5–13. DOI: 10.20340/vmi-rvz.2020.6.1 (in Russian).
79. Kang M., Hong K.S., Chikontwe P. et al. Quantitative assessment of chest CT patterns in COVID-19 and bacterial pneumonia patients: a deep learning perspective. *J. Korean Med. Sci*. 2021; 36 (5): e46. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e46.
80. Huang S., Yang J., Fong S., Zhao Q. Artificial intelligence in the diagnosis of COVID-19: challenges and perspectives. *Int. J. Biol. Sci*. 2021; 17 (6): 1581–1587. DOI: 10.7150/ijbs.58855.

Received: February 23, 2023
Accepted for publication: March 15, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Карпова Анастасия Анатольевна – врач-рентгенолог Научно-клинического центра № 2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»; тел.: (495) 427-69-43; e-mail: karpovaaadoc@yandex.ru (SPIN-код: 9993-5553; Author ID: 1120912; ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-0251-254X*)

Anastasia A. Karpova, Radiologist, Scientific Clinical Centre No.2, Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery"; tel.: (495) 427-69-43; e-mail: karpovaaadoc@yandex.ru (SPIN: 9993-5553; Author ID: 1120912; ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-0251-254X*)

Сергеев Николай Иванович – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории лучевой диагностики заболеваний (включая заболевания молочной железы) научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: sergeevnickolay@yandex.ru (SPIN-код: 2408-6502; Author ID: 720796; ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-4147-1928*)

Nikolay I. Sergeev, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Radiation Diagnostics of Diseases (including Breast Diseases), Research Department of Complex Diagnostics of Diseases and Radiotherapy, Federal

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

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: sergeevnickolay@yandex.ru (SPIN: 2408-6502; Author ID: 720796; ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-4147-1928*)

Никитин Павел Алексеевич – к. м. н., врач-рентгенолог Научно-клинического центра № 2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»; тел.: (495) 427-69-43; e-mail: paul2003@mail.ru (SPIN-код: 6257-2399; Author ID: 1117225; ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-1809-6330*)
Paul A. Nikitin, Candidate of Medicine, Radiologist, Scientific Clinical Centre No.2, Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery"; tel.: (495) 427-69-43; e-mail: paul2003@mail.ru (SPIN: 6257-2399; Author ID: 1117225; ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-1809-6330*)

Солодкий Владимир Алексеевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» 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*)

Котляров Петр Михайлович – д. м. н., профессор, заведующий лабораторией лучевой диагностики заболеваний (включая заболевания молочной железы) научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» 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 Laboratory of Radiological Diagnostics of Diseases (Including Breast Diseases), Research Department for Comprehensive Diagnostics of Diseases and Radiotherapy, 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*)

Нуднов Николай Васильевич – д. м. н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры рентгенологии и радиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель директора по научной работе, профессор кафедры онкологии и рентгенорадиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 502-63-81; e-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru (SPIN-код: 3018-2527; ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-5994-0468*)
Nikolay V. Nudnov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Research Department for Complex Diagnostics of Diseases and Radiotherapy, Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Russian Scientific Center of Roentgenoradiology); Professor, Department of Roentgenoradiology and Radiology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Deputy Director for Research, Professor, Department of Oncology and Radiology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 502-63-81; e-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru (SPIN: 3018-2527; ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-5994-0468*)

Цаллагова Земфира Сергеевна – д. м. н., профессор, ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» 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*)

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, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (SPIN: 6676-9683; ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-5618-5671*)

Участие авторов

Карпова А.А. – проведение исследования, сбор и обработка данных, статистическая обработка данных, написание текста
Сергеев Н.И. – подготовка и редактирование текста, участие в научном дизайне, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных
Никитин П.А. – подготовка и редактирование текста, анализ и интерпретация полученных данных, участие в научном дизайне
Солодкий В.А. – концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи
Котляров П.М. – подготовка и редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи
Нуднов Н.В. – подготовка и редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи
Цаллагова З.С. – подготовка и редактирование текста, анализ и интерпретация полученных данных
Солдатов Д.Г. – подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи, подготовка и публикация работы.
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

Karpova A.A. – conducting research, collection and analysis of data, statistical analysis, writing the text
Sergeev N.I. – text writing and editing, participation in scientific design, statistical analysis, analysis and interpretation of the obtained data

Nikitin P.A. – text writing and editing, analysis and interpretation of the obtained data, participation in scientific design
Solodky V.A. – concept and design of the study, approval of the final version of the article
Kotlyarov P.M. – text writing and editing, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the final version of the article

Nudnov N.V. – text writing and editing, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the final version of the article

Tsallagova Z.S. – text writing and editing, analysis and interpretation of the obtained data
Soldatov D.G. – text writing and editing, approval of the final version of the article, preparation and creation of the published work
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.

https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-1-105-113

Check for updates

Потенциальные возможности использования N-ацетилцистеина при респираторной патологии

В.Н.Антонов, Г.Л.Игнатова, М.С.Бельснер

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

Резюме

Несмотря на накопленный в научной и реальной клинической практике опыт использования N-ацетилцистеина (NAC), в настоящее время остается достаточно много вопросов о его потенциале и дальнейших перспективах применения. **Целью** работы явилось обобщение новых данных об использовании NAC у пациентов с различными патологиями на основании отечественных и зарубежных публикаций. **Результаты.** Представлен обзор отечественных и зарубежных публикаций, посвященных применению NAC в пульмонологической практике. Обобщен опыт применения NAC при хроническом бронхите (ХБ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астме, внебольничной пневмонии, идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ), постинфекционных бронхоэктазах, остром респираторном дистресс-синдроме на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 (*COronaVIrus Disease* 2019). При муковисцидозе NAC оказывает муколитическое и противовоспалительное действие. Также рассматриваются не только аспекты дозозависимых клинических эффектов и долгосрочного назначения NAC при ХБ и ХОБЛ, но и спорные и противоречивые данные о возможности назначения NAC при ИЛФ. **Заключение.** NAC – препарат широкого спектра действия. Благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам, незначительным побочным эффектам даже при высоких дозах по сравнению с другими противовоспалительными препаратами, а также низкой стоимости, спектр назначения NAC распространяется на многие респираторные заболевания. Несмотря на более чем полувековой период использования NAC, интерес к практическому использованию в сфере клинических исследований на сегодняшний день не ослабевает.

Ключевые слова: N-ацетилцистеин (NAC), муколитическая терапия, антиоксидантная активность.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке компании *Zambon Pharma*.

© Антонов В.Н. и соавт., 2024

Для цитирования: Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Бельснер М.С. Потенциальные возможности использования N-ацетилцистеина при респираторной патологии. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 105–113. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-105-113

The potential use of N-acetylcysteine in respiratory conditions

Vladimir N. Antonov, Galina L. Ignatova, Mariya S. Belsner

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

Abstract

Currently, despite the accumulated experience with the use of N-acetylcysteine (NAC) in scientific and real clinical practice, there are a number of questions about its potential and the future prospects for its use. **The aim** of this work was to summarize new data on the use of NAC in patients with various conditions, based on publications in domestic and foreign medical journals. **Results.** The article presents an overview of publications in domestic and foreign medical journals devoted to the use of N-acetylcysteine (NAC) in pulmonology practice. The experience with the use of NAC in chronic bronchitis (CB), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchial asthma, community-acquired pneumonia, idiopathic pulmonary fibrosis, postinfectious bronchiectasis, and acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) is summarized. The aspects of dose-dependent clinical effects and long-term administration of NAC in CB and COPD are analyzed. In addition, there are controversial and contradictory data on the possibility of prescribing NAC for idiopathic pulmonary fibrosis. **Conclusion.** NAC is a drug with a broad spectrum of action. Due to its antioxidant and anti-inflammatory properties, minor side effects compared to other anti-inflammatory drugs even at high doses, and low price, NAC can be prescribed for many respiratory diseases. Although it has been used for more than half a century, interest in both its practical application and clinical research has not waned to this day.

Key words: N-acetylcysteine (NAC), mucolytic therapy, antioxidant activity.

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

Funding. The study was conducted with the support of Zambon Pharma.

© Antonov V.N. et al., 2024

For citation: Antonov V.N., Ignatova G.L., Belsner M.S. The potential use of N-acetylcysteine in respiratory conditions. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 105–113 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-105-113

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

N-ацетилцистеин (NAC) применяется в клинической практике уже несколько десятилетий, начиная с 1965 г., когда впервые был представлен препарат Флуимуцил компании *Zambon* [1]. NAC используется в качестве муколитического средства и для лечения многочисленных заболеваний, таких как интоксикация ацетаминофеном (парацетамолом), кардиотоксичность, вызванная доксорубицином, стабильная стенокардия, реперфузионное повреждение сердца, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), бронхит, токсичность, вызванная химиотерапией, вирус иммунодефицита человека / синдром приобретенного иммунодефицита, радиоконтрастная нефропатия, токсичность тяжелых металлов и психические расстройства, включая шизофрению, биполярные расстройства и многие другие состояния [2]. При распространении новой коронавирусной инфекции COVID-19 (*COronaVIrus Disease* 2019), вызванной вирусом SARS-CoV-2, применению NAC посвящено достаточно публикаций как в зарубежных, так и отечественных медицинских изданиях [3, 4], однако основной интерес использование NAC представляет все же в пульмонологической практике.

Хронический бронхит

Опубликованные на сегодняшний день клинические исследования и систематические обзоры, касающиеся применения NAC у пациентов с хроническим бронхитом (ХБ), посвящены, прежде всего, изучению двух аспектов – влиянию NAC на предотвращение обострений и выбору оптимальной дозировки для длительного применения [5].

По результатам метаанализа *M.Cazzola et al.* (13 исследований (n = 4 155); группы получавших NAC (n = 1 933); плацебо или контроль (n = 2 222)) показано, что у пациентов с ХОБЛ, получавших NAC, значительно меньше обострений ХБ (относительный риск (ОР) – 0,75; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,66–0,84; p < 0,01), хотя этот защитный эффект был более очевиден у пациентов без признаков обструкции дыхательных путей (ДП). Высокие дозы NAC (> 600 мг) также были эффективны у пациентов, страдающих ХБ, диагностированным с использованием спирометрических критериев (ОР – 0,75; 95%-ный ДИ – 0,68–0,82; p = 0,04). NAC хорошо переносился пациентами, а риск побочных реакций не зависел от дозы (низкие дозы: ОР – 0,93; 95%-ный ДИ – 0,89–0,97; p = 0,40; высокие дозы: ОР – 1,11; 95%-ный ДИ – 0,89–1,39; p = 0,58) [6].

Длительный прием перорального NAC предотвращает обострение ХБ, что подтвердилось по данным метаанализа *E.M.Grandjean et al.* (2000) и количественного систематического обзора [7]. Однако ни в одном из анализов, опубликованных в 2000 г., нет доказательств какого-либо влияния кумулятивного дозирования NAC на эффективность при долгосрочном применении. Тем не менее по данным более позднего метаанализа показано, что при длительном лечении NAC в высоких дозах снижалась частота обострений ХБ, хотя эффект лечения NAC в низких дозах оставался неопределенным.

C.Stey et al. в систематическом обзоре (1976–1994) [8] рассмотрены 11 рандомизированных контролируемых исследований с участием пациентов (n = 2 540), получавших NAC или плацебо. Для оценки эффективности NAC при обострении были проанализированы данные о пациентах за 2011 г., получающих пероральный NAC 400–600 мг в день (n = 996) и плацебо (n = 1 015). В целом 10,2 % пациентов, получавших NAC, сообщили о диспепсии, диарее или изжоге в течение периода исследования по сравнению с 10,9 % пациентов контрольной группы, при этом сделан вывод о том, что вред от NAC при лечении ХБ был не больше, чем от плацебо.

Проведен метаанализ 7 опубликованных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований ХБ (1980–1995), где NAC вводился перорально в суточной дозе от 400 мг (1 исследование; n = 203) до 1 200 мг (1 исследование; n = 129). Минимальная продолжительность лечения составила 3–6 мес. (7 исследований). При анализе эффективности показано, что при длительном назначении перорального NAC предотвращались обострения, а с точки зрения безопасности оно хорошо переносилось. Побочные эффекты обычно были легкими, в основном желудочно-кишечного характера, прерывания лечения не требовалось. Существенных различий между группами получавших лечение и плацебо не отмечено [7].

Клинических исследований по применению более высоких доз NAC в медицинской литературе немного. По данным многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности NAC при ХБ *N.Hansen et al.* оценивалось качество жизни больных ХБ [9]. Пациентам назначены NAC 1 200 мг (n = 75) и плацебо (n = 78). После 22 нед. лечения серьезных побочных эффектов в обеих группах не зарегистрировано.

Таким образом, продемонстрированы значимая клиническая эффективность в отношении влияния на обострения ХБ и хорошая переносимость при долгосрочном назначении NAC без каких-либо значимых побочных явлений.

Хроническая обструктивная болезнь легких

Хотя муколитические и антиоксидантные эффекты NAC могут играть важную роль при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), заведомо благотворные эффекты NAC не были четко подтверждены данными клинических исследований, вероятно, из-за недостаточных доз, короткого периода наблюдения, инактивации NAC окислительным стрессом (ОС) и / или выбора неадекватных параметров исхода [10]. При добавлении к лечению бронходилататорами NAC в дозе 600 мг 2 раза в день при обострениях ХОБЛ влияния на результат не отмечено [6].

По результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного в 50 центрах, пациенты с ХОБЛ (n = 523) получали 600 мг в день NAC или плацебо. Однако при наблюдении в течение 3 лет особой профилактики ухудшения функции легких или предотвращения обо-

стрений не показано [6]. По результатам другого рандомизированного контролируемого исследования (NCT00476736) при лечении NAC 1 200 мг в день улучшилась физическая работоспособность, вероятно, из-за уменьшения гиперинфляции [6], а по данным рандомизированного контролируемого исследования HIACE (NCT01136239) показано, что при лечении пациентов со стабильной ХОБЛ высокой дозой NAC в течение 1 года (600 мг однократно или плацебо) наблюдались улучшение функции малых ДП и снижение частоты обострений [11].

У пациентов с ХОБЛ и ХБ, получавших 900 мг NAC 2 раза в день в течение 3 мес., продемонстрировано улучшение [1]. При анализе периферической крови пациентов с ХОБЛ в исследовании *H.Lyu et al.* установлено, что при пероральном введении 400 мг NAC 3 раза в день в течение 6 мес. увеличивалась доля регуляторных Т-клеток (Treg) в $CD4^+$ Т-клетках и уменьшилось соотношение Th17 / Treg, в то время как регуляция баланса Th17 / Treg была опосредована через индуцированный гипоксией фактор (HIF) 1α-путь [12]. Антиоксидантное и противовоспалительное действие NAC показано также в моделях обострения ХОБЛ *ex vivo* [13].

Бронхиальная астма

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, которое проявляется в нескольких эндотипах, установленных в соответствии с основополагающими патофизиологическими механизмами, несколькими фенотипами и определенными клиническими характеристиками. Обратимая обструкция ДП и выработка слизи, характерные для БА, сопровождаются хроническим воспалением. При БА чаще всего определяется эозинофильное, нейтрофильное или смешанное гранулоцитарное воспаление [14]. В то время как эозинофильная БА эффективно поддается лечению ингаляционными / оральными глюкокортикостероидами (ГКС), бронходилататорами, производными ксантина, генно-инженерными биологическими препаратами и т. д., нейтрофильная БА не реагирует на ГКС, поэтому макролидные антибактериальные препараты и биологические методы лечения рекомендуются вместе с бронходилататорами и производными ксантина.

Независимо от типа преобладающих воспалений, активированные клетки производят значительные части активных форм кислорода (АФК). Кроме того, окислительно-восстановительный дисбаланс при БА усугубляется снижением активности эндогенных антиоксидантов, т. е. супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидаз, гемоксигена-1, тиоредоксинов, пероксиредоксинов, глутаредоксинов и т. д. [5]. Эти результаты вдохновили на использование различных антиоксидантов для повышения клинического статуса пациентов с БА.

По данным исследований по применению NAC при БА *in vitro* показано, что в гладких мышечных клетках ДП человека NAC ингибировал индуцированную интерлейкином (IL)-1β выработку АФК и экспрессию хемотаксического белка эотаксина и моноцитов (MCP)-1. Положительные эффекты NAC также наблюдались в эозинофилах человека, где при воздействии NAC наблюдались подавление генерации АФК, увеличение содержания эозинофилов при сниженной выработке глутатиона и уменьшение высвобождения эозинофильного катионного белка. В клетках THP-1 при воздействии NAC отмечено ингибирование выработки АФК, индуцированное тимическим стромальным лимфопоэтином, Th2-подобным цитокином, участвующим в патогенезе БА [5].

Несмотря на многообещающие результаты упомянутых доклинических исследований, клинические исследования, по данным которых оценивалось влияние NAC при БА, немногочисленны, а результаты довольно противоречивы, при этом требуется дальнейшее изучение данной проблемы.

Внебольничная пневмония

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризуемых очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации [15]. Изменения в окислительном метаболизме считаются частью патогенного механизма развития и прогрессирования внебольничной пневмонии (ВБП). Показано, что респираторные агенты могут вызвать перестройку антиоксидантной системы в дыхательных путях *in vivo*, и это, вероятно, приведет к окислительному повреждению легких. У пациентов с ВБП отмечается активация ОС, который играет важную роль во врожденном иммунном ответе хозяина на вирусные и бактериальные патогены и увеличивает выработку медиаторов воспаления в дыхательной системе [16].

ОС тесно связан с воспалением. Повышенная выработка IL-8 и фактора некроза опухоли-α (TNF-α) как привлекает воспалительные клетки, так и увеличивает выработку АФК [17]. TNF-α действует на митохондрии для генерации реактивных форм АФК, которые принимают участие в активации NF-kB и AP-1 (редокс-чувствительные факторы транскрипции). Активация NF-kB / AP-1 приводит к координированной экспрессии антиоксидантных защитных и провоспалительных генов [18].

На животных моделях ОС антиоксиданты также были признаны эффективными в уменьшении повреждений легких и защите от повреждения других органов, таких как сердце, почки и печень [19].

По данным клинического исследования *Q.Zhang et al.* приводятся результаты сравнения влияния добавления NAC к стандартной терапии ВБП на ОС, воспалительные факторы и радиологические изменения у пациентов с ВБП [16]. В период с августа 2016 по март 2017 г. пациенты были стратифицированы в группы получающих либо не получающих NAC. Пациенты группы NAC получили стандартное лечение пневмонии и NAC 1 200 мг в день, а пациентам, не получавшим NAC, назначалась традиционная терапия. Уровень малондиальдегида (МДА), СОД, общий антиоксидантный

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

статус (*total antioxidant status* – TAS), TNF-α и результаты компьютерной томографии (КТ) оценивались исходно и после лечения. Первичными показателями конечной точки являлись изменения параметров ОС (МДА, TAS, СОД) и TNF-α после лечения в группе NAC по сравнению с показателями у пациентов, не получавших NAC. Вторичным показателем конечной точки была любая разница при оценке данных КТ после лечения в группе NAC по сравнению с группой, не получавших NAC. Базовые уровни МДА, TAS, СОД и TNF-α были одинаковыми у пациентов обеих групп до лечения. Уровни МДА и TNF-α в плазме снизились больше ($p < 0,05$: МДА – $p = 0,004$, TNF-α – $p < 0,001$) в группе NAC по сравнению с таковыми у пациентов, не получавших NAC, а также наблюдалось статистически значимое увеличение содержания TAS ($p = 0,005$). Существенной разницы в повышенной активности СОД плазмы между группами ($p = 0,368$) не отмечено, а у пациентов группы NAC не показано большего улучшения по сравнению с показателями КТ. Никаких побочных эффектов, связанных с NAC, не наблюдалось. Таким образом, сделан вывод о том, что при добавлении к терапии NAC у пациентов с ВБП отмечено снижение уровней МДА и TNF-α и увеличение – TAS. При лечении NAC следует ожидать уменьшения окислительного и воспалительного повреждения у пациентов с пневмонией [16].

Постинфекционные бронхоэктазы

Бронхоэктазия (БЭ) – это хроническое заболевание легких, характеризуемое постоянным расширением бронхов и бронхиол [20]. Патофизиологически гипертрофия слизистых желез приводит к чрезмерной секреции слизи в ДП. Нормальный клиренс мукоцилиарной системы скомпрометирован у пациентов с БЭ, что приводит к скоплению слизи в ДП. Чрезмерная секреция и задержка слизи в ДП у пациентов с БЭ приводит к хроническому кашлю и непрерывному отхождению мокроты. Воспалительные реакции, повреждение бронхов, задержка слизи и респираторная инфекция или бактериальная колонизация являются 4 основными компонентами «порочного цикла», составляющего основу патогенеза БЭ [21].

Мукоактивные препараты обычно используются для активации мукоцилиарного клиренса ДП при заболеваниях, сопровождающихся гиперсекрецией мокроты слизи [22]. При назначении мукоактивных агентов, таких как гипертонический солевой раствор, значительно улучшились результаты лечения БЭ [22]. По данным систематического обзора эффективности муколитических препаратов при БЭ установлено, что уровень доказательств, подтверждающих обычное использование мукоактивных агентов при данной патологии, был низким [23], в связи с этим возникает необходимость проведения масштабных рандомизированных контролируемых исследований для получения более высокого уровня доказательств эффективности долгосрочного использования муколитических препаратов у пациентов с БЭ для снижения риска обострений.

NAC как эффективный муколитический агент не только снижает вязкость и эластичность мокроты, но и обладает противовоспалительной и антиоксидантной активностью. Биомаркеры ОС у взрослых пациентов с БЭ были значительно повышены как в клеточных, так и в плазменных экстрактах, что свидетельствует о том, что ОС играет важную роль в патофизиологических изменениях БЭ. Кроме того, *in vitro* показан защитный эффект NAC против пагубного воздействия липополисахарида. По данным испанских рекомендаций по лечению БЭ указано, что использование NAC следует рассматривать у пациентов с БЭ и ХОБЛ. Таким образом, как классический муколитический агент с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, NAC может быть эффективен при лечении постинфекционных БЭ [24].

Муковисцидоз

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз, – это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное генетической мутацией гена *CFTR*, кодирующего трансмембранный регулятор проводимости МВ. *CFTR* действует как циклический анионный канал аденозинмонофосфата (cAMP), который проводит хлорид и бикарбонат в апикальной мембране эпителиальных клеток и контролирует транспортировку воды и ионов [25]. В ДП высвобождение бикарбоната играет основную роль для правильного развертывания муцинов и местной защиты. Однако нарушение транспорта бикарбоната также способствует развитию патологий поджелудочной железы, кишечника, репродуктивных органов, слюнных желез и т. д. Производство вязкой и трудноудаляемой слизи в ДП предрасполагает к повторяющейся инфекции, которая может привести к повреждению легких и фиброзу. Кроме того, биофизические свойства слизи ухудшаются при окислении, вызванном воспалением нейтрофильных ДП или воздействием на окружающую среду, что приводит к увеличению скрещивания полимерных связей муцина и жесткости гелей слизи ДП. Воспаление ДП при МВ характеризуется обильным набором нейтрофилов и дисбалансом между про- и противовоспалительными факторами. ОС из-за инфекций еще больше усугубляется нарушением поглощения антиоксидантов в кишечнике и неспособностью клеток с мутацией *CFTR* продуцировать глутатион.

При введении NAC увеличивается пул сульфгидриловых мостов, разрушающих цистеин среди гликопротеинов слизи, тем самым улучшается клиренс слизи из ДП. NAC может быть полезен в качестве донора цистеина для производства глутатиона, т. к. экзоцитоз глутатиона, вероятно, дизрегулируется из-за зависимости от канала CFTR. Кроме того, помимо предлагаемого косвенного воздействия на CFTR с помощью антиоксидантного и противовоспалительного действия, NAC может восстановить дефектную аутофагию, вызванную снижением уровня беклина-1, который участвует в образовании аутофагосом и воспалении легочной ткани при МВ.

В дополнение к NAC при в лечении МВ используется другая лекарственная терапия, включая модуляторы *CFTR*, такие как ивакафтор, обширная физиотерапия и нутритивная поддержка.

У пациентов с МВ при приеме NAC уменьшалась миграция нейтрофилов в легкие, высвобождение богатых эластазой гранул и выработка IL-8 нейтрофилами ДП. По данным клинического исследования II фазы при оценке безопасности и эффективности пероральной низкой (700 мг в день) и высокой (2 800 мг в день) дозы в течение 12 нед. терапии выявлено, что высокие дозы NAC хорошо переносились. Отмечена также хорошая переносимость аэрозольного NAC, при этом снижение вязкости мокроты было дозозависимым [26].

Идиопатический легочный фиброз

ОС принимает участие в патогенезе заболеваний, приводящих к прогрессирующему фиброзу легочной ткани, таких как идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) [27], при этих заболеваниях может быть полезным восстановление окислительно-восстановительного баланса. В исследованиях *in vitro* при приеме NAC показано уменьшение альвеолярного эпителиально-мезенхимального перехода и / или выработки маркеров фиброза, таких как коллаген, α-гладкий мышечный актин (SMA) или фибронектин [28].

Заслуживает внимания исследование по оценке клинической эффективности терапии и качества жизни пациентов с ИЛФ (n = 114) при сочетанном применении NAC и пирфенидона. При воздействии NAC в сочетании с пирфенидоном наблюдалось уменьшение побочных реакций и улучшение качества жизни и выживаемости пациентов [29].

В то же время по данным 48-недельного рандомизированного открытого многоцентрового исследования III фазы по сравнению эффективности и переносимости комбинированной терапии пирфенидоном и ингаляционным NAC 352,4 мг 2 раза в день достоверных различий среди пациентов исследуемых групп не показано [30].

Национальными клиническими рекомендациями «Идиопатический легочный фиброз» (2021) установлено, что назначать монотерапию NAC всем больным ИЛФ в рутинном порядке не следует [31]. Терапия NAC может быть эффективной у пациентов с ИЛФ с определенными генетическими полиморфизмами (например, *TT*-генотипом TOLLIP), а также у больных интерстициальной пневмонией с аутоиммунными проявлениями (при наличии КТ- или гистологического паттерна обычной интерстициальной пневмонии и положительных антинуклеарных антител – АНА) [31].

Острый респираторный дистресс-синдром при COVID-19

ОРДС – это воспалительная диффузная форма повреждения легких, при которой наблюдаются увеличение проницаемости легочных сосудов, секреция интерстициальных жидкостей в альвеолярном пространстве и их коллапс, что делает обмен кислородом затрудненным или невозможным [32]. Среди прочего этиология ОРДС включает в себя тяжелые травмы и сепсис, а недавней заметной причиной стала инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) [3]. У пациентов с ОРДС наблюдается гипоксемия и существующая терапия в основном является поддерживающей, но не лечебной, а смертность превышает 40 % [33]. Как правило, выделяются 3 патологические стадии прогрессирования ОРДС:

- ранняя экссудативная;
- фибропролиферативная;
- фибротическая.

Липополисахариды, вырабатываемые бактериями и вирусами, стимулируют экссудативную стадию, которая включает в себя неспецифическую реакцию на повреждение легких (интерстициальный отек), сопровождающуюся острым и хроническим воспалением [3].

Воспаление при ОРДС включает в себя активацию многочисленных типов иммунных клеток, включая нейтрофилы и макрофаги, в то время как нейтрофилы выполняют экстравазацию к пораженному месту путем дегрануляции и фагоцитоза, провоспалительные макрофаги производят цитокины, такие как TNF-α, IL-1β и IL-6 в ответ на бактериальные компоненты, такие как липополисахаридные комплексы. Кроме того, в ответ на такие стимулы макрофаги выделяют реактивные формы кислорода и производят оксид азота (NO), который регулирует воспалительные клетки и защищает организм от потенциальных опасностей. Уровни NO использовались в качестве дополнительного параметра для активации макрофагов *in vitro*. Обнаружение цитокинов в бронхоальвеолярном лаваже напрямую связано с тяжестью воспаления в моделях заболеваний, что подтверждено гистологически [3].

Потенциальным агентом, протестированным для лечения гиперсекреции слизи во время воспаления при ОРДС, при котором ухудшается обмен кровью и газом, является NAC. Также NAC является муколитическим агентом, уменьшающим связывающие дисульфидные связи в слизи; тем самым снижается вязкость слизи и ускоряется ее удаление. Другим важным терапевтическим свойством NAC является антиоксидантный эффект и уменьшение количества реактивных форм кислорода [34]. По результатам метаанализа данных пациентов с ОРДС, у которых в схему терапии был включен NAC, показаны более короткие периоды пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ). Доза для лечения NAC варьировалась от 40 до 210 мг / кг в сутки в течение 3–10 дней. При пероральном введении биодоступность NAC составляет < 10 % из-за интенсивного метаболизма в печени [34].

NAC, оказывая антиоксидантные и противовоспалительные эффекты, может играть определенную роль в профилактике и лечении COVID-19 [34]. Эффективность введения NAC оценена по данным многих клинических исследований, некоторые все еще продолжаются (714 исследований, 349 завершены).

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Также NAC может играть роль в лечении и профилактике COVID-19 с помощью различных механизмов действия:

- 1-й механизм связан с ингибированием ACE2 и снижением сродства SARS-CoV-2 к его рецептору, наиболее распространенному в легких: SARS-CoV-2 заражает эндотелиальные клетки, связываясь с рецептором ACE2, чтобы получить доступ к внутренней части клетки. Рецепторы ACE2 находятся на поверхности клетки и конкурируют за те же субстраты, ангиотензин II. Баланс между ангиотензином II и ACE2 специфичен для каждого человека, но, если ACE2 преобладает, воспаление может быть более выраженным. При инфекции SARS-CoV-2 понижается количество ACE2 на клеточных поверхностях, что приводит к чрезмерному и токсичному накоплению ангиотензина II и может вызвать ДН и миокардит. Тиолы из NAC блокируют ACE2, тем самым препятствуя проникновению SARS-CoV-2 в клетки;
- 2-й механизм нацелен на поддержание окислительно-восстановительного равновесия: глутатион считается одним из наиболее важных утилизаторов реактивных форм кислорода и его соотношение с окисленным глутатионом может использоваться в качестве маркера окислительной способности. Избыточный ОС может быть причиной повреждения альвеол, тромбоза и дизрегуляции эритроцитов, наблюдаемых при COVID-19 [28]. При пероральном приеме NAC повышается уровень глутатиона, обеспечивая повышенное снабжение печени цистеином и способствуя синтезу глутатиона, следовательно, при этом снижается ОС. Это чаще наблюдается у пожилых людей, т. к. уровень цистеина в плазме крови снижается с возрастом [33].

Целью клинического протокола *Y.Gamarra-Morales et al.* (2023) явилось изучение клинических и биохимических эффектов применения NAC у критически больных пациентов с COVID-19. Проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование с участием пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОИТ (n = 140), рандомизированных на 2 группы – получавших и не получавших NAC (контрольная группа). NAC вводился в виде непрерывной инфузии с нагрузочной и поддерживающей дозами в течение периода исследования (с поступления до 3-го дня пребывания в ОИТ). У пациентов, получавших NAC, через 3 дня пребывания в ОИТ показан более высокий индекс оксигенации (соотношение показателей парциального давления кислорода в альвеолах (PaO_2) и фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2); $p \leqslant 0{,}014$) по сравнению с таковым в контрольной группе. Кроме того, у больных, получавших NAC, уровни С-реактивного белка ($p \leqslant 0{,}001$), D-димера ($p \leqslant 0{,}042$) и лактатдегидрогеназы ($p \leqslant 0{,}001$) снизились на 3-й день. Концентрации глутатиона снизились как у больных, получавших NAC ($p \leqslant 0{,}004$), так и пациентов контрольных групп ($p \leqslant 0{,}047$) через 3 дня пребывания в ОИТ; уровень глутатионпероксидазы не менялся во время пребывания в ОИТ. Сделан вывод о том, что при назначении NAC улучшается положительная клиническая и лабораторная динамика у тяжелобольных пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой [35].

Особый интерес представляет использование NAC у пациентов, перенесших COVID-19, как в ранний период, так и в долгосрочной перспективе. Целью работы *С.Н.Авдеева и соавт.* являлось описание механизмов, поддерживающих возможное использование NAC в качестве адъювантного лечения интерстициальных изменений в легких после COVID-19, определяемых по данным КТ. Дефицит глутатиона интерпретирован как реакция на воспалительный каскад, вызванный вирусной инфекцией, в то время как патофизиологический процесс интерстициальных изменений в легочной ткани включает в себя многочисленные цитокины, такие как TGF-β, TNF-α, IL-1, PDGF и VEGF. NAC, обладающий антиоксидантным и противовоспалительным действием, имеет хороший профиль переносимости, может применяться перорально, что может быть нацелено на патофизиологические механизмы, участвующие в интерстициальном повреждении на фоне COVID-19. NAC позволяет восполнять дефицит глутатиона, оказывать прямую и косвенную антиоксидантную, противовоспалительную активность и улучшает иммунный ответ Т-клеток [36].

N-ацетилцистеин и биопленки

Бактерии могут существовать как в виде отдельных, независимых (планктонных) клеток, так и могут быть организованы в агрегаты, называемые биопленками. Биопленка – это структурированное сообщество бактериальных клеток, заключенных в полимерную матрицу. Предполагается, что острые инфекции связаны с планктонными бактериями, которые, как правило, можно лечить антибактериальными препаратами, хотя успешное лечение зависит от точной и быстрой диагностики и терапии соответствующим антибактериальным препаратом. Однако в тех случаях, когда бактериям удается сформировать биопленку, инфекция часто приобретает устойчивость к стандартным режимам лечения и, следовательно, трансформируется в хроническое состояние. По данным недавних исследований показано, что биопленки составляют большинство инфекций человека [37] и связаны с обострением или рецидивом симптомов. Характерными особенностями хронических инфекций на основе биопленки являются повышенная устойчивость к защитным механизмам хозяина и снижение восприимчивости к противомикробным препаратам. Эти особенности делают хронические инфекции трудными или невозможными для распознавания и защитной реакции иммунной системы [38]. Полученные данные обусловливают растущий интерес к неантибактериальной терапии.

Способность NAC влиять на образование биопленки была впервые продемонстрирована в 1997 г. [37]. По результатам исследования оценивалось влияние

различных концентраций NAC на рост бактерий и образование биопленки в культурах *Staphylococcus epidermidis*. Сообщалось также о связанном с концентрацией (> 0,25 мг / мл) снижении образования биопленки. Кроме того, с помощью электронной микроскопии продемонстрировано ингибирующее действие 2 мг / мл NAC на образование матрицы.

С тех пор эффективность NAC в сокращении образования биопленки, индуцированной различными микроорганизмами (включая грамотрицательные и грамположительные бактерии и дрожжи), продемонстрирована по данным многих других исследований, показана также его способность ухудшать архитектуру матрицы и способствовать разрушению биопленки [39].

Заключение

NAC – это препарат широкого спектра действия, обладающий антиоксидантным и противовоспалительным свойствами и незначительным побочными эффектами. Несмотря на более чем полувековой период его использования, интерес как к практическому использованию, так и в сфере клинических исследований на сегодняшний день не ослабевает. Приведенные данные доказывают значительный потенциал применения NAC при различных респираторных заболеваниях.

Литература

1. Клячкина И.Л. Все ли мы знаем об ацетилцистеине? *Фарматека*. 2021; 28 (10): 103–110. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.10.103-110.
2. Samuni Y., Goldstein S., Dean O.M., Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013; 1830 (8): 4117–4129. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.04.016.
3. Izquierdo-Alonso J.L., Pérez-Rial S., Rivera C.G., Peces-Barba G. N-acetylcysteine for prevention and treatment of COVID-19: current state of evidence and future directions. *J. Infect. Public Health*. 2022; 15 (12): 1477–1483. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.11.009.
4. Avdeev S.N., Gaynitdinova V.V., Merzhoeva Z.M., Berikkhanov Z.G. N-acetylcysteine for the treatment of COVID-19 among hospitalized patients. *J. Infect*. 2022; 84 (1): 94–118. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.07.003.
5. Mokra D., Mokry J., Barosova R., Hanusrichterova J. Advances in the use of N-acetylcysteine in chronic respiratory diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2023, 12 (9): 1713. DOI: 10.3390/antiox12091713.
6. Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev*. 2015; 24 (137): 451–461. DOI: 10.1183/16000617.00002215.
7. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffmann R., Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin. Ther*. 2000; 22 (2): 209–221. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)88479-9.
8. Stey C., Steurer J., Bachmann S. et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur. Respir. J*. 2000; 16 (2): 253–262. DOI: 10.1034/j.1399-3003.2000.16b12.x.
9. Hansen N.C., Skriver A., Brorsen-Riis L. et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir. Med*. 1994; 88 (7): 531–535. DOI: 10.1016/s0954-6111(05)80337-3.
10. Huang C., Kuo S., Lin L., Yang Y. The efficacy of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease patients: a meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis*. 2023; 17: 17534666231158563. DOI: 10.1177/17534666231158563
11. Tse H.N., Raiteri L., Wong K.Y. et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest*. 2013; 144 (1): 106–118. DOI: 10.1378/chest.12-2357.
12. Liu X., Hu Z., Zhou H. N-Acetylcysteine improves inflammatory response in COPD patients by regulating Th17/Treg balance through hypoxia inducible factor-1α pathway. *Biomed Res. Int*. 2021; 2021: 6372128. DOI: 10.1155/2021/6372128.
13. Cazzola M., Calzetta L., Facciolo F. et al. Pharmacological investigation on the anti-oxidant and anti-inflammatory activity of N-acetylcysteine in an ex vivo model of COPD exacerbation. *Respir. Res*. 2017; 18 (1): 26. DOI: 10.1186/s12931-016-0500-y.
14. Flinkman E., Vähätalo I., Tuomisto L.E. et al. Association between blood eosinophils and neutrophils with clinical features in adult-onset asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2023; 11 (3): 811–821.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.11.025.
15. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Внебольничная пневмония у взрослых. 2021. Доступно на: *https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654_1?ysclid=lrvmev1bkv562840552* [Дата обращения: 22.01.24].
16. Zhang Q., Ju Y., Ma Y., Wang T. N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (45): e13087. DOI: 10.1097/MD.0000000000013087.
17. Kumar V. Pulmonary innate immune response determines the outcome of inflammation during pneumonia and sepsis-associated acute lung injury. *Front. Immunol*. 2020; 11: 1722. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01722.
18. Ornatowski W., Lu Q., Yegambaram M. et al. Complex interplay between autophagy and oxidative stress in the development of pulmonary disease. *Redox Biol*. 2020; 36: 101679. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101679.
19. Chen H., Ma N., Song X. et al. Protective effects of N-acetylcysteine on lipopolysaccharide-induced respiratory inflammation and oxidative stress. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11 (5): 879. DOI: 10.3390/antiox11050879
20. Бронхоэктазы у взрослых больных: клинические рекомендации Европейского респираторного общества. *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 147–168. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-147-168.
21. Subhas E., Rees M. Bronchiectasis. *Aust. J. Gen. Pract*. 2022; 51 (12): 945–949. DOI: 10.31128/AJGP-08-22-6520.
22. Herrero-Cortina B., Alcaraz V., Vilaró J. et al. Impact of hypertonic saline solutions on sputum expectoration and their safety profile in patients with bronchiectasis: a randomized crossover trial. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv*. 2018; 31 (5): 281–289. DOI: 10.1089/jamp.2017.1443.
23. Luo A., Liu X., Hu Q. et al. Efficacy of N-acetylcysteine on idiopathic or postinfective non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2022; 12 (3): e053625. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053625.
24. Qi Q., Ailiyaer Y., Liu R. et al. Effect of N-acetylcysteine on exacerbations of bronchiectasis (BENE): a randomized controlled trial. *Respir. Res*. 2019; 20 (1): 73. DOI: 10.1186/s12931-019-1042-x.
25. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю. и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146.
26. Ehre C., Rushton Z. L., Wang B. et al. An improved inhaled mucolytic to treat airway muco-obstructive diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2019; 199 (2): 171–180. DOI: 10.1164/rccm.201802-0245oc.
27. Luppi F., Kalluri M., Faverio P. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis beyond the lung: understanding disease mechanisms to improve diagnosis and management. *Respir. Res*. 2021; 22 (1): 109. DOI: 10.1186/s12931-021-01711-1.
28. Skov M., Pressler T., Lykkesfeldt J. et al. The effect of short-term, high-dose oral N-acetylcysteine treatment on oxidative stress markers in cystic fibrosis patients with chronic P. aeruginosa infection – a pilot study. *J. Cyst. Fibros*. 2015; 14 (2): 211–218. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.09.015.
29. Zhang R., Song Z., Guan Y. et al. Clinical efficacy and quality of life effect of acetylcysteine plus pirfenidone in patients with pulmonary

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

fibrosis. *Am. J. Transl. Res*. 2022; 14 (8): 5660–5668. Available at: *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9452344/*
30. Sakamoto S., Kataoka K., Kondoh Y. et al. Diffuse lung diseases research group of the ministry of health, labour and welfare, Japan. Pirfenidone plus inhaled N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised trial. *Eur. Respir. J*. 2021; 57 (1): 2000348. DOI: 10.1183/13993003.00348-2020.
31. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 473–495. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495.
32. Arber Raviv S., Alyan M., Egorov E. et al. Lung targeted liposomes for treating ARDS. *J. Control. Release*. 2022; 346: 421–433. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.03.028.
33. Cazzola M., Rogliani P., Salvi S.S. et al. Use of thiols in the treatment of COVID-19: current evidence. *Lung*. 2021; 199 (4): 335–343. DOI: 10.1007/s00408-021-00465-3.
34. Di Marco F., Foti G., Corsico A.G. Where are we with the use of N-acetylcysteine as a preventive and adjuvant treatment for COVID-19? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2022; 26 (2): 715–721. DOI: 10.26355/eurrev_202201_27898.
35. Gamarra-Morales Y., Herrera-Quintana L., Molina-López J. et al. Response to intravenous N-acetylcysteine supplementation in critically Ill patients with COVID-19. *Nutrients*. 2023; 15 (9): 2235. DOI: 10.3390/nu15092235.
36. Micheletto C., Izquierdo J.L., Avdeev S.N. et al. N-acetylcysteine as a therapeutic approach to post-COVID-19 pulmonary fibrosis adjunctive treatment. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2022; 26 (13): 4872–4880. DOI: 10.26355/eurrev_202207_29212.
37. Blasi F., Page C., Rossolini G.M. et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir. Med*. 2016; 117: 190–197. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
38. Lebeaux D., Ghigo J.M., Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol. Mol. Biol. Rev*. 2014; 78 (3): 510–543. DOI: 10.1128/MMBR.00013-14.
39. Aiyer A., Visser S.K., Bye P. et al. Effect of N-acetylcysteine in combination with antibiotics on the biofilms of three cystic fibrosis pathogens of emerging importance. *Antibiotics (Basel)*. 2021; 10 (10): 1176. DOI: 10.3390/antibiotics10101176.

Поступила: 08.01.24
Принята к печати: 01.02.24

References

1. Klyachkina I.L. [Do we know all about acetylcysteine?]. *Farmateka*. 2021; 28 (10): 103–110. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.10.103-110 (in Russian).
2. Samuni Y., Goldstein S., Dean O.M., Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013; 1830 (8): 4117–4129. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.04.016.
3. Izquierdo-Alonso J.L., Pérez-Rial S., Rivera C.G., Peces-Barba G. N-acetylcysteine for prevention and treatment of COVID-19: current state of evidence and future directions. *J. Infect. Public Health*. 2022; 15 (12): 1477–1483. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.11.009.
4. Avdeev S.N., Gaynitdinova V.V., Merzhoeva Z.M., Berikkhanov Z.G. N-acetylcysteine for the treatment of COVID-19 among hospitalized patients. *J. Infect*. 2022; 84 (1): 94–118. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.07.003.
5. Mokra D., Mokry J., Barosova R., Hanusrichterova J. Advances in the use of N-acetylcysteine in chronic respiratory diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2023, 12 (9): 1713. DOI: 10.3390/antiox12091713.
6. Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev*. 2015; 24 (137): 451–461. DOI: 10.1183/16000617.00002215.
7. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffmann R., Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin. Ther*. 2000; 22 (2): 209–221. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)88479-9.
8. Stey C., Steurer J., Bachmann S. et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur. Respir. J*. 2000; 16 (2): 253–262. DOI: 10.1034/j.1399-3003.2000.16b12.x.
9. Hansen N.C., Skriver A., Brorsen-Riis L. et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir. Med*. 1994; 88 (7): 531–535. DOI: 10.1016/s0954-6111(05)80337-3.
10. Huang C., Kuo S., Lin L., Yang Y. The efficacy of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease patients: a meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis*. 2023; 17: 17534666231158563. DOI: 10.1177/17534666231158563
11. Tse H.N., Raiteri L., Wong K.Y. et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest*. 2013; 144 (1): 106–118. DOI: 10.1378/chest.12-2357.
12. Liu X., Hu Z., Zhou H. N-Acetylcysteine improves inflammatory response in COPD patients by regulating Th17/Treg balance through hypoxia inducible factor-1α pathway. *Biomed Res. Int*. 2021; 2021: 6372128. DOI: 10.1155/2021/6372128.
13. Cazzola M., Calzetta L., Facciolo F. et al. Pharmacological investigation on the anti-oxidant and anti-inflammatory activity of N-acetylcysteine in an ex vivo model of COPD exacerbation. *Respir. Res*. 2017; 18 (1): 26. DOI: 10.1186/s12931-016-0500-y.
14. Flinkman E., Vähätalo I., Tuomisto L.E. et al. Association between blood eosinophils and neutrophils with clinical features in adult-onset asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2023; 11 (3): 811–821.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.11.025.
15. Ministry of Health of the Russian Federation. [Guidelines: Community-acquired pneumonia in adults]. 2021. Available at: *https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654_1?ysclid=lrvmev1bkv562840552* [Accessed: January 22, 2024] (in Russian).
16. Zhang Q., Ju Y., Ma Y., Wang T. N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (45): e13087. DOI: 10.1097/MD.0000000000013087.
17. Kumar V. Pulmonary innate immune response determines the outcome of inflammation during pneumonia and sepsis-associated acute lung injury. *Front. Immunol*. 2020; 11: 1722. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01722.
18. Ornatowski W., Lu Q., Yegambaram M. et al. Complex interplay between autophagy and oxidative stress in the development of pulmonary disease. *Redox Biol*. 2020; 36: 101679. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101679.
19. Chen H., Ma N., Song X. et al. Protective effects of N-acetylcysteine on lipopolysaccharide-induced respiratory inflammation and oxidative stress. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11 (5): 879. DOI: 10.3390/antiox11050879
20. [Adult patients with bronchiectasis: clinical guideline of European Respiratory Society]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (2): 147–168. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-147-168 (in Russian).
21. Subhas E., Rees M. Bronchiectasis. *Aust. J. Gen. Pract*. 2022; 51 (12): 945–949. DOI: 10.31128/AJGP-08-22-6520.
22. Herrero-Cortina B., Alcaraz V., Vilaró J. et al. Impact of hypertonic saline solutions on sputum expectoration and their safety profile in patients with bronchiectasis: a randomized crossover trial. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv*. 2018; 31 (5): 281–289. DOI: 10.1089/jamp.2017.1443.
23. Luo A., Liu X., Hu Q. et al. Efficacy of N-acetylcysteine on idiopathic or postinfective non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2022; 12 (3): e053625. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053625.
24. Qi Q., Ailiyaer Y., Liu R. et al. Effect of N-acetylcysteine on exacerbations of bronchiectasis (BENE): a randomized controlled trial. *Respir. Res*. 2019; 20 (1): 73. DOI: 10.1186/s12931-019-1042-x.
25. Kondratyeva E.I., Amelina E.L., Chernukha M.Yu. et al. [Review of clinical guidelines "Cystic fibrosis", 2020]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146 (in Russian).
26. Ehre C., Rushton Z. L., Wang B. et al. An improved inhaled mucolytic to treat airway muco-obstructive diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2019; 199 (2): 171–180. DOI: 10.1164/rccm.201802-0245oc.
27. Luppi F., Kalluri M., Faverio P. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis beyond the lung: understanding disease mechanisms to improve diagnosis and management. *Respir. Res*. 2021; 22 (1): 109. DOI: 10.1186/s12931-021-01711-1.

28. Skov M., Pressler T., Lykkesfeldt J. et al. The effect of short-term, high-dose oral N-acetylcysteine treatment on oxidative stress markers in cystic fibrosis patients with chronic P. aeruginosa infection – a pilot study. *J. Cyst. Fibros*. 2015; 14 (2): 211–218. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.09.015.
29. Zhang R., Song Z., Guan Y. et al. Clinical efficacy and quality of life effect of acetylcysteine plus pirfenidone in patients with pulmonary fibrosis. *Am. J. Transl. Res*. 2022; 14 (8): 5660–5668. Available at: *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9452344/*
30. Sakamoto S., Kataoka K., Kondoh Y. et al. Diffuse lung diseases research group of the ministry of health, labour and welfare, Japan. Pirfenidone plus inhaled N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised trial. *Eur. Respir. J*. 2021; 57 (1): 2000348. DOI: 10.1183/13993003.00348-2020.
31. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. [Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (3): 473–495. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495 (in Russian).
32. Arber Raviv S., Alyan M., Egorov E. et al. Lung targeted liposomes for treating ARDS. *J. Control. Release*. 2022; 346: 421–433. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.03.028.
33. Cazzola M., Rogliani P., Salvi S.S. et al. Use of thiols in the treatment of COVID-19: current evidence. *Lung*. 2021; 199 (4): 335–343. DOI: 10.1007/s00408-021-00465-3.
34. Di Marco F., Foti G., Corsico A.G. Where are we with the use of N-acetylcysteine as a preventive and adjuvant treatment for COVID-19? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2022; 26 (2): 715–721. DOI: 10.26355/eurrev_202201_27898.
35. Gamarra-Morales Y., Herrera-Quintana L., Molina-López J. et al. Response to intravenous N-acetylcysteine supplementation in critically Ill patients with COVID-19. *Nutrients*. 2023; 15 (9): 2235. DOI: 10.3390/nu15092235.
36. Micheletto C., Izquierdo J.L., Avdeev S.N. et al. N-acetylcysteine as a therapeutic approach to post-COVID-19 pulmonary fibrosis adjunctive treatment. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2022; 26 (13): 4872–4880. DOI: 10.26355/eurrev_202207_29212.
37. Blasi F., Page C., Rossolini G.M. et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir. Med*. 2016; 117: 190–197. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
38. Lebeaux D., Ghigo J.M., Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol. Mol. Biol. Rev*. 2014; 78 (3): 510–543. DOI: 10.1128/MMBR.00013-14.
39. Aiyer A., Visser S.K., Bye P. et al. Effect of N-acetylcysteine in combination with antibiotics on the biofilms of three cystic fibrosis pathogens of emerging importance. *Antibiotics (Basel)*. 2021; 10 (10): 1176. DOI: 10.3390/antibiotics10101176.

Received: January 08, 2024
Accepted for publication: February 01, 2024

Информация об авторах / Authors Information

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 (SPIN: 5660-2160; 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 (SPIN: 5660-2160; ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-3531-3491*)

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 (SPIN: 3582-5784; ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-0877-6554*)

Galina L. Ignatova, 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 (SPIN: 3582-5784; ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-0877-6554*)

Бельснер Мария Сергеевна – к. м. н., доцент кафедры терапии института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации тел.: (351) 742-66-40; e-mail: mariika_04@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-2295-609*)

Mariya S. Belsner, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, 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: mariika_04@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-2295-609*)

Участие авторов

Антонов В.Н. – разработка дизайна, подбор и анализ литературы, написание статьи
Игнатова Г.Л. – разработка дизайна, подготовка и редактирование статьи
Бельснер М.С. – анализ литературы
Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов (*The International Committee of Medical Journal Editors*), внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors Contribution

Antonov V.N. – design development, literature search and analysis, article writing
Ignatova G.L. – design development, article preparation and editing
Belsner M.S. – literature analysis
All authors confirm that their authorship complies with The International Committee of Medical Journal Editors 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).

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

ОРИГИНАЛЬНЫЙ[2] МУКОЛИТИК-АНТИОКСИДАНТ

ШИПУЧИЕ ТАБЛЕТКИ

ФЛУИМУЦИЛ®

N-ацетилцистеин[1]

- Прямое муколитическое действие[1]
- Антиоксидантное действие[1]
- Фибринолитическое действие*
- Противовоспалительное действие[1]
- Цитопротекторное действие[1]
- Активен при гнойной мокроте[1]

* За счет стимуляции мукозных клеток бронхов, секрет которых лизирует фибрин.

1. Инструкция по применению препарата Флуимуцил®
2. Acetylcysteine. DE/H/5304/001/DC (former NL/H/3999/001/DC) Date: 29.01.2018

ООО «Замбон Фарма». Россия, 119002, Москва, Глазовский пер., д. 7. Тел: (495) 933-38-30/32.

РУ: П N012975/01

RU-FLUI-RES-2400005 На правах рекламы

Zambon

https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-1-115-120

Check for updates

Эффективность раннего назначения антифибротической терапии как отражение правильной организации медицинской помощи пациентам с прогрессирующим легочным фиброзом

Г.Л.Игнатова, В.Н.Антонов ✉, *Е.В.Блинова, М.С.Бельснер*

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

Резюме

Вопросы организации медицинской помощи и раннего назначения антифибротической терапии (АФТ) пациентам с прогрессирующим фибротическим фенотипом (ПФФ) требуют углубленного изучения и внедрения в реальную клиническую практику. **Целью** работы явилось обоснование целесообразности раннего назначения антифибротических препаратов пациентам с различными формами интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ). **Результаты.** Рассмотрены организационные вопросы оказания медицинской помощи пациентам с ПФФ ИЗЛ. Также затронуты актуальные эпидемиологические проблемы, в частности, высокая смертность при данном заболевании и основные факторы риска. Проанализированы диагностические маркеры прогрессирования фиброза. Приводятся данные масштабных исследований о раннем назначении АФТ и ее влиянии на исходы заболевания. **Заключение.** Обоснованы основные факторы раннего начала АФТ при наличии ПФФ: неблагоприятный прогноз, непредсказуемый характер течения, прогрессирующее снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), связь изменения ФЖЕЛ с увеличением смертности. Рассмотрена модель оказания помощи пациентам с ИЗЛ на примере Челябинской области, представлены краткие результаты анализа эффективности АФТ, ее раннего назначения и влияния на смертность пациентов с данной нозологией.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, прогрессирующий фибротический фенотип, антифибротическая терапия.
Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.
Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.
© Игнатова Г.Л. и соавт., 2024

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Блинова Е.В., Бельснер М.С. Эффективность раннего назначения антифибротической терапии как отражение правильной организации медицинской помощи пациентам с прогрессирующим легочным фиброзом. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 115–120. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-115-120

The effectiveness of early administration of antifibrotic therapy as a reflection of properly organized medical care for patients with progressive pulmonary fibrosis

Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov ✉, *Elena V. Blinova, Mariya S. Belsner*

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

Abstract

The issues of organization of medical care and early administration of antifibrotic therapy in patients with progressive fibrotic phenotype require in-depth study and implementation in real clinical practice. **The aim** of this paper is to provide a rationale for the early administration of antifibrotic drugs in patients with various forms of interstitial lung disease. **Results.** The article addresses organizational issues in the medical care for interstitial lung disease with a progressive fibrotic phenotype. Topical epidemiological problems are also addressed, in particular the high mortality rate in this disease. The main risk factors of the disease are considered. Diagnostic markers for the fibrosis progression are analyzed. Data from large-scale studies on the early initiation of antifibrotic therapy and its effect on disease outcomes are presented. **Conclusion.** The main reasons for early initiation of therapy in a progressive fibrotic phenotype are presented: an unfavorable prognosis, an unpredictable course, a progressive decrease in forced vital capacity, and the association of changes in FVC with an increase in mortality. Using the Chelyabinsk region as an example, a model of care for patients with interstitial lung diseases is considered, with a brief analysis of the effectiveness of antifibrotic therapy, its early initiation and the impact on mortality in patients with this disease.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, progressive fibrotic phenotype, antifibrotic therapy.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Funding. The study had no sponsorship.
© Ignatova G.L. et al., 2024

For citation: Ignatova G.L., Antonov V.N., Blinova E.V., Belsner M.S. The effectiveness of early administration of antifibrotic therapy as a reflection of properly organized medical care for patients with progressive pulmonary fibrosis. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 115–120 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-115-120

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризуемых в основном воспалением и фиброзом паренхимы легких [1]. У пациентов достаточно многочисленной подгруппы с фиброзными ИЗЛ наблюдаются снижение функции легких и качества жизни (КЖ) соответственно, а также прогрессирование симптомов и плохой ответ на лечение. Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является наиболее распространенным, тяжелым и прогрессирующим подтипом идиопатической интерстициальной пневмонии [2], однако при ИЗЛ других подтипов может выявляться также прогрессирующий фиброзирующий фенотип (ПФФ) ИЗЛ, к которому относятся ИЗЛ, ассоциированные с заболеваниями соединительной ткани [3], гиперчувствительный пневмонит, неклассифицируемое ИЗЛ, идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония и редко – саркоидоз, организующаяся пневмония и ИЗЛ, связанные с профессиональными воздействиями. В любом случае независимо от первичной нозологии, все перечисленные заболевания характеризуются ухудшением функции легких, прогрессирующей одышкой, снижением физической работоспособности и КЖ, а также плохим ответом на терапию и ранней смертностью [4].

Вопросы организации медицинской помощи и раннего назначения антифибротической терапии (АФТ) пациентам с ПФФ требуют углубленного изучения и внедрения в реальную клиническую практику.

Целью работы явилось обоснование целесообразности раннего назначения антифибротических препаратов пациентам с различными формами ИЗЛ.

По оценкам специалистов, примерно 20–30 % пациентов с ИЗЛ страдают ПФФ [5], однако стандартизированного определения ПФФ ИЗЛ, с которым согласились бы все клиницисты и исследователи, не существует. Для определения прогрессирования у пациентов с ИЛФ использовались несколько критериев, большинство из которых основывались на абсолютном или относительном снижении форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) на ⩾ 5–10 или ⩾ 10–15 % соответственно, уменьшение дистанции при выполнении 6-минутного шагового теста > 50 м или ухудшение показателей одышки и КЖ [6]. У пациентов с ИЗЛ, ассоциированными с системным склерозом, абсолютное снижение ФЖЕЛ в течение 1 года ⩾ 10 % или 5–9 % плюс снижение DL_{CO} ⩾ 15 % являются сильными предикторами ранней смерти [7]. При ИЗЛ, ассоциированных с ревматоидным артритом, абсолютное снижение ФЖЕЛ на ⩾ 10 % использовалось в качестве доказательства прогрессирования на основании повышенной смертности у пациентов, достигших этого порога [8].

По данным ретроспективных исследований выявлены следующие факторы риска, при которых увеличивается вероятность прогрессирования и смертности при ПФФ ИЗЛ: мужской пол, пожилой возраст, более низкие показатели исходные ФЖЕЛ и DL_{CO}, а также определенные морфологические особенности [4]. В частности, отмечено, что радиологическая и / или гистологическая картина обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) была связана с повышенной смертностью с плохим прогнозом, также наблюдаемой у пациентов со специфическими радиологическими особенностями ОИП, такими как сотовые и тракционные бронхоэктазы. Прогностическая значимость паттерна ОИП наблюдается при различных подтипах ИЗЛ и указывает на то, что морфологический паттерн может быть более прогностически важным по сравнению с конкретной этиологией заболевания [9].

Обострение является наиболее тяжелым типом прогрессирования ИЗЛ и характеризуется внезапным и обычно тяжелым ухудшением дыхания, а также новыми двусторонними помутнениями, выявленными по результатам компьютерной томографии высокого разрешения [10]. Факторами риска внезапных обострений у пациентов с ИЛФ являются тяжелая одышка и низкое КЖ, более высокий индекс массы тела, плохая оксигенация и низкие исходные показатели ФЖЕЛ и DL_{CO}. Повышенная вероятность резкого обострения отмечается у лиц, у которых недавно наблюдалось относительное снижение ФЖЕЛ ⩾ 10 % или DL_{CO} ⩾ 15 % [11]. В совокупности эти результаты позволяют предположить, что у пациентов с ПФФ ИЗЛ повышен риск резких обострений.

Из идиопатических интерстициальных пневмоний ИЛФ является наиболее распространенным [12]. Прогноз ИЛФ негативный: медиана (*Me*) выживаемости составляет всего 2,5–3,5 года с момента установления диагноза. У большинства пациентов наблюдается медленное, прогрессирующее снижение функции легких, что в конечном итоге приводит к трудноизлечимой дыхательной недостаточности, тогда как у 10–15 % больных наблюдается необычно быстрое снижение функции легких в течение нескольких месяцев. Механизмы и ключевые атрибуты этих двух разных фенотипов в настоящее время изучаются. Определение точной частоты и распространенности ИЛФ затруднено из-за проблем с диагностикой, в т. ч. ошибочной, и отсутствия единообразия диагностического кодирования. По данным эпидемиологических исследований, проведенных среди населения Северной Америки и Европы, заболеваемость ИЛФ составляет 3–9 случаев на 100 тыс. в год, при этом общая заболеваемость со временем увеличивается [12]. По данным недавно проведенного исследования (США) с участием пациентов старше 65 лет показан рост распространенности с 202 до 495 случаев на 100 тыс. с 2001 по 2011 гг. соответственно [13]. Наиболее выраженными немодифицируемыми факторами риска развития ИЛФ являются мужской пол и возраст [14], так, в когорте пациентов из Великобритании на момент установления диагноза ИЛФ 85 % пациентов были старше 70 лет [15]. Показано также снижение общей смертности в 2004–2017 гг. (США), что может быть связано со снижением распространенности табакокурения, сокращением использования иммунодепрессантов и внедрением новых методов лече-

ния. Этот вывод подтверждается данными реестра, свидетельствующими об улучшении выживаемости и функции легких у пациентов, получающих антифиброзные препараты [16].

Заболеваемость и смертность от ИЛФ и других ПФФ ИЗЛ повышается во всем мире, а показатели в разных странах совпадают. Текущие данные свидетельствуют о том, что заболеваемость ИЛФ и другими ИЗЛ сопоставима с таковой при раке желудка, печени, яичек и шейки матки. В настоящее время общепризнанно, что единственным инструментом, влияющим на снижение смертности, является назначение АФТ нинтеданибом или пирфенидоном.

По данным метаанализа 26 (8 рандомизированных контролируемых и 18 когортных) исследований (n = 12 956) *T.Petnak et al.* (2021) показано, что АФТ связана со снижением риска смертности от всех причин (совокупное отношение рисков (ОР) – 0,55; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,45–0,66). Этот эффект был постоянным по данным всех дополнительных анализов подгрупп, включая стратификацию по типу исследования, риску систематической ошибки, продолжительности наблюдения и антифиброзному подтипу. При назначении АФТ также отмечено снижение риска нежелательных явлений (совокупный ОР – 0,63; 95%-ный ДИ – 0,53–0,76). Влияние на риск нежелательных явлений было одинаковым по данным анализов подгрупп по типу исследования для нинтеданиба. При этом сделан вывод о том, что при назначении АФТ, по-видимому, снижается смертность от всех причин и риск развития нежелательных явлений при ИЛФ. Несмотря на большую гетерогенность объединенного анализа, его эффект был устойчивым при анализе подгрупп по типу исследования, продолжительности наблюдения и антифиброзному подтипу [17].

По данным регистра *J.A. de Andrade* (США, 2023) показано, что АФТ получали 352 (70,5 %) из 499 пациентов, данные которых включены в анализ. Расчетная частота случаев смерти в течение 1 года составила 6,6 % (95%-ный ДИ – 6,1–7,1) для пациентов, получавших лечение, и 10,2 % (95%-ный ДИ – 9,5–10,9) – лиц контрольной группы. Установлено численное снижение риска смерти (ОР – 0,53; 95%-ный ДИ – 0,28–1,03; p = 0,060), но численное увеличение риска госпитализации по причине респираторных заболеваний (ОР – 1,88; 95%-ный ДИ – 0,90–3,92; p = 0,091) и резкое ухудшение течения ИЛФ (ОР – 1,71; 95%-ный ДИ – 0,36–8,09; p = 0,496) у пациентов, получавших лечение, по сравнению с контрольной группой. По результатам анализа причинно-следственной связи показано повышение выживаемости у пациентов с ИЛФ, получающих АФТ. В то же время у пациентов с ИЛФ, не получающих АФТ, смертность составила 31 % в течение ⩾ 5 лет, а средняя общая выживаемость – 4 года за 10 лет наблюдения [18].

Большой интерес как с научной, так и с практической точки зрения заключается в выявлении выживаемости без трансплантации легких у пациентов с ИЛФ, получающих АФТ, по сравнению с лицами, не получающими таковой.

По результатам одноцентрового обсервационного когортного исследования *M.Platenburg et al.* с участием проспективно включенных пациентов (n = 457) с диагнозом ИЛФ (2008–2018) отмечено, что первичными исходами явились разница в выживаемости и кумулятивная смертность за 1, 2 и 3 года. *Me* выживаемости составила 3,4 года у пациентов с ИЛФ на фоне АФТ (n = 313) и 2,2 года – при ИЛФ без таковой терапии (n = 144; p = 0,005). Значительно более низкая кумулятивная смертность от ИЛФ в течение 1, 2 и 3 лет обнаружена при назначении АФТ (1 год – 7,0 % *vs* 35,6 %; 2 года – 26,6 % vs 55,9 %; 3 года – 46,9 % *vs* 55,9 %). По результатам этого масштабного исследования, проведенного в условиях реальной практики, показано улучшение выживаемости при назначении АФТ больным ИЛФ по сравнению с таковой у пациентов, не получающих АФТ [19].

Причины для раннего назначения антифибротической терапии

Вопрос в сроках назначения АФТ остается дискутабельным. Наиболее логичный ответ заключается в том, что лечение специфическими препаратами следует начинать сразу после установления диагноза ИЛФ. Это применимо к любому заболеванию, в частности, такому, как ИЛФ, для которого *Me* 5-летней выживаемости сопоставима или даже ниже, чем при многих видах рака [20]. Ни у кого не возникнет сомнений в том, стоит ли лечить рак, даже в случаях, когда диагноз установлен очень рано. Однако в случае с ИЛФ наблюдательная тактика не редкость и является вопросом, который до сих пор обсуждается. Сегодня все большему числу пациентов диагноз также устанавливается на ранней стадии заболевания, когда функция легких в покое у них сохранена и симптомы проявляются только при физической нагрузке. В этих случаях из-за потенциальных побочных эффектов, которые могут быть вызваны антифиброзными препаратами, некоторые пульмонологи предпочитают именно наблюдательную тактику, откладывая лечение до ухудшения заболевания. Такую тактику часто поддерживают и пациенты, которых больше беспокоят возможные побочные эффекты, вызванные приемом лекарств, чем заболевание, которое до сих пор характеризуется очень легкими симптомами. Подобное поведение пациентов, которые очень часто не до конца осознают неустанную эволюцию ИЛФ, можно понять, однако решение пульмонолога «подождать» менее допустимо. Фактически будущий «клинический сценарий», который будет отличать пациента с ИЛФ, ясен уже на момент установления диагноза. Исходя из здравого смысла, перечисленных далее как минимум 4 эпидемиологических и клинических факторов, характеризующих этот «сценарий», должно быть достаточно, чтобы побудить как пульмонологов, так и пациентов как можно скорее начать лечение:

- **неблагоприятный прогноз:** ИЛФ характеризуется очень плохим прогнозом, что отличает это заболевание от других ИЗЛ. *Me* выживаемости на момент

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

установления диагноза составляет 3–5 лет, а 5-летняя выживаемость хуже, чем при многих видах рака, за исключением рака поджелудочной железы и легких, выживаемость при которых, по данным Национального института рака США, лишь немного ниже, чем при ИЛФ [21];

- **течение ИЛФ непредсказуемо:** при ИЛФ наблюдается гетерогенное клиническое течение, характеризуемое разными фенотипами. У большого числа пациентов наблюдается относительно медленное течение с прогрессирующим уменьшением объема легких, DL_{CO} и толерантности к физической нагрузке. Такое медленное течение вместе с поздним появлением симптомов часто способствуют недооценке заболевания, что приводит к задержке диагностики и неизбежному позднему началу АФТ. У других больных может наблюдаться более быстрое прогрессирование заболевания, а у некоторых клиническое течение, независимо от его скорости, может быть прервано в любой момент непредсказуемыми событиями (обострениями) [21];
- **ФЖЕЛ имеет тенденцию к снижению:** одним из определений, характеризующих термин ПФФ, является «прогрессивный». Лучший, наиболее простой и воспроизводимый способ измерения этого прогрессирования – оценить функцию легких посредством оценки ФЖЕЛ. Эта оценка широко признана как наиболее надежный показатель прогрессирования заболевания, демонстрирующий меньшую внутри- и межсубъектную вариабельность. По этой причине ФЖЕЛ обычно используется в качестве первичной конечной точки в клинических исследованиях. По данным наиболее важных недавних клинических исследований показано, что среднегодовая скорость снижения ФЖЕЛ в группах плацебо составляет приблизительно 200 мл по сравнению с 20–30 мл у здорового человека [21];
- **изменение ФЖЕЛ связано с увеличением смертности:** продольные изменения ФЖЕЛ широко изучались как надежный показатель прогрессирования заболевания. По данным ретроспективных и проспективных исследований отмечено, что снижение ФЖЕЛ на 10 % в течение 6 или 12 мес. связано со значительным увеличением смертности. Снижение прогнозируемой ФЖЕЛ на 5–10 % связано с 2-кратным увеличением риска смерти через 24 нед., тогда как снижение ⩾ 10 % связано с почти 5-кратным увеличением риска смерти в течение последующего года. Также показано, что меньшее снижение ФЖЕЛ является предиктором худшего прогноза. Так, продемонстрировано, что небольшие изменения (2–6 %) ФЖЕЛ являются предикторами клинически значимых изменений в статусе заболевания [21].

Организация медицинской помощи пациентам с прогрессирующим легочным фиброзом является актуальной с нескольких позиций:

- во-первых, для получения пациентом качественной специализированной помощи необходимы четко прописанные организационные модели;
- во-вторых, врач первичного звена или специалист должен ясно представлять схемы маршрутизации пациентов;
- в-третьих, должна быть обеспечена достаточная доступность получения антифибротических препаратов, обладающих доказанным эффектом при ПФФ ИЗЛ.

При соблюдении всех указанных составляющих можно ожидать снижения смертности и улучшения КЖ у большинства пациентов [22].

Актуальность озвученных положений продемонстрирована на примере организации помощи пациентам с ИЗЛ в Челябинской области.

В декабре 2021 г. приказом министра здравоохранения Челябинской области организован экспертный совет специалистов по диагностике и лечению пациентов с ИЗЛ. Разработана модель оказания медицинской помощи пациентам с ИЗЛ, определены маршрутизация и алгоритм оказания помощи, согласованы процедуры назначения, выписки и получения препаратов для АФТ. В состав междисциплинарного экспертного совета вошли пульмонологи, ревматологи, рентгенологи и патоморфологи. Для обеспечения преемственности и выполнения решений Совета обязательным условием явилось вхождение в состав рабочей группы Совета главных специалистов Уральского федерального округа и Министерства здравоохранения Челябинской области. Данный состав обеспечил междисциплинарную дискуссию и обоснованность принимаемых решений. Схема маршрутизации пациента представлена на рисунке.

С целью бесперебойного лекарственного обеспечения пациентов антифибротическими препаратами проект создания экспертного совета согласован с территориальным фондом обязательного медицинского страхования и Министерством финансов Челябинской области.

Параллельно сформирован регистр пациентов с ИЗЛ, на основании которого Фармацевтический комитет Министерства здравоохранения Челябинской области принимает решение о закупках препаратов и отпуске их пациентам. В настоящее время в основном назначается препарат нинтеданиб 150 мг, также по показаниям используется пирфенидон. При условии наличия у пациента инвалидности сроки получения препарата не превышают 2 нед.

С учетом появления актуальной информации о пациентах, нуждающихся в АФТ, заседания экспертного совета проходят на регулярной основе не реже 1 раза в 3 мес.

На январь 2024 г. в регистр пациентов с ИЗЛ включены 75 человек, 55 из них получают АФТ на регулярной основе. Диагноз ИЛФ установлен у 16 пациентов, гиперчувствительный пневмонит – у 30, системные заболевания соединительной ткани – у 9.

По результатам анализа данных регистра пациентов с 2021 г. зарегистрированы 4 (7 %) летальных исхода (средний возраст умерших – 71,5 года), при этом срок установления диагноза и назначения АФТ во всех 4 случаях составил > 1 года. У 72 % лиц, включенных

Рисунок. Схема маршрутизации пациентов с интерстициальными заболеваниями легких
Примечание: ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение; ГАУЗ ОКБ № 3 – Государственное автономное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница № 3» Министерства здравоохранения Челябинской области; ГБУЗ ЧОКБ – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница» Министерства здравоохранения Челябинской области; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ПФФ – прогрессирующий фиброзный фенотип; АФТ – антифибротическая терапия.

Figure. The routing scheme for patients with interstitial lung diseases

в регистр и получающих препараты, срок установления диагноза не превышал 3 мес.

Заключение

Таким образом, при раннем выявлении и направлении пациента с ПФФ ИЗЛ в специализированный центр, где ему назначается АФТ, отмечено снижение смертности. АФТ должна быть назначена как можно раньше, а при использовании организационного и административных ресурсов эти сроки значительно сокращаются.

Литература / References

1. Wong A.W., Ryerson C.J., Guler S.A. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 32. DOI: 10.1186/s12931-020-1296-3.
2. Kataoka K., Oda K., Takizawa H. et al. Cohort study to evaluate prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis patients introduced to oxygen therapy. *Sci. Rep*. 2023; 13 (1): 13664. DOI: 10.1038/s41598-023-40508-8.
3. Zamora-Legoff J.A., Krause M.L., Crowson C.S. et al. Progressive decline of lung function in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (3): 542–549. DOI: 10.1002/art.39971.
4. Guler S.A., Winstone T.A., Murphy D. et al. Does systemic sclerosis-associated interstitial lung disease burn out? Specific phenotypes of disease progression. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2018; 15 (12): 1427–1433. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201806-362OC.
5. Reiseter S., Gunnarsson R., Mogens Aaløkken T. et al. Progression and mortality of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a long-term observational nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57 (2): 255–262. DOI: 10.1093/rheumatology/kex077.
6. Cottin V., Wollin L., Fischer A. et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur. Respir. Rev*. 2019; 28 (151): 180100. DOI: 10.1183/16000617.0100-2018.
7. Goh N.S., Hoyles R.K., Denton C.P. et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (8): 1670–1678. DOI: 10.1002/art.40130.
8. Solomon J.J., Chung J.H., Cosgrove G.P. et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur. Respir. J*. 2016; 47 (2): 588–596. DOI: 10.1183/13993003.00357-2015.
9. Maher T.M., Corte T.J., Fischer A. et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir. Med*. 2020; 8 (2): 147–157. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30341-8.
10. Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2016; 194 (3): 265–275. DOI: 10.1164/rccm.201604-0801CI.
11. Karayama M., Aoshima Y., Suzuki T. et al. A predictive model for acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias. *Eur. Respir. J*. 2023; 61 (5): 2201634. DOI: 10.1183/13993003.01634-2022.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

12. Khor Y.H., Ng Y., Barnes H. et al. Prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis without anti-fibrotic therapy: a systematic review. *Eur. Respir. Rev*. 2020; 29 (157): 190158. DOI: 10.1183/16000617.0158-2019.
13. Mooney J., Reddy S.R., Chang E. et al. Antifibrotic therapies reduce mortality and hospitalization among medicare beneficiaries with idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Manag. Care Spec. Pharm*. 2021; 27 (12): 1724–1733. DOI: 10.18553/jmcp.2021.27.12.1724.
14. Zinellu A., Fois A.G., Pirina P. et al. A systematic review and meta-analysis of clinical, respiratory, and biochemical risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch. Med. Res*. 2023; 54 (4): 319–331. DOI: 10.1016/j.arcmed.2023.04.002.
15. Macnee W., Walden I.M. Lung research funding in the UK: the British Lung Foundation perspective. *Thorax*. 1998, 53 (4): 239–240. DOI: 10.1136/thx.53.4.239
16. Jeganathan N., Smith R.A., Sathananthan M. Mortality trends of idiopathic pulmonary fibrosis in the United States from 2004 through 2017. *Chest*. 2021; 159 (1): 228–238. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.016.
17. Petnak T., Lertjitbanjong P., Thongprayoon C., Moua T. Impact of antifibrotic therapy on mortality and acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2021; 160 (5): 1751–1763. DOI: 10.1016/j.chest.2021.06.049.
18. de Andrade J.A., Neely M.L., Hellkamp A.S. et al. Effect of antifibrotic therapy on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin. Ther*. 2023; 45 (4): 306–315. DOI: 10.1016/j.clinthera.2023.03.003.
19. Platenburg M.G.J.P., van Moorsel C.H.M., Wiertz I.A. et al. Improved survival of IPF patients treated with antifibrotic drugs compared with untreated patients. *Lung*. 2023; 201 (4): 335–343. DOI: 10.1007/s00408-023-00628-4.
20. Vancheri C. Common pathways in idiopathic pulmonary fibrosis and cancer. *Eur. Respir. Rev*. 2013; 22 (129): 265–272. DOI: 10.1183/09059180.00003613.
21. Torrisi S.E., Pavone M., Vancheri A., Vancheri C. When to start and when to stop antifibrotic therapies. *Eur. Respir. Rev*. 2017; 26 (145): 170053. DOI: 10.1183/16000617.0053-2017.
22. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 473–495. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495. / Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. [Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (3): 473–495. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495 (in Russian).

Поступила: 09.01.24
Принята к печати: 26.01.24
Received: January 09, 2024
Accepted for publication: January 26, 2024

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 (SPIN: 3582-5784; ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-0877-6554*)
Galina L. Ignatova, 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 (SPIN: 3582-5784; ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-0877-6554*)

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 (SPIN: 5660-2160; 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 (SPIN: 5660-2160; 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*)

Бельснер Мария Сергеевна – к. м. н., доцент кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, 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: mariika_04@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-2295-609*)
Mariya S. Belsner, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, 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: mariika_04@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-2295-609*)

Участие авторов

Игнатова Г.Л. – разработка дизайна, подготовка и редактирование статьи
Антонов В.Н. – разработка дизайна, подбор и анализ литературы, написание статьи
Блинова Е.В. – анализ литературы
Бельснер М.С. – анализ литературы
Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов (*The International Committee of Medical Journal Editors*), 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, article preparation
Antonov V.N. – design development, literature analysis, article writing

Blinova E.V. – literature analysis
Belsner M.S. – literature analysis
All authors confirm that their authorship complies with The International Committee of Medical Journal Editors 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).

LANCET

На острие медицинских технологий

- Средства визуализации
- Менеджмент крови
- Пульмонология
- Анестезиология и реаниматология
- Онкология
- Орфанные заболевания

АО «Ланцет» I 109147, г. Москва, ул. Воронцовская, д. 35Б, корп. 3 I т. +7 (495) 646-56-65 I www.lancetpharm.ru

https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-1-122-128

Check for updates

Тяжелая пневмония, осложненная сепсисом, эндокардитом, длительным коматозным состоянием, с эффективной реабилитацией

Н.Н.Прибылова[1], *Е.А.Шабанов*[1, 2], *С.А.Прибылов*[1, 2], *К.О.Леонидова*[1] ✉, *В.С.Прибылов*[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 305041, Россия, Курск, ул. К.Маркса, 3

[2] Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Курская областная многопрофильная клиническая больница» Министерства здравоохранения Курской области: 305007, Россия, Курск, ул. Сумская, 45А

Резюме

Сепсис с острой органной дисфункцией является актуальной проблемой современного здравоохранения. Представлено клиническое наблюдение за молодой женщиной 38 лет с тяжелой внебольничной вирусно-бактериальной пневмонией, осложненной сепсисом, эндокардитом, полиорганной недостаточностью. На 68-й день пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) пациентка выведена из коматозного состояния и переведена в пульмонологическое отделение для реабилитации. **Целью** работы явилась демонстрация значимости этого клинического наблюдения, которая определяется назревшей необходимостью повышения эффективности лечения и длительной реабилитации пациентов с этой тяжелой коморбидной патологией. **Заключение.** Для подбора эффективного лечения крайне важна ранняя диагностика. Для выявления пациентов с подозрением на сепсис вне ОРИТ следует использовать экспресс-шкалу Quick SOFA (*Sepsis-related sequential Organ Failure Assessment*), основу которой составляют простые и доступные клинические характеристики, для определения которых не требуется измерения гомеостатических параметров в условиях лаборатории. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии для продолжения восстановительного амбулаторного лечения.

Ключевые слова: сепсис, внебольничная пневмония, эндокардит, длительное коматозное состояние, реабилитация.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской декларации.

© Прибылова Н.Н. и соавт., 2024

Для цитирования: Прибылова Н.Н., Шабанов Е.А., Прибылов С.А., Леонидова К.О., Прибылов В.С. Тяжелая пневмония, осложненная сепсисом, эндокардитом, длительным коматозным состоянием, с эффективной реабилитацией. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 122–128. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-122-128

A case of severe pneumonia complicated by sepsis, endocarditis, and prolonged comatose state, with successful rehabilitation

Nadezhda N. Pribylova[1], *Evgeny A. Shabanov*[1, 2], *Sergey A. Pribylov*[1, 2], *Kristina O. Leonidova*[1] ✉, *Vladislav S. Pribylov*[1]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kursk State Medical University", Ministry of Health of the Russian Federation: ul. K.Marksa 3, Kursk, 305041, Russia

[2] Regional Public Health Institution "Kursk Regional Multi-Purpose Clinical Hospital", Healthcare Ministry of Kursk Region: ul. Sumskaya 45A, Kursk, 305007, Russia

Abstract

Sepsis with acute organ dysfunction is an urgent problem of modern healthcare. A clinical case of a 38-year-old young woman with community-acquired severe viral-bacterial pneumonia complicated by sepsis, endocarditis, and multiple organ failure is presented. On the 68th day of her stay in the intensive care unit (ICU), the patient was brought out of comatose state and transferred to the pulmonology department for rehabilitation. **The purpose** of the work was to demonstrate the significance of this clinical case because of the urgent need to increase the effectiveness of treatment and long-term rehabilitation of patients with this severe comorbid pathology. **Conclusion.** Early diagnosis is extremely important to select effective treatment. The Quick SOFA (*Sepsis-related sequential Organ Failure Assessment*) score should be used to identify patients with suspected sepsis outside the ICU. This score is based on simple and accessible clinical characteristics that do not require laboratory analysis of homeostatic parameters. The patient was discharged in satisfactory condition to continue rehabilitation in outpatient settings.

Key words: sepsis, community-acquired pneumonia, endocarditis, prolonged coma, rehabilitation

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 according to the Declaration of Helsinki.

© Pribylova N.N. et al., 2024

For citation: Pribylova N.N., Shabanov E.A., Pribylov S.A., Leonidova K.O., Pribylov V.S. A case of severe pneumonia complicated by sepsis, endocarditis, and prolonged comatose state, with successful rehabilitation. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 122–128 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-122-128

В соответствии с новым определением (2016), принятым на международной конференции *Sepsis*-3, сепсис (от древнегреч. *σῆψις* – гниение) – это жизнеугрожающая полиорганная недостаточность, вызванная нарушением ответа организма хозяина на инфекцию [1]. Необходимо отметить, что термин «сепсис» у многих врачей ассоциируется с тяжелой бактериальной инфекцией, сопровождающейся стойкой высокой лихорадкой, увеличением лабораторных маркеров воспаления, бактериемией, плохо поддающейся лечению антибактериальными препаратами [2].

В связи с развитием пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (*CoronaVIrus Disease* 2019) в 2020 г. отмечен значительный рост заболеваемости внебольничной пневмонией (ВП) – в 3,6 раза по сравнению с 2019 г. (1 856,18 на 100 тыс. населения), в т. ч. вирусной – в 109 раз (783,08 на 100 тыс. населения). Динамика заболеваемости ВП бактериальной этиологии в 2020 г. остается неясной, поскольку лишь начиная с 2021 г. вирусная ВП регистрируется отдельно [3].

От 2 до 24 % пациентов, госпитализированных с ВП, нуждаются в интенсивной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) вследствие органной дисфункции и сепсиса [4].

Прогноз ВП с развитием сепсиса довольно неблагоприятный. По данным Федеральной службы государственной статистики, в РФ в 2014 г. среди всех болезней органов дыхания смертность от ВП составила 49,9 % (27,2 на 100 тыс.), в 2015 г. этот показатель снизился на 10,6 % (23,5 на 100 тыс.), в 2016 г. – до 21,3 на 100 тыс. [5].

Для оценки тяжести и прогноза ВП применяется шкала CRB-65. В настоящее время для оценки тяжести и мониторирования течения ВП нередко используются иммунологические биомаркеры, включающие определение сывороточных уровней С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) [6]. Для тяжелой пневмонии диагностически значимы уровни СРБ > 150 мг / л и ПКТ > 1 нг / мл [7].

Для оценки полиорганной недостаточности используется экспресс-шкала SOFA (*Sepsis-related sequential Organ Failure Assessment*), основанная на анализе 6 показателей (индекс оксигенации, количество тромбоцитов, артериальная гипотония и необходимость в инотропной поддержке, шкала комы Глазго, креатинин и билирубин) [8].

Целью работы явился анализ подходов к повышению эффективности лечения и длительной реабилитации больных с тяжелой коморбидной патологией (пневмония, сепсис, эндокардит, коматозное состояние). Представлено клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Больная 38 лет 24.06.22 госпитализирована в пульмонологическое отделение Областного бюджетного учреждения здравоохранения «Курская областная многопрофильная клиническая больница» Министерства здравоохранения Курской области (ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» Минздрава Курской области) с диагнозом тяжелая ВП.

При поступлении в связи с тяжестью состояния активных жалоб не предъявляет. Госпитализирована в ОРИТ отделения пульмонологии. Состояние очень тяжелое. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) через интубационную трубку в режиме SIMV *(Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation*), при котором аппарат выполняет принудительные (*mandatory*) вдохи с предписанной частотой; инспираторная фракция кислорода (FiO_2) – 50 %, положительное конечное экспираторное давление (PEEP – *positive end-expiratory pressure*) – 5. Сатурация кислородом – 95 %. При санации трахеобронхиального дерева выделено большое количество слизисто-гнойной мокроты. Гемодинамика нестабильна, поддержка норадреналином (артериальное давление на этом фоне – 85 / 64 мм рт. ст.).

Анамнез заболевания. Считает себя больной с 10.06.22, когда внезапно стала отмечать появление интенсивных болей в левой половине грудной клетки с иррадиацией в левое плечо, плохо купируемых приемом нестероидных противовоспалительных препаратов; субфебрилитет – до 37,5 °С. В течение 2 последующих дней появилась одышка, снижение аппетита в связи с нарастанием болевого синдрома в левой половине грудной клетки.

С 16.06.22 по 24.06.22 находилась на лечении в Курской городской больнице № 6.

24.06.22 в связи с резким ухудшением состояния пациентка госпитализирована в ОРИТ ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» Минздрава Курской области с диагнозом внебольничная вирусно-бактериальная пневмония, тяжелое течение. Острая дыхательная недостаточность 3-й степени. ИВЛ с 19.06.22. Инфекционно-токсический шок от 19.06.22. Сепсис. Полиорганная недостаточность. Двусторонний «малый» плеврит. Респираторный бронхиолит с локализацией в гравитационно-зависимых S2 и S6 правого легкого. Легочная гипертензия I степени.

27.06.22 – фибрилляция желудочков, проведена сердечно-легочная реанимация. 29.06.22 выполнена плановая трахеостомия. Проведена эффективная электроимпульсная терапия. Дизметаболическая кардиомиопатия. Приобретенный порок сердца – недостаточность аортального клапана с регургитацией 2-й степени после перенесенного острого инфекционного эндокардита. Тромбоз глубоких вен левой голени неустановленного срока давности.

Анамнез жизни. При сборе анамнеза жизни значительных факторов, обладающих потенциальным влиянием на дыхательную систему, не отмечено. Росла и развивалась в соответствии с возрастом. Сахарный диабет, вирусные гепатиты, туберкулез, онкологические, венерические заболевания отрицает. Новой коронавирусной инфекцией не болела. От COVID-19 не привита. В анамнезе – простудные заболевания. Аллергоанамнез не отягощен. Замужем, двое детей (7,5 лет и 5 лет).

Осмотр и физикальное обследование. Кожные покровы бледные. Сыпи нет. Слизистая зева не гиперемирована. Расстройства микроциркуляции не определяются. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Кахексия (масса тела – 37 кг, рост – 168 см, индекс массы тела – 13,1). Дыхание через трахеостомическую трубку самостоятельное, периодически с кислородной поддержкой. В легких дыхание ослаблено в нижних отделах. Сатурация кислородом – 98 %. Шкала комы Глазго – 8 баллов. Тоны сердца приглушены. Ритм аускультативно правильный. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 80 в минуту. Артериальное давление (АД) – 150 / 90 мм рт. ст. Живот при пальпации безболезненный. Физиологические отправления самостоятельные, без особенностей (см. таблицу).

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Таблица
Результаты клинико-лабораторных исследований
Table
Results of clinical and laboratory tests

Показатель	Дата обследования					
	22.06.22	27.06.22	12.07.22	31.07.22	12.09.22	23.11.22
Эритроциты, × 10^{12} / л	3,3	3,15	3,2	3,3	–	4,3
Гемоглобин, г / л	100	98	97	96	–	138
Цветовой показатель	0,9	0,95	0,9	0,9	–	0,96
Скорость оседания эритроцитов, мм / ч	20	24	30	13	19	9
Тромбоциты, × 10^{9} / л	222	483	482	483	–	267
Лейкоциты, × 10^{9} / л	12,1	28,2	33,6	12,6	9,7	8,8
Лимфоциты, %	14	11	7	16	17	51
Моноциты, %	2	4	4	6	4	4
Палочкоядерные, %	16	12	10	7	4	2
Эозинофилы, %	0	0	0	0	–	5
Сегментоядерные, %	68	73	79	71	–	38

Уровень СРБ, мг / л:
- 15.07.22 – 166,7;
- 16.07.22 – 185,5;
- 18.07.22 – 196,9;
- 20.07.22 – 221,7;
- 11.08.22 – 79,2;
- 12.09.22 – 208,3.

Коагулограмма в динамике:
- 22.06.22: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 80,2; международное нормализованное отношение (МНО) – 1,74; протромбиновый индекс (ПТИ) – 50,2 %; фибриноген – 4;
- 27.06.22: АЧТВ – 45,2; МНО – 1,37; ПТИ – 61,0 %;
- 12.07.22: АЧТВ – 41,7; МНО – 1,18; ПТИ – 76,0 %;
- 31.07.22: АЧТВ – 49,5; МНО – 1,39; ПТИ – 60,0 %.

Уровень D-димера:
- 22.06.22 – > 5 000;
- 27.06.22 – 1,41.

Мазок на COVID-19 от 22.06.22 № 15-02-37/28797 и 19.07.22 – отрицательный.

ПКТ – 10 нг / мл (26.06.22), в динамике (14.08.22) – 0,3 нг / мл.

Кислотно-щелочное состояние и газовый состав крови от 22.06.22 и в динамике:
- pH – 7,406 (27.06.22 – 7,553);
- парциальное давление углекислого газа ($PaCO_2$) – 68,4 мм рт. ст. (27.06.22 – 27,8 мм рт. ст.);
- парциальное давление кислорода (PaO_2) – 66 мм рт. ст. (27.06.22 – 88,5 мм рт. ст.);
- избыток оснований во внеклеточной жидкости (BEecf) – 18 (27.06.22 – 1,6);
- ионы бикарбоната (HCO_3^-) – 43,0 (27.06.22 – 28,9);
- общая концентрация углекислого газа (TCO_2) – 45 (27.06.22 – 24,6);
- насыщение крови кислородом (SpO_2) – 92 % (27.06.22 – 97 %);
- Na – 155;
- K – 4,3;
- антитела к островковым клеткам (ICA) – 0,95;
- глюкоза крови – 7,0;
- гематокрит – 26 %;
- гемоглобин – 88 г / л.

Результаты электрокардиографии (ЭКГ) от 22.06.22: синусовая тахикардия; ЧСС – 107 в минуту (24.06.22). Ритм синусовый, правильный. ЧСС – 80 в минуту. Укорочение *PQ*-интервала. Изменение процессов реполяризации в миокарде.

ЭКГ в динамике: синусовая тахикардия (ЧСС – 103 в минуту; укорочение *PQ*-интервала; метаболические и дистрофические нарушения в миокарде).

На серии ЭКГ от 27.06.22 – желудочковая тахикардия с восстановлением синусового ритма, неполной *A–V*-блокадой 2 : 1 с восстановлением проводимости в динамике; от 04.07.22 – ухудшение метаболизма в *V1–3*, появление отрицательного зубца *T*; от 25.07.22, 27.07.22 и 31.07.22 – снижение ЧСС до степени нормосистолии и реинверсии *T V1–V6* – симптомы нестабильности гемодинамики в малом круге кровообращения. В сравнении с ЭКГ от 28.07.22 – без существенной динамики (сохраняются симптомы перегрузки правого желудочка и правого предсердия). С 21.08.22 – появление высокоамплитудных, с заостренной вершиной зубцов *P* (*P-pulmonale*).

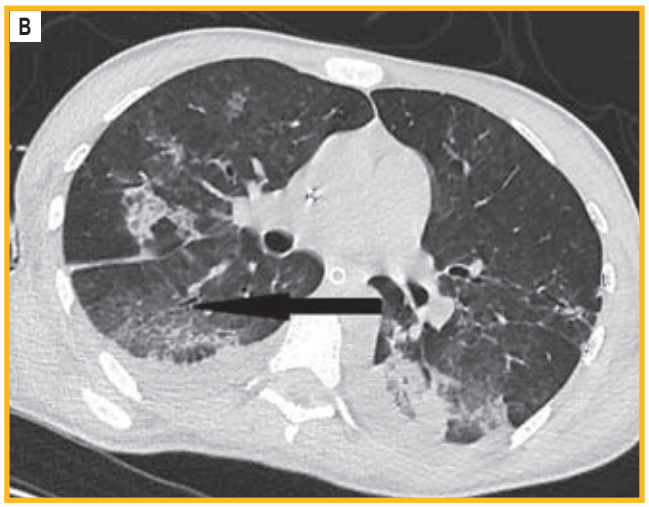
Общий анализ смыва из бронхов от 18.07.22: 20–25 лейкоцитов в поле зрения, до 60 – в скоплении, 1–2 альвеолярных макрофага.

Смыв из бронхов на цитологию от 18.07.22: цитограмма выраженного воспалительного процесса с преобладанием лейкоцитов.

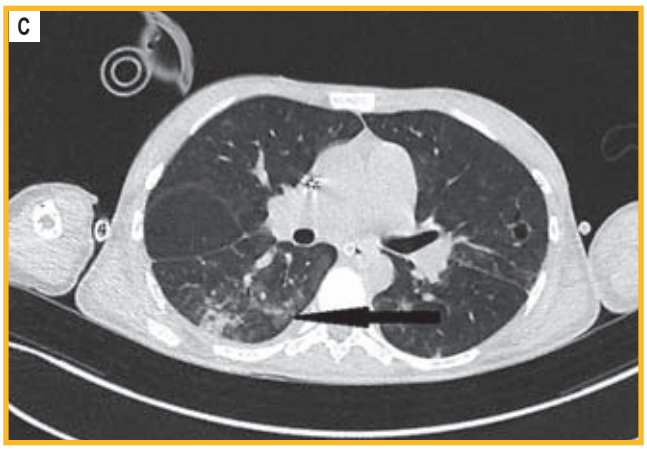
Электроэнцефалография головного мозга от 08.07.22: выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга в виде дезорганизованного низкоамплитудного ритма с преобладанием диффузной медленноволновой тета- и низкочастотной β-активности. Очаговых изменений, эпилептиформной активности не зарегистрировано.

Посев крови на стерильность:
- от 24.06.22 и 26.06.22 – рост *Staphylococcus epidermidis* (чувствителен к ванкомицину, эритромицину, тейкопланину, рифампицину); *Acinetobacter baumanii* (чувствителен к амикацину, тобрамицину, триметоприму-сульфаметоксазолу);
- от 08.07.22 – роста нет;
- от 26.07.22 – рост *Citrobacter koseri* (умеренно устойчив к меронему и цефтазидиму);
- от 05.08.22 – роста нет.

16.06.22

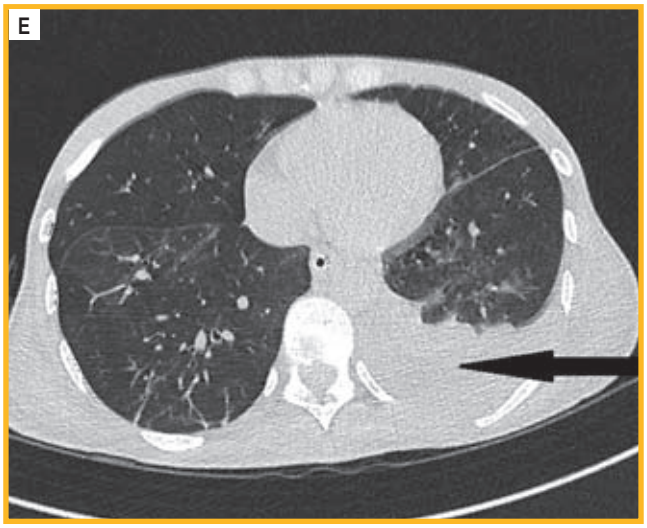


24.06.22



29.06.22

14.07.22



23.08.22

Рисунок. Компьютерная томограмма органов грудной клетки в динамике: A – от 16.06.22; B – от 24.06.22 – сохраняется картина респираторного бронхиолита справа; C – от 29.06.22 – положительная динамика в виде уменьшения размера инфильтрата в нижней доле левого легкого; D – от 14.07.22 – появление тракционных бронхоэктазов на месте разрешающейся инфильтрации; E – от 23.08.22 – в левой плевральной полости визуализируется небольшое количество жидкости

Figure. Computed tomography of the chest organs over time: A – Scan on 06.16.22; B (06.24.22) – The picture of respiratory bronchiolitis on the right remains; C (06.29.22) – Improvement (reduction) of infiltrate in the lower lobe of the left lung; D (07.14.22) – The appearance of traction bronchiectasis at the site of resolving infiltration; E (08.23.22) – A small amount of fluid is visualized in the left pleural cavity

Компьютерная томограмма органов грудной клетки от 16.06.22 (см. рисунок, A): сохраняется картина респираторного бронхиолита справа (см. рисунок, B). Определяется положительная динамика инфильтрата в нижней доле левого легкого в виде уменьшения его в размере (см. рисунок, C), появление тракционных бронхоэктазов на месте разрешающейся инфильтрации (см. рисунок, D). В левой плевральной полости визуализируется небольшое количество жидкости (см. рисунок, E).

Обсуждение

Анализ истории протекающего заболевания, анамнеза жизни пациентки, данные объективного статуса и результаты лабораторных (см. таблицу) и инструментальных методов обследования позволили сформулировать клинический диагноз: двусторонняя полисегментарная ВП смешанного (вирусно-бактериального) генеза, тяжелое течение. Острая дыхательная недостаточность. ИВЛ с 19.06.22. Инфекционно-токсический шок (19.06.22). Двусторонний «малый» гидроторакс. Легочная гипертензия I степени. Окклюзивный тромбоз левой суральной вены. Сепсис. Полиорганная недостаточность. 27.06.22 – фибрилляция желудочков;

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

проведена сердечно-легочная реанимация. Эффективная электроимпульсная терапия. Постреанимационная болезнь.

Энцефалопатия смешанного генеза (интоксикационная, гипоксико-ишемическая, дисметаболическая). Отек головного мозга. Кома I. Гипоксический гаймороэтмосфеноидит справа. Дисметаболическая кардиомиопатия. Артериальная гипертензия II стадии. Хроническая сердечная недостаточность IIA степени.

Неврологическая недостаточность вызвана интоксикационной энцефалопатией в связи с развитием сепсиса на фоне пневмонии, вызванного *Staphylococcus epidermidis, Acinetobacter baumanii, Citrobacter koseri*.

Гипоксико-ишемическая энцефалопатия из-за нарушения кровоснабжения (артериальная гипертония 2-й степени; постреанимационная болезнь после сердечно-легочной реанимации 27.06.22 по поводу фибрилляции желудочков 27.06.22).

Дисметаболическая энцефалопатия развилась после перенесенной клинической смерти (27.06.22) и связана с кислородным и метаболическим голоданием головного мозга с последующим развитием «метаболической бури».

В связи с многочисленными причинами энцефалопатии у больной длительно сохранялась неврологическая симптоматика, несмотря на этиологическую, антибактериальную и нейрометаболическую терапию, назначенную на консилиумах коллегиально с заведующими отделением и кафедрой неврологии.

После того как появились отрицательные результаты посевов крови на стерильность (кровь на стерильность от 05.08.22 – роста нет), начался регресс неврологической симптоматики больной. На 68-й день интенсивного лечения пациентка выведена из коматозного состояния и переведена в пульмонологическое отделение для продолжения лечения основного заболевания.

Проводимое лечение (16.06.22–19.06.22): цефтриаксон 2,0 внутривенно (в/в) капельно + 200,0 физиологического раствора, эноксапарин 0,4 мг подкожно (п/к), амброксол 30 мг 3 раза в сутки, омепразол 20 мг 2 раза в сутки, O_2-терапия через концентратор 5 л / мин, O_2-терапия через лицевую маску 7–10 л / мин, полиоксидоний 6 мг в/в капельно.

19.06.22: ИВЛ, меропенем 1,0 г 4 раза в сутки в/в капельно, линезолид 600 мг 2 раза в сутки в/в капельно, левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки в/в капельно.

20.06.22–24.06.22: тигециклин 50 мг 2 раза в сутки в/в капельно + зинфоро 600 мг в/в капельно, иммуноглобулин человеческий 25,0 мл в/в капельно, энтеральное питание «Нутридринк-компакт протеин» 250,0 мг + зондовое питание, реамберин в/в капельно, пентоксифиллин в/в капельно, гепарин в/в капельно 0,3–1,0 тыс. ед. / ч, под контролем АЧТВ (24.06.22 – 0,5 тыс. ед. / ч), круарон, витамины, санационная фибробронхоскопия, эналаприл 5 мг 2 раза в сутки, верошпирон 25 мг 2 раза в сутки.

25.06.22–01.07.22: сульперацеф 2,0 г 2 раза в сутки в/в; тигециклин 50 мг 2 раза в сутки в/в; линезолид 600 мг 2 раза в сутки в/в; вориконазол 200 мг 2 раза в сутки в/в; адеметионин 400,0 мг 2 раза в сутки в/в; эссенциальные фосфолипиды 5,0 мл 2 раза в сутки в/в; фраксипарин 0,3 мг 2 раза в сутки п/к. Иммуноглобулин человеческий 50 мл 2 раза в сутки в/в; альбумин 20 % – 100,0 мл 2 раза в сутки в/в.

Проводились сеансы непрерывной вено-венозной гемодиафильтрации с ультрагемодиафильтрацией.

Обсуждены результаты обследования и приняты клинические решения – по данным коагулограммы у пациентки выявлена гипокоагуляция (антитромбин-III – 42 %; АЧТВ – 68,3 с; МНО – 1,99; время свертывания по Ли–Уайт – 15 мин). Принято решение о плазмотрансфузии свежезамороженной плазмы (2 пакета) (28.06.22).

В связи со стабилизацией состояния 05.09.22 (см. таблицу) после 68-дневного коматозного состояния пациентка переведена из ОРИТ в профильное отделение пульмонологии.

08.09.22 проведен консилиум, принято решение о продолжении лечения в условиях отделения медицинской реабилитации.

13.09.22 пациентка госпитализирована в отделение медицинской реабилитации для курса восстановительного лечения, где получала лечение по 14.10.22.

Нейрометаболическая терапия: 5%-ный этилметилгидроксипиридина сукцинат – 10,0 + 200 мл физраствора 1 раз в/в капельно, холина альфосцерат 4,0 + 200 мл физраствора 1 раз в/в капельно, фраксипарин 0,3 мл подкожно 1 раз в день, норфлоксацин 400 мг 2 раза в сутки в/в капельно.

Лечебная физкультура: активно-пассивные упражнения для верхних конечностей, пассивные – для нижних конечностей с целью увеличения мышечной силы и подвижности, лечения и профилактики контрактур. Лечебное позиционирование с помощью соответствующих укладок. Обучение способности сохранять устойчивость в положении сидя в кровати.

Физиолечение: лазерная терапия, магнитотерапия на нижние конечности, ингаляции с пульмикортом. Занятия с логопедом.

Терапия сопутствующих заболеваний: эналаприл 5 мг (2 раза в день), амлодипин 2,5 мг (днем), спиронолактон 25 мг (утром), бисопролол 2,5 мг (утром).

За время лечения (31 день) в реабилитационном отделении состояние пациентки улучшилось, выполнена деканюляция трахеостомической трубки. Пациентка помогает при перемещении в постели, сидит в кровати с опорой и спущенными ногами с помощью соответствующих укладок, сохраняются контрактуры. Отмечается понимание обращенной речи, улучшение манипуляторной функции и увеличение мышечной силы верхних конечностей. Больная помогает при поворотах и перемещении в постели, присаживается на функциональной кровати, позиционирована с помощью соответствующих укладок.

Заключение: по данным объективного обследования от 22.11.22 – общее состояние ближе к средней степени тяжести. Тяжесть состояния обусловлена неврологическим дефицитом. В сознании. Выполняет инструкции. На вопросы отвечает шепотом, произносит короткие фразы. Кожные покровы бледно-розовые. Расстройства микроциркуляции не определяются. Отеков нет.

Кахексия (масса тела – 40 кг, рост – 168 см, ИМТ – 14,2 кг / м^2). Дыхание самостоятельное. В легких дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах. Сатурация кислородом – 99 %. Тоны сердца приглушены. Ритм аускультативно правильный. ЧСС – 90 в минуту. АД – 130 / 80 мм рт. ст. Живот при пальпации безболезненный. Физиологические отправления самостоятельные, безболезненные, в памперс.

Неврологический статус: менингеальных знаков нет. Зрачки одинакового размера. Фотореакции живые. Подвижность глазных яблок не ограничена. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук – торпидные, с ног – отсутствуют. Мышечная сила снижена в руках до 3,5 балла проксимально, до 3 баллов – в кистях; оценить мышечную силу в ногах не представляется возможным. Ноги согнуты в коленных суставах, приведены друг к другу, с тенденцией к формированию контрактур. Мышечный тонус нижних конечностей повышен до 4 баллов по шкале Ашворт.

Шкала комы Глазго – 14 баллов. Оценка по шкале реабилитационной маршрутизации при поступлении – 5 баллов. Индекс мобильности Ривермид – 1 балл. Индекс Рэнкин – 4 балла.

Повторное лечение в отделении медицинской реабилитации с 22.11.22 по 02.12.22. Выписана в удовлетворительном состоянии для продолжения восстановительного амбулаторного лечения.

Заключение

Таким образом, для подбора эффективного лечения тяжелой вирусно-бактериальной ВП, осложненной сепсисом, эндокардитом и полиорганной недостаточностью, крайне важна ранняя диагностика. Для выявления пациентов с подозрением на сепсис вне ОРИТ следует использовать экспресс-шкалу Quick SOFA, основу которой составляют простые и доступные клинические характеристики, для определения которых не требуется измерения гомеостатических параметров в условиях лаборатории.

Литература

1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
2. Гельфанд Б.Р., ред. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. 4-е изд. М.: Медицинское информационное агентство; 2017. Доступно на: *https://antimicrob.net/wp-content/uploads/2017-Sepsis.pdf?ysclid=lq6my0t56b714246612*
3. Носкова О.А., Анганова Е.В., Гвак Г.В., Савилов Е.Д. Эпидемиологические аспекты сепсиса. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2018; 95 (5): 121–126. DOI: 10.36233/0372-9311-2018-5-121-126.
4. Uchimido R., Schmidt E.P., Shapiro N.I. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit. Care*. 2019; 23 (1): 16. DOI: 10.1186/s13054-018-2292-6
5. Роспотребнадзор. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.; 2021. Доступно на: *https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266&ysclid=lq6nlfx5da133714892*
6. Hernández G., Kattan E., Ospina-Tascón G. et al. Capillary refill time status could identify different clinical phenotypes among septic shock patients fulfilling Sepsis-3 criteria: a post hoc analysis of ANDROMEDA-SHOCK trial. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (4): 816–818. DOI: 10.1007/s00134-020-05960-4.
7. Алиев С.А., Алиев Э.С., Гумматов А.Ф. Сепсис: старые догмы и эволюция представлений. *Вестник НМХЦ им. Н.И.Пирогова*. 2020; (1): 132–136. DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.32.34.023.
8. Рыбакова М.Г. Сепсис: от синдрома системной воспалительной реакции до органной дисфункции. *Архив патологии*. 2021; 83 (1): 67–72. DOI: 10.17116/patol20218301167.

Поступила: 26.03.23
Принята к печати: 24.04.23

Refrences

1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
2. Gel'fand B.R., ed. [Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment]. 4rd Edn. Moscow: Meditsinskoe informacionnoe agentstvo; 2017. Available at: *https://antimicrob.net/wp-content/uploads/2017-Sepsis.pdf?ysclid=lq6my0t56b714246612* (in Russian).
3. Noskova O.A., Anganova E.V., Gvak G.V., Savilov E.D. [Epidemiological aspects of sepsis]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2018; 95 (5): 121–126. DOI: 10.36233/0372-9311-2018-5-121-126 (in Russian).
4. Uchimido R., Schmidt E.P., Shapiro N.I. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit. Care*. 2019; 23 (1): 16. DOI: 10.1186/s13054-018-2292-6
5. Rospotrebnadzor. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report]. Moscow; 2021. Available at: *https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266&ysclid=lq6nlfx5da133714892* (in Russian).
6. Hernández G., Kattan E., Ospina-Tascón G. et al. Capillary refill time status could identify different clinical phenotypes among septic shock patients fulfilling Sepsis-3 criteria: a post hoc analysis of ANDROMEDA-SHOCK trial. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (4): 816–818. DOI: 10.1007/s00134-020-05960-4.
7. Aliev S.A., Aliev E.S., Gummatov A.F. [Sepsis: old dogmas and evolution of ideas]. *Vestnik NMHC im. N.I.Pirogova*. 2020; (1): 132–136. DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.32.34.023 (in Russian).
8. Rybakova M.G. [Sepsis: from systemic inflammatory reaction syndrome to organ dysfunction]. *Arkhiv patologii*. 2021; 83 (1): 67–72. DOI: 10.17116/patol20218301167 (in Russian).

Received: March 26, 2023
Accepted for publication: April 24, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Прибылова Надежда Николаевна – д. м. н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней института непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4712) 58-81-37; e-mail: pribylova_nadezda@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/ 0000-0001-6788-518X*)

Nadezhda N. Pribylova, Doctor of Medicine, Professor, Professor of Internal Diseases Department, Institute of Continuing Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kursk State Medical University", Ministry of Health of the Russian Federation; tel. (4712) 58-81-37; e-mail: pribylova_nadezda@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/ 0000-0001-6788-518X*)

Шабанов Евгений Александрович – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней института непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог,

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

заведующий пульмонологическим отделением Областного бюджетного учреждения здравоохранения «Курская областная многопрофильная клиническая больница» Министерства здравоохранения Курской области; тел.: (4712) 58-81-37; e-mail: dr.ev-geniy85@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-5500-993X*)
Evgeny A. Shabanov, Candidate of Medicine, Associate Professor of Internal Diseases Department, Institute of Continuing Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kursk State Medical University", Ministry of Health of the Russian Federation; Pulmonologist, Head of Pulmonology Department, Regional Public Health Institution "Kursk Regional Multi-Purpose Clinical Hospital", Healthcare Ministry of Kursk Region; tel.: (4712) 58-81-37; e-mail: dr.ev-geniy85@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-5500-993X*)

Прибылов Сергей Александрович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Института непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача по медицинской части Областного бюджетного учреждения здравоохранения «Курская областная многопрофильная клиническая больница» Министерства здравоохранения Курской области; тел.: (4712) 58-81-37; e-mail: pribylov_serg@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-2913-493X*)
Sergey A. Pribylov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Internal Diseases Department, Institute of Continuing Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kursk State Medical University", Ministry of Health of the Russian Federation; Deputy Chief Medical Officer, Regional Public Health Institution "Kursk Regional Multi-Purpose Clinical Hospital", Healthcare Ministry of Kursk Region; tel.: (4712) 58-81-37; e-mail: pribylov_serg@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-2913-493X*)

Леонидова Кристина Олеговна – клинический ординатор кафедры внутренних болезней Института непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4712) 58-81-37; e-mail: k_leonidova@list.ru (ORCID: *https://orcid.org/ 0000-0001-6120-6748*)
Kristina O. Leonidova, Clinical Resident, Internal Diseases Department, Institute of Continuing Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kursk State Medical University", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (4712) 58-81-37; e-mail: k_leonidova@list.ru (ORCID: *https://orcid.org/ 0000-0001-6120-6748*)

Прибылов Владислав Сергеевич – клинический ординатор кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Института непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4712) 58-81-37; e-mail: pribylov.vlad@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-4545-9339*)
Vladislav S. Pribylov, Clinical Resident, Department of Anesthesiology, Reanimatology and Intensive Care, Institute of Continuing Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kursk State Medical University", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (4712) 58-81-37; e-mail: pribylov.vlad@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-4545-9339*)

Участие авторов

Прибылова Н.Н. – подбор клинического случая, написание статьи
Шабанов Е.А. – анализ клинического случая
Прибылов С.А. – идея и концепция работы, редактирование текста
Леонидова К.О. – сбор и обработка материалов, написание текста
Прибылов В.С. – подбор и обработка визуального материала, перевод на английский язык
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Pribylova N.N. – case study selection, article writing
Shabanov E.A. – case study analysis
Pribylov S.A. – idea and layout of the article, text editing
Leonidova K.O. – data collection and processing, text writing
Pribylov V.S. – selection and processing of the visual materials, translation into English
All authors contributed significantly to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-1-129-133

Check for updates

Пластический бронхит с развитием ателектаза и бронхоэктазов при длительном течении бронхиальной астмы

В.П.Молодцова, И.В.Двораковская, М.А.Дворецкая, С.А.Собченко, А.Л.Акопов ✉

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

Пластический бронхит (ПБ) – рецидивирующее воспаление бронхов, характеризуемое образованием насыщенных фибрином каучукоподобных выделений, приводящих к обструкции дыхательных путей. **Целью** работы явилась демонстрация редкого клинического наблюдения ПБ у женщины 67 лет, получающей лечение в связи с бронхиальной астмой в течение 20 лет, осложненного развитием стойкого ателектаза и мешотчатых бронхоэктазов нижней доли левого легкого, при которых потребовалось хирургическое лечение. **Заключение.** Удаление каучукоподобного содержимого бронхов путем бронхоскопии обеспечивает лишь временный эффект. При прогрессирующем течении заболевания целесообразно хирургическое лечение.

Ключевые слова: пластический бронхит, каучукоподобный бронхиальный секрет, бронхоскопия, ателектаз, бронхоэктазы, хирургическое лечение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа не имела непосредственной финансовой помощи, обследование и лечение больной осуществлялось в рамках обязательного медицинского страхования.

© Молодцова В.П. и соавт., 2024

Для цитирования: Молодцова В.П., Двораковская И.В., Дворецкая М.А., Собченко С.А., Акопов А.Л. Пластический бронхит с развитием ателектаза и бронхоэктазов при длительном течении бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 129–133. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-129-133

Plastic bronchitis with the development of atelectasis and bronchiectasis during a long course of bronchial asthma

Valentina P. Molodtsova, Ivetta V. Dvorakovskaya, Maria A. Dvoretskaya, Svetlana A. Sobchenko, Andrey L. Akopov ✉

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

Plastic bronchitis (PB) is a recurrent inflammation of the bronchi, characterized by the formation of fibrin-rich rubber-like secretions that obstruct the airways. **Aim.** The authors present a rare case of PB in a 67-year-old woman who had been receiving treatment for bronchial asthma for 20 years. This case was complicated by the development of persistent atelectasis and saccular bronchiectasis of the left lower lobe requiring surgical treatment. **Conclusion.** Removal of the rubbery contents of the bronchi by bronchoscopy provides a temporary effect only. Surgical treatment is advisable with a progressive course of the disease.

Key words: plastic bronchitis, rubbery bronchial secretion, bronchoscopy, atelectasis, bronchiectasis, surgical treatment

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

Funding. The work was not sponsored; the examination and treatment of the patient was carried out within the compulsory health insurance.

© Molodtsova V.P. et al., 2024

For citation: Molodtsova V.P., Dvorakovskaya I.V., Dvoretskaya M.A., Sobchenko S.A., Akopov A.L. Plastic bronchitis with the development of atelectasis and bronchiectasis during a long course of bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 129–133 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-129-133

Пластический бронхит (ПБ), или фибринозный бронхит, проявляется закупоркой бронхов в виде «пробок» каучукоподобными массами, более плотными, чем обычные слизистые выделения (в англоязычной литературе – *mucoid impaction*) [1]. При удалении такие массы выглядят как слепки бронхов [2]. Заболевание исключительно редкое, не вполне ясной этиологии, чаще встречается у детей, летальность составляет около 50 % [3, 4]. В мировой литературе опубликованы лишь единичные работы, посвященные ПБ у взрослых [5, 6].

Целью работы явилась демонстрация редкого клинического наблюдения ПБ у женщины 67 лет с про-

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

грессирующим течением и развитием осложнений, при которых потребовалось хирургическое лечение – резекция легкого.

Клиническое наблюдение

Пациентка 67 лет (1956 года рождения) с 40-летнего возраста отмечает грубый мучительный приступообразный кашель с отхождением бело-желтых плотных ветвистых бронхиальных слепков. Диагностирована бронхиальная астма (БА), назначена соответствующая терапия, без убедительного эффекта.

При бронхоскопии (БС) определяется гиперемия и отек слизистой бронхиального дерева, устья В8–10 левого легкого обтурированы плотным каучукоподобным желтовато-белым содержимым, не поддающимся аспирации; извлечено с техническими трудностями с помощью биопсийных щипцов (рис. 1).

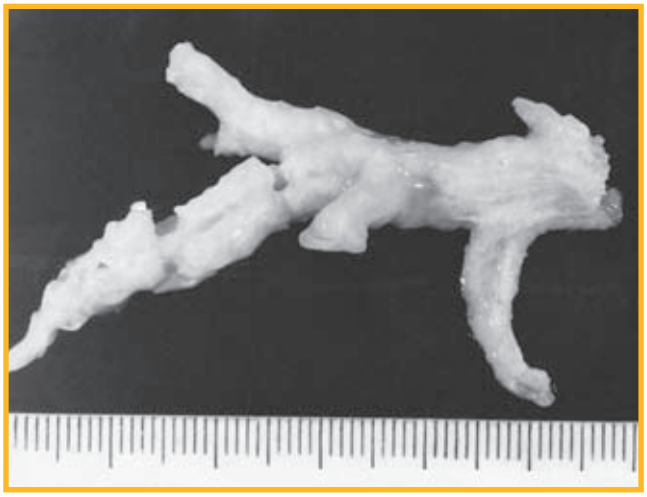


Рис. 1. Слепок бронха, извлеченный при бронхоскопии
Figure 1. Bronchial content that was removed during bronchoscopy

Гистологическое исследование: слепок представлен фибрином, сегментоядерными лейкоцитами, плазматическими клетками, единичными эозинофилами, лимфоцитами. В дальнейшем регулярно выполнялись лечебные БС с целью восстановления проходимости бронхов нижней доли левого легкого.

С 2012 г. сформировались ателектаз S8 левого легкого (цилиндрический), а с 2018 г. – мешотчатые бронхоэктазы в зоне ателектаза. Несмотря на консервативное лечение, нарастала одышка, усилился кашель, боли в грудной клетке. От предложенного хирургического лечения пациентка отказалась.

С конца 2022 г. выявлены ателектаз и бронхоэктазы всей нижней доли левого легкого (рис. 2).

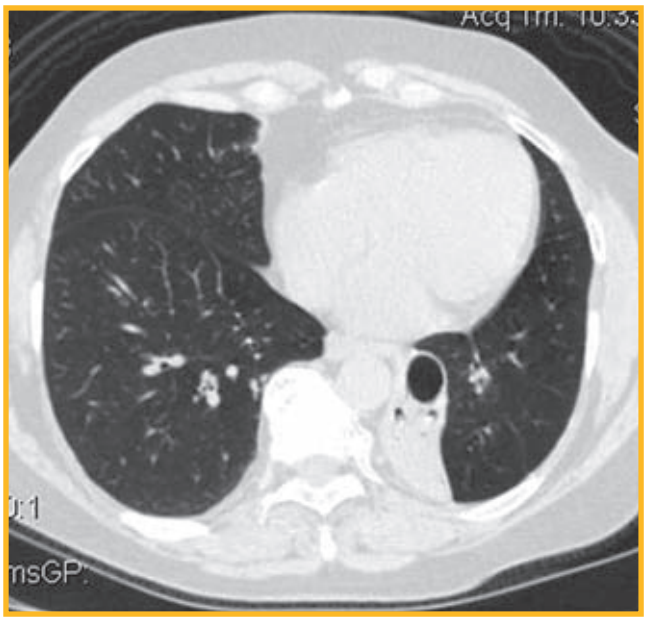
При БС установлено, что устье нижнедолевого бронха слева вновь обтурировано плотной каучукоподобной массой, заполняющей все сегментарные и более мелкие бронхи нижней доли. Удалено при БС (рис. 3).

Уровень жизненной емкости легких составлял нижнюю границу нормы, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – 58,0 $\%_{\text{долж.}}$, проба с бронхолитическим препаратом – отрицательная. По результатам бактериологического исследования содержимого бронхов выявлен *Streptococcus spp*.

В связи с прогрессированием заболевания и неэффективностью консервативного лечения в феврале 2023 г. выполнена операция – удаление нижней доли левого легкого. Операция прошла без особенностей, анатомических аномалий не выявлено. Послеоперационный период протекал гладко.

При патоморфологическом исследовании удаленной нижней доли отмечено выраженное расширение сегментарных бронхов (до 4 см в диаметре) с утолщением их стенок (рис. 4). Мелкие бронхи перерастянуты; во всех бронхах выявлено каучукоподобное содержимое (рис. 5).

После операции состояние больной существенно улучшилось, достигнут полный контроль над течением БА. При обследовании через 6 мес. воспалительных изменений и содержимого в бронхиальном дереве не выявлено, компьютерно-томографическая картина соответствует перенесенной операции (рис. 6).



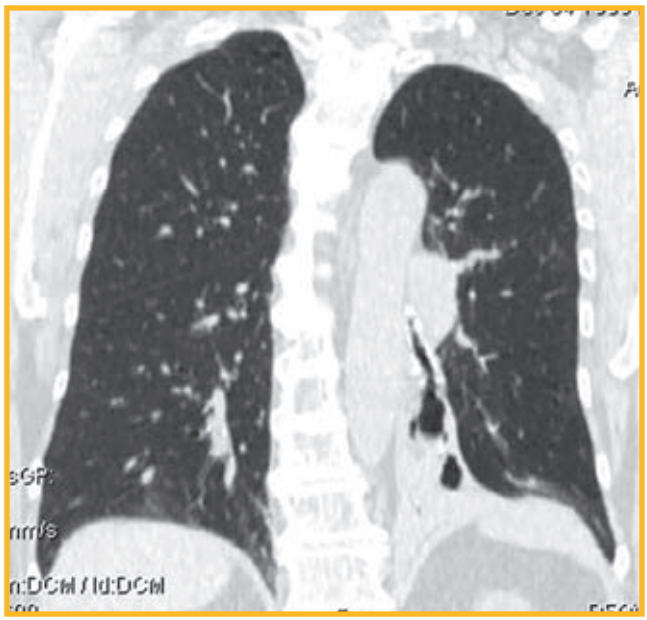


Рис. 2. Тотальный ателектаз, мешотчатые бронхоэктазы нижней доли левого легкого
Figure 2. Total atelectasis, saccular bronchiectasis of the left lower lobe

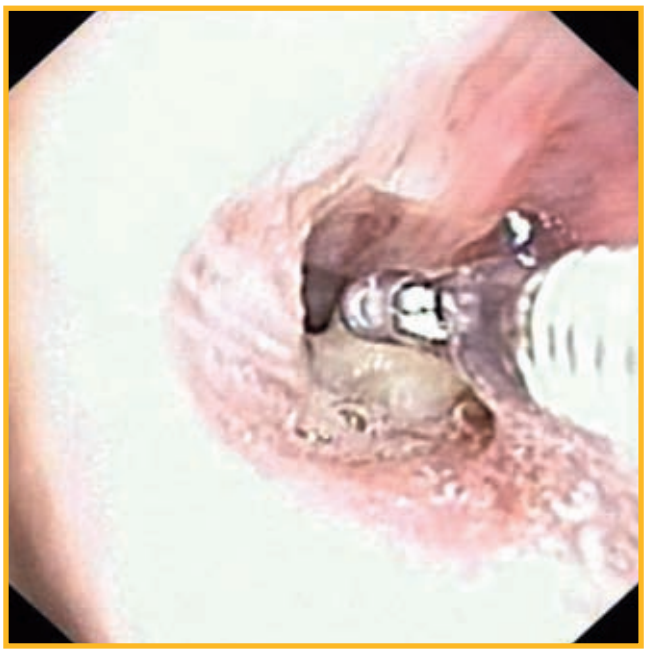


Рис. 3. Извлечение содержимого бронхов с помощью биопсийных щипцов

Figure 3. Removal of the bronchial content using biopsy forceps

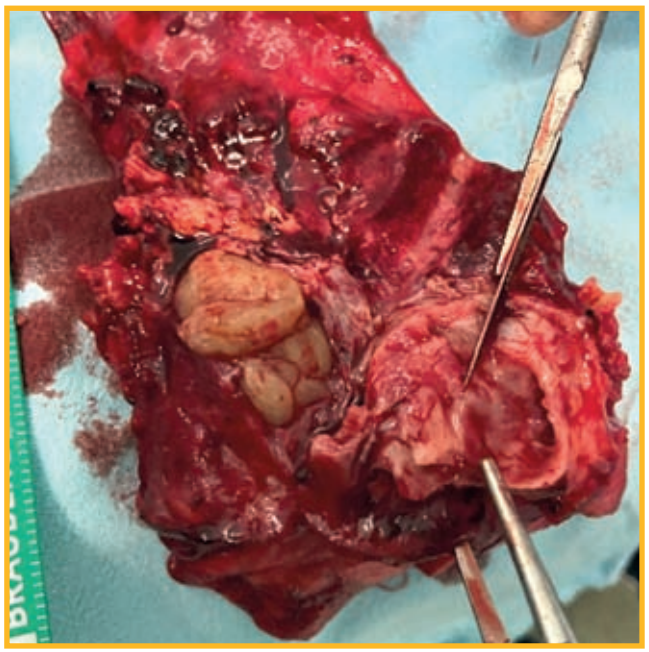


Рис. 4. Нижняя доля левого легкого. Расширение бронхов с мукоидным содержимым

Figure 4. Left lower lobe. Dilation of the bronchi with mucoid contents

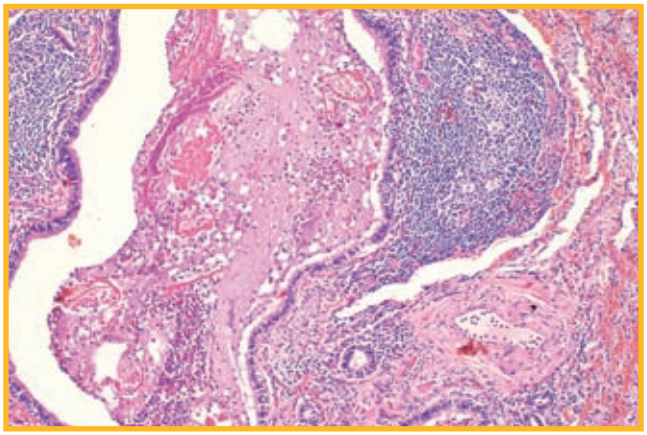


Рис. 5. Бесхрящевой бронх; в просвете – мукоидное содержимое с примесью макрофагов. Гиперплазия бокаловидных клеток покровного эпителия. Стенка бронха инфильтрирована лимфоцитами, единичными плазматическими клетками и эозинофилами. Гиперплазия лимфоидной ткани с формированием фолликулов. Окраска гематоксилином и эозином; × 200

Figure 5. A noncartilaginous bronchus with mucoid content in the lumen and some macrophages. Surface epithelium with goblet cell hyperplasia. The bronchial wall is infiltrated with lymphocytes, single plasma cells, and eosinophils. Hyperplasia of lymphoid tissue with formation of follicles. Hematoxylin and eosin staining; × 200

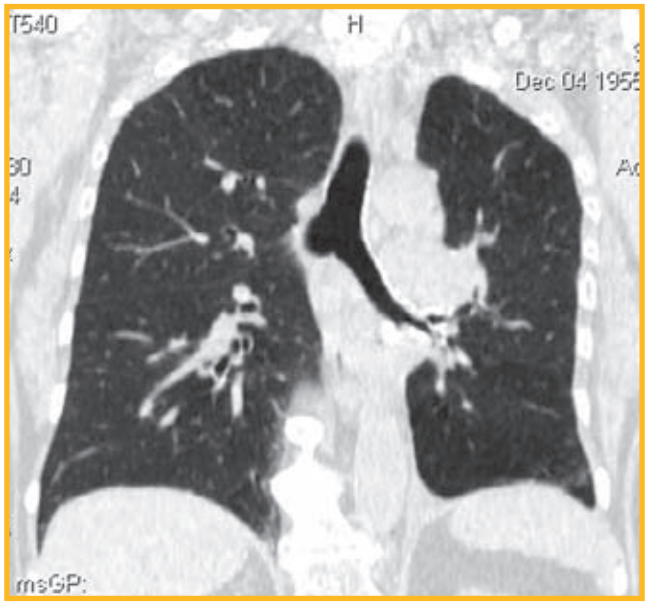


Рис. 6. Компьютерная томограмма органов грудной клетки через 6 мес. после операции

Figure 6. Computed tomography of the chest 6 months after the surgery

Обсуждение

Причины формирования плотных фибринозных масс в просвете бронхов окончательно неясны. Высказаны предположения об аутоиммунном механизме ПБ у пациентов с хроническим заболеванием, например, БА, аспергиллезом или муковисцидозом, пороком сердца (у детей), при застывании лимфы в дыхательных путях при патологических путях ее оттока [2–8]. Ни одна из этих теорий не может быть признана универсальной, т. к. не объясняет локальность патологии, отсутствие специфических находок при патоморфологическом исследовании. Вероятнее всего, ПБ у пациентки связан с длительным течением БА (гиперчувствительность или аутоиммунитет), хотя это предположение не вполне доказано.

Безуспешное откашливание содержимого бронхов способствует образованию «пробок» большего размера с последующим развитием стойкого ателектаза и бронхоэктазов, причем процесс этот развивается в течение нескольких лет. «Золотым стандартом» диагностики и лечения ПБ является БС, направленная,

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

в первую очередь, на восстановление проходимости бронхов [9, 10]. Удалить каучукоподобное содержимое бронхиального дерева непросто, при этом требуются специальные манипуляции и техническое обеспечение. Полностью восстановить вентиляцию зависимых отделов легкого при обтурации мелких бесхрящевых бронхов вряд ли возможно, что и отмечено в представленном клиническом наблюдении [11]. Консервативное лечение ПБ не разработано; вероятно, хирургическое удаление должно выполняться до развития тяжелых воспалительных изменений.

Заключение

ПБ у взрослых является прогрессирующим заболеванием, не поддающимся консервативному лечению, этиология которого в ряде наблюдений неясна. При удалении каучукоподобного содержимого бронхов путем бронхоскопии обеспечивается лишь временный эффект, а при прогрессирующем течении заболевания целесообразно хирургическое лечение.

Литература

1. Mintzer R., Neiman H., Reeder M. Mucoid impaction of a bronchus. *JAMA*. 1978; 240 (13): 1397–1398. DOI: 10.1001/JAMA.1978.03290130091035.
2. Ntiamoah P., Mukhopadhyay S., Ghosh S., Mehta A.C. Recycling plastic: diagnosis and management of plastic bronchitis among adults. *Eur. Respir. Rev*. 2021; 30 (161): 210096. DOI: 10.1183/16000617.0096-2021.
3. Камалтынова Е.М., Кривощеков Е.В., Янулевич О.С., Кавардакова Е.С. Пластический бронхит, ассоциированный с корригированным пороком сердца у ребенка. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 180–186. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-2-180-186.
4. Askari E., Soltani K., Haseli S., Yaghatl S. Mucoid impaction of the bronchi (MIB) in a young man with no previous history of hypersensitivity. *Radiol. Case Rep*. 2022; 18 (1): 416–420. DOI: 10.1016./j.radcr.2022.10.089.
5. Itkin M.G., McCormack F.X., Dori Y. Diagnosis and treatment of lymphatic plastic Bbronchitis in adults using advanced lymphatic imaging and percutaneous embolization. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2016; 13 (10): 1689–1696. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201604-292OC.
6. Паршин В.Д., Салиба М.Б., Анохина В.М. и др. Хирургия хилобронхореи. *Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова* 2022; (5): 120–125. DOI: 10.17116/hirurgia2022051120.
7. Braman S.S., Whitcomb M.E. Mucoid impaction of the bronchus. *JAMA*. 1973; 223 (6): 641–644. DOI: 10.1001/jama.1973.03220060021006.
8. Moser C., Nussbaum E., Cooper D.M. Plastic bronchitis and the role of bronchoscopy in the acute chest syndrome of sickle cell disease. *Chest*. 2001; 120 (2): 608–613. DOI: 10.1378/chest.120.2.608.
9. Whitaker P., Brownlee K., Lee T. et al. Sequential bronchoscopy in the management of lobar atelectasis secondary to allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J. Bronchology Interv. Pulmonol*. 2011; 18 (1): 57–60. DOI: 10.1097/LBR.0b013e318206ea63.
10. Choi E.K., Lee S., Lee D., Park S.J. Successful removal of an intractable mucoid impaction in the bronchus using a Fogarty catheter with flexible bronchoscopy. *Saudi J. Anaesth*. 2018; 12 (1): 121–124. DOI: 10.4103/sja.SJA_399_17.
11. Takimoto T., Kagawa T., Tachibana K. et al. Massive atelectasis by mucoid impaction in an asthma patient during treatment with anti-interleukin-5 receptor antibody. *Respirol. Case Rep*. 2020; 18; 8 (6): e00599. DOI: 10.1002/rcr2.599.

Поступила: 04.10.23
Принята к печати: 15.12.23

References

1. Mintzer R., Neiman H., Reeder M. Mucoid impaction of a bronchus. *JAMA*. 1978; 240 (13): 1397–1398. DOI: 10.1001/JAMA.1978.03290130091035.
2. Ntiamoah P., Mukhopadhyay S., Ghosh S., Mehta A.C. Recycling plastic: diagnosis and management of plastic bronchitis among adults. *Eur. Respir. Rev*. 2021; 30 (161): 210096. DOI: 10.1183/16000617.0096-2021.
3. Kamaltynova E.M., Krivoshchekov E.V., Yanulevich O.S., Kavardakova E.S. [Plastic bronchitis associated with corrected heart disease in a child]. *Byulleten' sibirskoy mediciny*. 2017; 16 (2): 180–186. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-2-180-186 (in Russian).
4. Askari E., Soltani K., Haseli S., Yaghatl S. Mucoid impaction of the bronchi (MIB) in a young man with no previous history of hypersensitivity. *Radiol. Case Rep*. 2022; 18 (1): 416–420. DOI: 10.1016./j.radcr.2022.10.089.
5. Itkin M.G., McCormack F.X., Dori Y. Diagnosis and treatment of lymphatic plastic Bbronchitis in adults using advanced lymphatic imaging and percutaneous embolization. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2016; 13 (10): 1689–1696. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201604-292OC.
6. Parshin V.D., Saliba M.B., Anokhina V.M. et al. [Surgery for chylobronchorea]. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I.Pirogova*. 2022; (5): 120–125. DOI: 10.17116/hirurgia2022051120 (in Russian).
7. Braman S.S., Whitcomb M.E. Mucoid impaction of the bronchus. *JAMA*. 1973; 223 (6): 641–644. DOI: 10.1001/jama.1973.03220060021006.
8. Moser C., Nussbaum E., Cooper D.M. Plastic bronchitis and the role of bronchoscopy in the acute chest syndrome of sickle cell disease. *Chest*. 2001; 120 (2): 608–613. DOI: 10.1378/chest.120.2.608.
9. Whitaker P., Brownlee K., Lee T. et al. Sequential bronchoscopy in the management of lobar atelectasis secondary to allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J. Bronchology Interv. Pulmonol*. 2011; 18 (1): 57–60. DOI: 10.1097/LBR.0b013e318206ea63.
10. Choi E.K., Lee S., Lee D., Park S.J. Successful removal of an intractable mucoid impaction in the bronchus using a Fogarty catheter with flexible bronchoscopy. *Saudi J. Anaesth*. 2018; 12 (1): 121–124. DOI: 10.4103/sja.SJA_399_17.
11. Takimoto T., Kagawa T., Tachibana K. et al. Massive atelectasis by mucoid impaction in an asthma patient during treatment with anti-interleukin-5 receptor antibody. *Respirol. Case Rep*. 2020; 18; 8 (6): e00599. DOI: 10.1002/rcr2.599.

Received: October 04, 2023
Accepted for publication: December 17, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Молодцова Валентина Павловна – д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела торакальной хирургии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 939-11-18; e-mail: dr-molodtsova@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-5374-2337*)

Valentina P. Molodtsova, Doctor of Medicine, Senior Researcher, Department of Thoracic Surgery, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, 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.: (921) 939-11-18; e-mail: dr-molodtsova@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-5374-2337*)

Двораковская Иветта Владиславовна – д. м. н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 791-99-78; e-mail: i.dvorakovskaya@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-0333-751X*)
Ivetta V. Dvorakovskaya, Doctor of Medicine, Senior Researcher, 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.: (921) 791-99-78; e-mail: i.dvorakovskaya@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-0333-751X*)

Дворецкая Мария Алексеевна – к. м. н., врач-рентгенолог отделения компьютерной томографии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 577-31-40; e-mail: mariavasilek.87@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-3136-5825*)
Maria A. Dvoretskaya, Candidate of Medicine, Radiologist, Department of Computed Tomography, 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.: (921) 577-31-40; e-mail: mariavasilek.87@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-3136-5825*)

Собченко Светлана Александровна – д. м. н., профессор, старший научный сотрудник отдела торакальной хирургии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 916-98-07; e-mail: ssobchenko@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-5582-9735*)
Svetlana A. Sobchenko, Doctor of Medicine, Professor, Senior Researcher, Department of Thoracic Surgery, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, 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.: (921) 916-98-07; e-mail: ssobchenko@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-5582-9735*)

Акопов Андрей Леонидович – д. м. н., профессор, руководитель отдела торакальной хирургии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 939-37-23; e-mail: akopovand@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-8698-7018*)
Andrey L. Akopov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Thoracic Surgery, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, 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.: (921) 939-37-23; e-mail: akopovand@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-8698-7018*)

Участие авторов

Молодцова В.П. – сбор материала, написание текста, редактирование текста
Двораковская И.В. – сбор и обработка материала
Дворецкая М.А. – сбор и обработка материала
Собченко С.А. – сбор и обработка материала
Акопов А.Л. – сбор материала, написание текста, редактирование текста
Все авторы внесли существенный вклад в проведение аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Molodtsova V.P. – data collection, text writing and editing

Dvorakovskaya I.V. – data collection and processing
Dvoretskaya M.A. – data collection and processing
Sobchenko S.A. – data collection and processing
Akopov A.L. – data collection, text writing and editing
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.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Памяти Леонида Ивановича Дворецкого
Memories of Leonid I. Dvoretskiy

7 февраля 2024 г. не стало Леонида Ивановича Дворецкого. Летом этого года ему бы исполнилось 84 года.

Леонид Иванович родился 19 июня 1940 г. в Москве. По окончании школы решил посвятить свою жизнь медицине, он всегда хотел помогать людям. В 1964 г. окончил Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, затем аспирантуру. С этого времени жизнь Леонида Ивановича была неразрывно связана с Первым МГМУ им. И.М.Сеченова. Он прошел путь от ассистента до заведующего кафедрой госпитальной терапии № 2.

Темой кандидатской диссертации Л.И.Дворецкого стала разработка метода биологической дозиметрии с помощью цитогенетического анализа клеток костного мозга. В 1989 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Нарушения местной защиты при хронических неспецифических заболеваниях легких».

Л.И.Дворецкий является автором многочисленных научных работ – монографий, клинических рекомендаций и руководств, более 200 статей. Под его руководством защищены несколько докторских и около 20 кандидатских диссертаций. Его монографии «Лихорадка неясного генеза. Вечная клиническая интрига», «Ятрогения в практике врача», цикл исследований «Недуги великих» не оставили равнодушным ни одного читателя. Даже тяжело болея, он дописал книгу, посвященную С.П.Боткину.

За большой вклад в развитие медицинского образования в 2008 г. Леониду Ивановичу присвоено звание «Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации». Эта последняя награда для него была очень важна, ведь он помог найти свой путь в жизни очень большому числу студентов, врачей, просто друзей и знакомых, а для врачей и коллег было необыкновенным удовольствием обсуждать с Леонидом Ивановичем аспекты дифференциальной диагностики и тактики ведения пациентов.

В течение долгих лет Леонид Иванович являлся членом редколлегии журнала «*Пульмонология*», внес большой вклад в его разитие, курировал статьи, публикуемые в рубриках «Заметки из практики» и «Клинические задачи».

Леонид Иванович был и прекрасным интернистом. Складывалось впечатление, что нет области медицины, которая бы его не интересовала. Это гематология, кардиология, пульмонология, фтизиатрия клиническая фармакология, нефрология, гериатрия, проблемы орфанных заболеваний. Однако смыслообразующим делом его профессиональной карьеры стало обучение молодых специалистов искусству врачевания. Именно искусству, потому что никто никогда не видел, чтобы Леонид Иванович в сложных клинических случаях прибегал к шаблонному решению медицинской задачи, он всегда действовал в рамках уникальной ситуации, творчески сплетая нити симптомов, анамнеза, данных обследования и терапии. Ему удавалось объединить в поле научной медицины как свою личность, так и личность пациента. А как он читал лекции, проводил семинары и виртуальные консилиумы, выступал на конференциях! Он вкладывал в это свою душу, хотел передать ученикам весь свой опыт и знания. Он был Учителем с большой буквы!

Источником саморазвития в профессии для него была человечность. Леонид Иванович обладал редким качеством любить людей, помогать им, отдавая все свои знания и умения, вкладывая душу. Это был человек упрямого духа. Неутомимый рассказчик и внимательный слушатель, истинный любитель музыки, ценитель друзей. В его служебный кабинет или домой можно было прийти в любое время и получить добрый совет и искреннее участие. В каждом из нас трепещет искорка его знаний, умений и человечности.

Лучшей памятью о нем будет не просто навсегда сохранить его в своем сердце, а явиться продолжением его врачебной и педагогической деятельности, основанной на желании увидеть за болезнью человека, видеть и слышать больше, чем говорят инструментальные исследования и передать это умение другим.

Памяти Георгия Викторовича Трубникова
Memories of Georgy V. Trubnikov

5 сентября 2023 г. ушел из жизни Георгий Викторович Трубников (1931–2023) – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации.

Г.В.Трубников родился в 1931 г. в деревне Сиделевка Советского района Курской области. По окончании с отличием в 1954 г. Курского медицинского института был направлен фтизиатром на север Казахстана, с 1958 г. работал терапевтом в Орловской областной больнице. В 1961 г. защитил кандидатскую диссертацию.

С 1961 г. судьба и профессиональная деятельность Г.В.Трубникова была тесно связана с Алтайским государственным медицинским институтом (с 1994 г. – университетом (АГМУ)). В 1970–1980 гг. руководил научно-практическими объединениями АГМУ. На основе опыта этих объединений разработана система реабилитации больных хроническими неспецифическими бронхолегочными заболеваниями. Результатом разработки проблем в области физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы явились публикация и внедрение в практическую деятельность учреждений здравоохранения методических рекомендаций «Физическая реабилитация больных острым инфарктом миокарда» (1972). В 1972 г. Г.В.Трубников защитил докторскую диссертацию по проблемам метаболизма микроэлементов при заболеваниях легких. В 1972 г. Г.В.Трубников стал первым проректором по лечебной части АГМУ.

Георгий Викторович внес существенный вклад в совершенствование учебного процесса АГМУ. Подготовленные им учебные пособия для преподавателей и студентов «Методология и методические основы познания терапии», «Редкие синдромы и случаи атипизма терапевтических заболеваний по материалам клиники за 50 лет» были отмечены как лучшие и наиболее востребованные.

Г.В.Трубников является одним из создателей научной школы алтайских врачей-специалистов в области респираторной медицины. Под его руководством защищены 7 докторских и 22 кандидатские диссертации. Георгий Викторович являлся автором более 540 научных работ, в т. ч. 14 монографий и 2 изобретений, в течение долгих лет был членом редакционных советов журналов «*Пульмонология*» (Москва), «*Бюллетень физиологии и патологии дыхания*» (Благовещенск), «*Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*» (Санкт-Петербург).

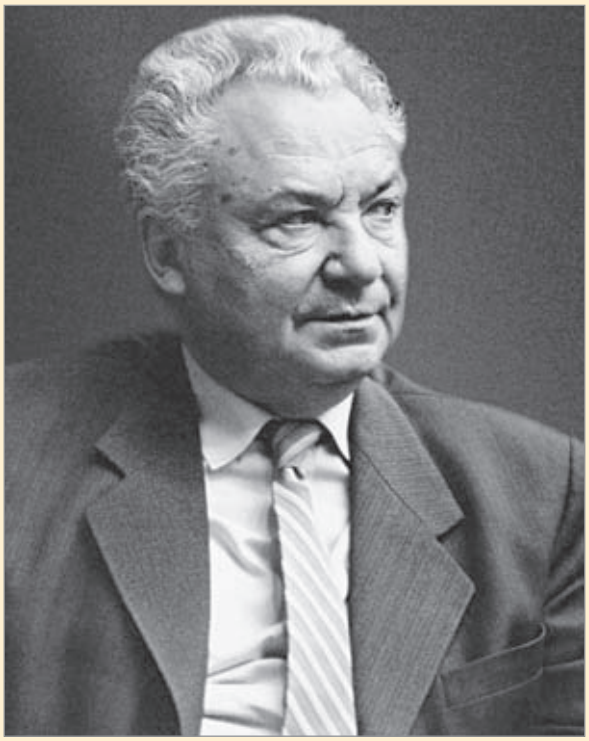
Георгий Викторович награжден государственными наградами – медалями «За доблестный и самоотверженный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «За доблестный труд», рядом юбилейных медалей в ознаменование Дня Победы в Великой Отечественной войне, «В ознаменование 100-летия со дня рождения В.И.Ленина», знаками «Отличник здравоохранения», «Отличник просвещения». Награжден почетными грамотами Министерства здравоохранения РСФСР, Министерства высшего и среднего образования СССР. В 2005 г. на XV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания награжден почетным дипломом Российского респираторного общества «За большой научный вклад в развитие пульмонологии в России и формирование пульмонологической службы».

Г.В.Трубников запомнился своим ученикам и коллегам яркими личностными качествами – целеустремленностью, трудолюбием, оригинальностью мышления ученого, внимательным отношением к больному. Он увлеченно занимался с молодыми учеными, аспирантами и клиническими ординаторами, являя для них пример наставника, учителя, клинициста.

Светлую память о Георгии Викторовиче Трубникове, большом ученом и человеке, который прошел непростой путь становления личности и много сделал для развития отечественной медицинской науки и здравоохранения Алтайского края, навсегда сохранят его коллеги и ученики, врачи и пациенты.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Памяти Самуила Юрьевича Каганова
In memory of Samuil Yu. Kaganov



11 сентября 2023 г. исполнилось бы 100 лет со дня рождения выдающегося ученого, одного из основоположников отечественной педиатрической пульмонологии, профессора Самуила Юрьевича Каганова.

С.Ю.Каганов родился 11.09.1923 в г. Золотоноша Полтавской области Украины. По окончании московской средней школы работал на военном заводе, затем ушел добровольцем в армию.

После краткосрочной учебы в Ленинградском военно-морском инженерном училище направлен на фронт в район Северного Кавказа. В декабре 1942 г. получил тяжелое ранение. После продолжительной госпитализации и тяжелейшей операции 19-летний инвалид войны и кавалер Ордена Славы III степени С.Ю.Каганов вернулся в Москву и поступил в I Московский медицинский институт им. И.М.Сеченова, который закончил в 1948 г. с отличием.

Вся дальнейшая трудовая биография была связана с Московским НИИ педиатрии и детской хирургии. С.Ю.Каганов прошел путь от ординатора до руководителя отделения пульмонологии, защитил кандидатскую (1952) и докторскую (1965) диссертации, получил ученое звание профессора (1966), в течение нескольких лет (1966–1969) был заместителем директора по науке.

Во многом благодаря С.Ю.Каганову детская пульмонология получила самостоятельное научное развитие. Научные труды С.Ю.Каганова посвящены вопросам патогенеза, диагностики и лечения бронхиальной астмы (БА), пневмонии, острых и хронических инфекционно-воспалительных, аллергических заболеваний легких у детей, врожденным и наследственным поражениям бронхолегочной системы, организации пульмонологической помощи детям, проблемам клинической фармакологии, функциональной диагностики и экопатологии легких.

При активном участии С.Ю.Каганова зарождался метод бронхофонографии, разработана и успешно реализована целевая научно-практическая программа «Снижение смертности детей от пневмонии», результатом внедрения которой в клиническую практику явилось 2,5-кратное снижение смертности от пневмонии детей первого года жизни. Разработанной С.Ю.Кагановым классификацией БА у детей долгие годы пользовались отечественные педиатры. В 1997 г. при поддержке академика А.Г.Чучалина разработана Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». С.Ю.Кагановым создана крупная школа педиатров-пульмонологов. Под его научным руководством были защищены 63 (в т. ч. 13 докторских) диссертации.

По инициативе С.Ю.Каганова организован Детский научно-практический пульмонологический центр, стали проводиться ежегодные выездные межрегиональные научно-практические конференции по актуальным проблемам заболеваний органов дыхания у детей и подростков.

С.Ю.Каганов – автор более 250 публикаций, в т. ч. 7 монографий и 4 изобретений. В течение многих лет являлся ответственным секретарем редколлегии журнала «*Вопросы охраны материнства и детства*», впоследствии заместителем главного редактора журнала «*Российский вестник перинатологии и педиатрии*», членом редколлегии журнала «*Пульмонология*».

С.Ю.Каганов награжден боевыми и трудовыми государственными наградами, удостоен звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». Самуил Юрьевич был прекрасным врачом. Ученики всегда отмечали его благородство, тонкое чувство юмора, коммуникабельность, открытость новым идеям.

Самуил Юрьевич ушел из жизни почти 25 лет назад (27.06.05), однако его имя до сих пор звучит в нашей стране и за рубежом, а высказанные им в свое время суждения о направлениях и перспективах развития детской пульмонологии нашли свое подтверждение.

Добрая память о Самуиле Юрьевиче Каганове бережно сохраняется в сердцах всех знавших его.

Авторский указатель статей, опубликованных в журнале «Пульмонология» в 2023 году

Author index of articles published in the «Pulmonology» journal in 2023

Передовая статья

Авдеев С.Н. см. Кондратьева Е.И.

Авдеев С.Н., Кондратьева Е.И., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И.
Наследственные заболевания легких и современные возможности генетической диагностики 2, 151

Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р.
от имени рабочей группы по разработке и пересмотру Федеральных клинических рекомендаций по хронической обструктивной болезни легких
Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких 5, 587

Айсанов З.Р. см. Авдеев С.Н.

Бердина О.Н. см. Мадаева И.М.

Вейко Н.Н. см. Кондратьева Е.И.

Воронкова А.Ю. см. Лошкова Е.В.

Ершова Е.С. см. Кондратьева Е.И.

Жекайте Е.К. см. Лошкова Е.В.

Ильенкова Н.А. см. Лошкова Е.В.

Киян Т.А. см. Кондратьева Е.И.

Климов Л.Я. см. Лошкова Е.В.

Колесников С.И. см. Мадаева И.М.

Колесникова Л.И. см. Мадаева И.М.

Кондратьева Е.И. см. Авдеев С.Н.

Кондратьева Е.И. см. Лошкова Е.В.

Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А., Мизерницкий Ю.Л.
Классификация первичной цилиарной дискинезии 6, 731

Кондратьева Е.И., Ершова Е.С., Николаева Е.Д., Вейко Н.Н., Шерман В.Д., Мельяновская Ю.Л., Красовский С.А., Костюк С.В.
Результаты изучения комплекса рибосомных генов человека при муковисцидозе 1, 7

Костюк С.В. см. Кондратьева Е.И.

Красовский С.А. см. Кондратьева Е.И.

Курашова Н.В. см. Мадаева И.М.

Куцев С.И. см. Авдеев С.Н.

Лещенко И.В. см. Авдеев С.Н.

Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Климов Л.Я., Ильенкова Н.А., Мельяновская Ю.Л., Воронкова А.Ю.
Ассоциации гена VDR с клиническими проявлениями и осложнениями муковисцидоза 4, 443

Мадаева И.М., Курашова Н.В., Бердина О.Н., Титова Е.С., Семенова Н.В., Колесников С.И., Колесникова Л.И.
Синдром обструктивного апноэ сна: ночная интермиттирующая гипоксия и активность теломеразного комплекса 3, 299

Мельяновская Ю.Л. см. Кондратьева Е.И.

Мельяновская Ю.Л. см. Лошкова Е.В.

Мизерницкий Ю.Л. см. Кондратьева Е.И.

Намазова-Баранова Л.С. см. Авдеев С.Н.

Николаева Е.Д. см. Кондратьева Е.И.

Семенова Н.В. см. Мадаева И.М.

Титова Е.С. см. Мадаева И.М.

Шерман В.Д. см. Кондратьева Е.И.

Клинические рекомендации

Авдеев С.Н. см. Каменева М.Ю.

Айсанов З.Р. см. Каменева М.Ю.

Бабак С.Л. см. Каменева М.Ю.

Белевский А.С. см. Каменева М.Ю.

Берестень Н.Ф. см. Каменева М.Ю.

Калманова Е.Н. см. Каменева М.Ю.

Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Бабак С.Л., Белевский А.С., Берестень Н.Ф., Калманова Е.Н., Малявин А.Г., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Стручков П.В., Чикина С.Ю., Чушкин М.И.
Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов 3, 307

Малявин А.Г. см. Каменева М.Ю.

Перельман Ю.М. см. Каменева М.Ю.

Приходько А.Г. см. Каменева М.Ю.

Стручков П.В. см. Каменева М.Ю.

Черняк А.В. см. Каменева М.Ю.

Чикина С.Ю. см. Каменева М.Ю.

Чушкин М.И. см. Каменева М.Ю.

Оригинальные исследования

Абдельвахаб Х.В., Шата Х.М., Абдельгани Д.А., Эльмария М.О.
Фенотип старческой астении у больных хронической обструктивной болезнью легких: распространенность и связь с тяжестью заболевания 5, 595

Абдельгани Д.А. см. Абдельвахаб Х.В.

Абдуллаева Г.Б., Авдеев С.Н., Фоминых Е.В., Гордина Г.С., Мустафина М.Х.
Оценка отдаленных клинико-функциональных изменений у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких 4, 461

Авдеев С.Н. см. Абдуллаева Г.Б.

Авдеев С.Н. см. Будневский А.В.

Авдеев С.Н. см. Визель А.А.

Авдеев С.Н. см. Игнатова Г.Л.

Авдеев С.Н. см. Кондратьева Е.И.

Авдеев С.Н. см. Мержоева З.М.

Аветисян Л.Р. см. Бурмистров Е.М.

Алексеева Н.Г. см. Будневский А.В.

Алиев Л.Л., Алиев М.А., Максимова П.Е., Макалиш Т.П., Кубышкин А.В., Зяблицкая Е.Ю., Григорьянц А.В., Кариофиллидис Я., Митрушкин Д.И.
Роль неспецифического протеолиза в развитии альтеративных изменений легочной ткани при использовании электронных сигарет 3, 342

Алиев М.А. см. Алиев Л.Л.

Амелина Е.Л. см. Воронкова А.Ю.

Амелина Е.Л. см. Кондратьева Е.И.

Анай-оол Ч.Г. см. Петрова Н.В.

Андреев С.С. см. Фомина Д.С.

Андренова Г.В. см. Фомина Д.С.

Аникина Е.В. см. Шпагина Л.А.

Антонов В.Н. см. Игнатова Г.Л.

Аргамакова Ю.В. см. Чучалин А.Г.

Асеева Н.А. см. Савушкина О.И.

Астанин П.А. см. Савушкина О.И.

Баранова Е.Д. см. Дружинин В.Г.

Биличенко Т.Н. см. Быстрицкая Е.В.

The article is licensed by CC BY-NC-ND 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

Блинова Е.В. см. Игнатова Г.Л.

Борисов А.Г. см. Чучалин А.Г.

Брагина Е.Е. см. Николаева Е.Д.

Будаева А.М. см. Мельяновская Ю.Л.

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

Роль тучных клеток и их протеаз в поражении легких у пациентов с COVID-19 ..... 1, 17

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

Смешанные бактериально-вирусные инфекции легких у пациентов с муковисцидозом 4, 488

Бурцева Е.И. см. Бурмистров Е.М.

Буянова О.Е. см. Цветкова О.А.

Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н.

Изменение показателей смертности и госпитальной летальности населения Российской Федерации от бронхиальной астмы (2014–2018) 4, 454

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

Течение саркоидоза у пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды 5, 634

Визель И.Ю. см. Визель А.А.

Власенко А.Е. см. Визель А.А.

Воронкова А.Ю. см. Бурмистров Е.М.

Воронкова А.Ю. см. Кондратьева Е.И.

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

Терапия грамотрицательной инфекции в комплексном лечении муковисцидоза 4, 498

Воронкова О.О. см. Цветкова О.А.

Гембицкая Т.Е. см. Титова О.Н.

Гордеев Л.С. см. Петрова Н.В.

Гордина Г.С. см. Абдуллаева Г.Б.

Григорьянц А.В. см. Алиев Л.Л.

Дворников А.С. см. Тимошенко Д.О.

Деменков П.С. см. Дружинин В.Г.

Демидчик Д.М. см. Фомина Д.С.

Денисенко А.Н. см. Круглова И.А.

Докукина Е.А. см. Фомина Д.С.

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

Состав бактериального микробиома мокроты у пациентов с ограниченными формами туберкулеза легких 5, 645

Дубинин А.О. см. Цветкова О.А.

Дынева М.Е. см. Тимошенко Д.О.

Есауленко Д.И. см. Будневский А.В.

Жекайте Е.К. см. Воронкова А.Ю.

Жекайте Е.К. см. Кондратьева Е.И.

Жекайте Е.К. см. Николаева Е.Д.

Жуховицкий В.Г. см. Бурмистров Е.М.

Зайцев А.А. см. Савушкина О.И.

Захарова Ю.В. см. Дружинин В.Г.

Зиновьев С.В. см. Круглова И.А.

Зыков К.А. см. Черняк А.В.

Зяблицкая Е.Ю. см. Алиев Л.Л.

Игнатова Г.Л. см. Фомина Д.С.

Игнатова Г.Л. см. Чучалин А.Г.

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 6, 750

Ильина Н.И. см. Тимошенко Д.О.

Кабанова Т.Г. см. Фомина Д.С.

Кагазежев Р.У. см. Красовский С.А.

Калманова Е.Н. см. Черняк А.В.

Камелева А.А. см. Фомина Д.С.

Кариофиллидис Я. см. Алиев Л.Л.

Кармановская С.А. см. Шпагина Л.А.

Карпова О.А. см. Николаева Е.Д.

Касьянова Т.Р. см. Чучалин А.Г.

Каширская Н.Ю. см. Кондратьева Е.И.

Киян Т.А. см. Николаева Е.Д.

Ковалевская О.С. см. Фомина Д.С.

Козырев А.Г. см. Титова О.Н.

Козырева Л.С. см. Фомина Д.С.

Кондратьева Е.И. см. Бурмистров Е.М.

Кондратьева Е.И. см. Воронкова А.Ю.

Кондратьева Е.И. см. Мельяновская Ю.Л.

Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Старинова М.А., Амелина Е.Л., Авдеев С.Н., Куцев С.И.

Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы 2, 171

Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Жекайте Е.К., Паснова Е.В., Фатхуллина И.Р., Максимычева Т.Ю., Шерман В.Д., Куцев С.И.

Эффективность CFTR-модуляторов в клинической практике (6-месячное наблюдение) 2, 189

Корнева Л.И. см. Чучалин А.Г.

Косякова Н.И. см. Фомина Д.С.

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 6, 772

Котова О.С. см. Шпагина Л.А.

Краснослободцев К.Г. см. Бурмистров Е.М.

Краснощекова А.П. см. Мержоева З.М.

Красовский С.А. см. Бурмистров Е.М.

Красовский С.А. см. Кондратьева Е.И.

Красовский С.А. см. Николаева Е.Д.

Красовский С.А., Кагазежев Р.У.

Опыт применения генерического препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у пациентов с муковисцидозом в условиях рутинной клинической практики 6, 781

Круглова И.А., Паранина Т.В., Зиновьев С.В., Уткин О.В., Денисенко А.Н.

Срочная интраоперационная цитологическая диагностика объемных (шаровидных) образований легкого 3, 357

Круглова Т.С. см. Фомина Д.С.

Крюков Е.В. см. Савушкина О.И.

Кубышкин А.В. см. Алиев Л.Л.

Куделя Л.М. см. Фомина Д.С.

Куделя Л.М. см. Чучалин А.Г.

Кузнецова Г.В. см. Шпагина Л.А.

Кузубова Н.А. см. Титова О.Н.

Кузубова Н.А. см. Фомина Д.С.

Курбачева О.М. см. Тимошенко Д.О.

Куцев С.И. см. Кондратьева Е.И.

Куцев С.И. см. Кондратьева Е.И.

Лавряшина М.Б. см. Дружинин В.Г.

Лагкуева И.Д. см. Котляров П.М.

Ларионов А.В. см. Дружинин В.Г.

Лещенко И.В. см. Фомина Д.С.

Макалиш Т.П. см. Алиев Л.Л.

Максимова П.Е. см. Алиев Л.Л.

Максимычева Т.Ю. см. Кондратьева Е.И.

Малашенко М.М. см. Савушкина О.И.

Мандель И.А. см. Мержоева З.М.

Масалкина О.В. см. Чучалин А.Г.

Махмутова В.Р. см. Титова О.Н.

Мацкова Л.В. см. Дружинин В.Г.

Медведева О.С. см. Бурмистров Е.М.

Мельяновская Ю.Л., Кондратьева Е.И., Будаева А.М.

Функция ионных каналов эпителиальных клеток при муковисцидозе 2, 182

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

Влияние раннего назначения тоцилизумаба на прогрессирование дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 ..... 4, 472

Митрушкин Д.И. см. Алиев Л.Л.

Мустафина М.Х. см. Абдуллаева Г.Б.

Мустафина М.Х. см. Черняк А.В.

Мутовина З.Ю. см. Фомина Д.С.

Мухина О.А. см. Фомина Д.С.

Науменко Ж.К. см. Черняк А.В.

Наумов В.В. см. Чучалин А.Г.

Нгуен Х.К., Чучалин А.Г.

Постковидный синдром и патология капиллярного ложа по данным видеокапилляроскопии 6, 760

Никитенко Н.А. см. Бурмистров Е.М.

Николаева Е.Д., Овсянников Д.Ю., Стрельникова В.А., Поляков Д.П., Тронза Т.В., Карпова О.А., Фатхуллина И.Р., Брагина Е.Е., Щагина О.А., Старинова М.А., Красовский С.А., Киян Т.А., Жекайте Е.К.

Характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией 2, 198

Нуралиева Г.С. см. Мержоева З.М.

Овсянников Д.Ю. см. Николаева Е.Д.

Овсянников Е.С. см. Будневский А.В.

Одинаева Н.Д. см. Воронкова А.Ю.

Одинаева Н.Д. см. Кондратьева Е.И.

Орлов А.В. см. Воронкова А.Ю.

Павлова К.С. см. Тимошенко Д.О.

Паначева Л.А. см. Шпагина Л.А.

Паранина Т.В. см. Круглова И.А.

Паснова Е.В. см. Воронкова А.Ю.

Паснова Е.В. см. Кондратьева Е.И.

Первеева И.М. см. Будневский А.В.

Петкова А.В. см. Фомина Д.С.

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

Использование колистиметата натрия в комплексной терапии муковисцидоза у пациентов моложе 6 лет 4, 510

Петухова А.Ю. см. Чучалин А.Г.

Поляков Д.П. см. Николаева Е.Д.

Поляков Н.Б. см. Бурмистров Е.М.

Пьянзова Т.В. см. Дружинин В.Г.

Рубаник Т.В. см. Чучалин А.Г.

Савко С.А. см. Мержоева З.М.

Савушкина И.А. см. Будневский А.В.

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

Центральная инспираторная активность и сила дыхательных мышц после перенесенного COVID-19 ..... 1, 27

Самойлова Е.А. см. Петрова Н.В.

Самсонов М.Ю. см. Фомина Д.С.

Симонова О.И. см. Петрова Н.В.

Сиянова Е.А. см. Бурмистров Е.М.

Смирнова Л.В. см. Воронкова А.Ю.

Солдатов Д.Г. см. Котляров П.М.

Соловьев А.И. см. Бурмистров Е.М.

Солодкий В.А. см. Котляров П.М.

Старинова М.А. см. Кондратьева Е.И.

Старинова М.А. см. Николаева Е.Д.

Степаненко Т.А. см. Титова О.Н.

Стогова Н.А.

Особенности клинико-морфологических проявлений пневмонии, осложненной экссудативным плевритом, у лиц старческого возраста 3, 350

Стрельникова В.А. см. Николаева Е.Д.

Сулейманова А.К. см. Чучалин А.Г.

Тараканова В.П. см. Воронкова А.Ю.

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

Влияние иммунобиологической терапии на течение полипозного риносинусита в сочетании с тяжелой бронхиальной астмой 5, 600

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? 1, 44

Титова О.Н., Махмутова В.Р., Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г., Степаненко Т.А., Шкляревич Н.А.

Влияние генотипа и микрофлоры дыхательных путей на функцию легких и нутритивный статус взрослых больных муковисцидозом при длительном наблюдении 3, 366

Тронза Т.В. см. Николаева Е.Д.

Трушенко Н.В. см. Мержоева З.М.

Усачева О.В. см. Воронкова А.Ю.

Уткин О.В. см. Круглова И.А.

Фатхуллина И.Р. см. Кондратьева Е.И.

Фатхуллина И.Р. см. Николаева Е.Д.

Фесенко О.В. см. Савушкина О.И.

Филин А.А. см. Будневский А.В.

Филон О.В. см. Фомина Д.С.

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

Эффективность терапии олокизумабом у пациентов с COVID-19 легкого или среднетяжелого течения с факторами риска прогрессии 5, 623

Фомина Д.С., Игнатова Г.Л., Кабанова Т.Г., Камелева А.А., Козырева Л.С., Косякова Н.И., Куделя Л.М., Кузубова Н.А., Лещенко И.В., Мухина О.А., Шульженко Л.В.

Эффективность бенрализумаба при тяжелой эозинофильной бронхиальной астме: промежуточный анализ результатов проспективного исследования BEST в условиях реальной клинической практики в России 3, 374

Фоминых Е.В. см. Абдуллаева Г.Б.

Хаитов М.Р. см. Тимошенко Д.О.

Ханонина Е.К. см. Фомина Д.С.

Цаллагова З.С. см. Котляров П.М.

Царева Н.А. см. Мержоева З.М.

The article is licensed by CC BY-NC-ND 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

Цветкова О.А., Воронкова О.О., Буянова О.Е., Дубинин А.О.
Металлопротеиназы как биомаркеры прогрессирования хронической обструктивной болезни легких 1, 36
Целикина Е.Г. см. Бурмистров Е.М.
Черменский А.Г. см. Титова О.Н.
Чернуха М.Ю. см. Бурмистров Е.М.
Чернявская О.А. см. Чучалин А.Г.
Черняк А.В., Мустафина М.Х., Науменко Ж.К., Калманова Е.Н., Зыков К.А.
Динамика функциональных изменений системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких, через 1 год после выписки из стационара 5, 611
Чучалин А.Г. см. Нгуен Х.К.
Чучалин А.Г., Яблонский П.К., Рубаник Т.В., Чернявская О.А., Наумов В.В., Корнева Л.И., Куделя Л.М., Петухова А.Ю., Масалкина О.В., Аргамакова Ю.В., Игнатова Г.Л., Борисов А.Г., Касьянова Т.Р., Сулейманова А.К.
Эффективность и безопасность применения бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза) у пациентов с постковидным синдромом: результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного многоцентрового клинического исследования DISSOLVE 1, 52
Шабалдин А.В. см. Дружинин В.Г.
Шакирова Г.Р. см. Визель А.А.
Шата Х.М. см. Абдельвахаб Х.В.
Шерман В.Д. см. Воронкова А.Ю.
Шерман В.Д. см. Кондратьева Е.И.
Шиловский И.П. см. Тимошенко Д.О.
Шишкина В.В. см. Будневский А.В.
Шкляревич Н.А. см. Титова О.Н.
Шпагин И.С. см. Шпагина Л.А.
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 6, 739
Шульженко Л.В. см. Фомина Д.С.
Шумилов А.А. см. Титова О.Н.
Щагина О.А. см. Николаева Е.Д.
Эльмария М.О. см. Абдельвахаб Х.В.
Яблонский П.К. см. Чучалин А.Г.
Ярошецкий А.И. см. Мержоева З.М.

Дискуссии

Баранов Д.З. см. Трофимов В.И.
Минеев В.Н. см. Трофимов В.И.
Трофимов В.И., Баранов Д.З., Минеев В.Н.
Индекс периостин / прокальцитонин крови у пациентов с бронхиальной астмой и сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких 5, 657

Лекции

Царева Н.А.
Механизмы развития легочной гипертензии при COVID-19 ..... 4, 525

Обзоры

Авдеев С.Н. см. Шаповалова М.М.
Анаев Э.Х., Белевский А.С., Княжеская Н.П.
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом: этиопатогенез, классификация и клинические фенотипы 3, 393
Анаев Э.Х., Княжеская Н.П.
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом: диагностические и терапевтические проблемы 4, 542
Багирова А.Э. см. Невзорова В.А.
Баженов А.В., Мотус И.Я., Бердников Р.Б., Ромахин А.С.
Легочные секвестрации 5, 690
Батурин В.А. см. Малыхин Ф.Т.
Белевский А.С. см. Анаев Э.Х.
Беляев В.С., Червинец В.М., Червинец Ю.В.
Ось кишечник–легкие 5, 663
Бердников Р.Б. см. Баженов А.В.
Бирулина Ю.Г. см. Воронкова О.В.
Бродская Т.А. см. Невзорова В.А.
Будневский А.В. см. Шаповалова М.М.
Волель Б.А. см. Овчаренко С.И.
Волчкова Е.В., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С.
Потенциальные предикторы тяжелого течения и исхода внебольничной пневмонии 2, 225
Воронкова О.В., Бирулина Ю.Г., Саприна Т.В., Есимова И.Е., Осихов И.А.
Роль факторов метаболического синдрома в патогенезе респираторных нарушений 4, 552
Громова О.А. см. Торшин И.Ю.
Демченко А.Г., Смирнихина С.А.
Культуры реснитчатых клеток для диагностики первичной цилиарной дискинезии 2, 210
Докторова Н.П. см. Русских О.Е.
Доронина А.А. см. Федотова М.М.
Евстифеева А.А. см. Невзорова В.А.
Есимова И.Е. см. Воронкова О.В.
Жестков А.В. см. Золотов М.О.
Золотов М.О., Жестков А.В., Лямин А.В., Федотов В.Д.
Микрофлора легких: норма, патологии, влияние вакцинации 6, 792
Иргискин А.А. см. Стрелкова Д.А.
Кирюхина Л.Д., Черняк А.В.
Осциллометрия: клиническая значимость и применение 6, 798
Княжеская Н.П. см. Анаев Э.Х.
Козлов Р.С. см. Куркова А.А.
Козырев А.Г. см. Титова О.Н.
Кудлай Д.А. см. Русских О.Е.
Кузубова Н.А. см. Волчкова Е.В.
Кузубова Н.А. см. Титова О.Н.
Куркова А.А., Муравьев А.А., Козлов Р.С.
Современное состояние антимикробной резистентности *Streptococcus pneumoniae* и специфической вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции 4, 534
Лебедева Е.С. см. Волчкова Е.В.
Лещенко И.В., Эсаулова Н.А.
Значение N-ацетилцистеина в клинической практике 5, 679
Лямин А.В. см. Золотов М.О.
Максимов В.А. см. Торшин И.Ю.
Малыхин Ф.Т., Батурин В.А.
Лечебно-диагностические и организационные аспекты хронической обструктивной болезни легких у женщин 1, 76
Мизерницкий Ю.Л., Шатоха П.А., Соколова Л.В.
Болезнь Рандю–Ослера–Вебера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия) с поражением органов дыхания 2, 216
Мотус И.Я. см. Баженов А.В.
Муравьев А.А. см. Куркова А.А.

Невзорова В.А., Бродская Т.А., Плехова Н.Г., Присеко Л.Г., Евстифеева А.А., Багирова А.Э.
Клеточный метаболизм и дисфункция митохондрий при хронической обструктивной болезни легких 1, 84
Овчаренко С.И., Трошина Д.В., Соколова П.С., Волель Б.А.
Психосоматические функциональные расстройства в пульмонологической практике 3, 386
Осихов И.А. см. Воронкова О.В.
Плехова Н.Г. см. Невзорова В.А.
Присеко Л.Г. см. Невзорова В.А.
Рачина С.А. см. Стрелкова Д.А.
Ромахин А.С. см. Баженов А.В.
Русских О.Е., Савинцева Е.В., Кудлай Д.А., Докторова Н.П., Сысоев П.Г.
Кожный тест на основе антигенов *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) для выявления туберкулезной инфекции в мировой практике 4, 559
Савинцева Е.В. см. Русских О.Е.
Саприна Т.В. см. Воронкова О.В.
Смирнихина С.А. см. Демченко А.Г.
Соколова Л.В. см. Мизерницкий Ю.Л.
Соколова П.С. см. Овчаренко С.И.
Стрелкова Д.А., Иргискин А.А., Рачина С.А.
К вопросу дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии и поражения легких при респираторных вирусных инфекциях, включая COVID-19 ..... 5, 670
Сысоев П.Г. см. Русских О.Е.
Титова О.Н. см. Волчкова Е.В.
Титова О.Н., Кузубова Н.А., Козырев А.Г.
Применение тиотропия бромида в лечении хронической обструктивной болезни легких 6, 810
Торшин И.Ю., Громова О.А., Максимов В.А., Чучалин А.Г.
О повышении эффективности вакцинации против вирусных и бактериальных патогенов посредством дотаций микронутриентов 1, 65
Трибунцева Л.В. см. Шаповалова М.М.
Трошина Д.В. см. Овчаренко С.И.
Федотов В.Д. см. Золотов М.О.
Федотова М.М., Доронина А.А.
Легочное кровотечение при муковисцидозе: обзор актуальных данных 6, 820
Червинец В.М. см. Беляев В.С.
Червинец Ю.В. см. Беляев В.С.
Черняк А.В. см. Кирюхина Л.Д.
Чучалин А.Г. см. Торшин И.Ю.
Шаповалова М.М., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Трибунцева Л.В.
Клиническое значение белка булавовидных клеток CC16 в респираторной медицине 3, 401
Шатоха П.А. см. Мизерницкий Ю.Л.
Эсаулова Н.А. см. Лещенко И.В.

Организация здравоохранения

Авдеев С.Н. см. Ризаханова О.А.
Авдеева М.В. см. Ризаханова О.А.
Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Шестакова Н.А.
Организация биологической терапии пациентов с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой в Красноярском крае 1, 119
Крапошина А.Ю. см. Демко И.В.
Никитина Л.Ю. см. Ризаханова О.А.
Ризаханова О.А., Авдеева М.В., Никитина Л.Ю., Авдеев С.Н.
Состояние, проблемы и направления совершенствования пульмонологической помощи больным хронической обструктивной болезнью легких по результатам многоцентрового медико-социологического исследования 4, 517
Собко Е.А. см. Демко И.В.
Шестакова Н.А. см. Демко И.В.

Клиническая фармакология

Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Визель А.А., Демко И.В., Емельянов А.В., Зайцев А.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Куделя Л.М., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Синопальников А.И., Трофименко И.Н., Федотов В.Д., Хамитов Р.Ф.
Назначение / отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у больных хронической обструктивной болезнью легких как терапевтический континуум в реальной клинической практике 1, 109
Айсанов З.Р. см. Авдеев С.Н.
Архипов В.В. см. Авдеев С.Н.
Белевский А.С. см. Авдеев С.Н.
Визель А.А. см. Авдеев С.Н.
Демко И.В. см. Авдеев С.Н.
Емельянов А.В. см. Авдеев С.Н.
Зайцев А.А. см. Авдеев С.Н.
Игнатова Г.Л. см. Авдеев С.Н.
Княжеская Н.П. см. Авдеев С.Н.
Куделя Л.М. см. Авдеев С.Н.
Лещенко И.В. см. Авдеев С.Н.
Овчаренко С.И. см. Авдеев С.Н.
Синопальников А.И. см. Авдеев С.Н.
Трофименко И.Н. см. Авдеев С.Н.
Федотов В.Д. см. Авдеев С.Н.
Хамитов Р.Ф. см. Авдеев С.Н.

Заметки из практики

Абдумурадов К.О. см. Базаров Д.В.
Авдеев И.С. см. Авдеев С.Н.
Авдеев И.С. см. Нуралиева Г.С.
Авдеев С.Н. см. Нуралиева Г.С.
Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Авдеев И.С., Николенко А.М., Неклюдова Г.В.
Болезнь Берта–Хогга–Дюбе: клинические наблюдения .. 2, 266
Айрапетян М.А. см. Стрельникова В.А.
Амирова Т.О. см. Чучалин А.Г.
Амирова Т.О., Фабрика М.П., Солдатов Д.Г., Кунеевская И.В., Камелева А.А.
Бронхиальная астма, резистентная к фармакотерапии: почему нет ответа на лечение? 4, 568
Анохина В.М. см. Нуралиева Г.С.
Арсенина В.С. см. Стежкина Е.В.
Базаров Д.В., Григорчук А.Ю., Казарян Г.А., Абдумурадов К.О., Кабаков Д.Г.
Стеноз трахеи и релаксация диафрагмы постковидной этиологии 3, 414
Бакланов П.П. см. Мнихович М.В.
Баранова А.В. см. Чучалин А.Г.
Баранова И.А. см. Нгуен Х.К.
Белых Н.А. см. Стежкина Е.В.
Беляева Т.Ю. см. Зайцева О.В.
Бережанский П.В. см. Стрельникова В.А.
Билевич О.А. см. Овсянников Н.В.
Болотская А.А. см. Нуралиева Г.С.
Бондаренко И.Б. см. Зинченко А.В.
Бродская О.Н. см. Чучалин А.Г.

The article is licensed by CC BY-NC-ND 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

Булатенко Н.В. см. Краснова М.Г.

Бурцева А.А. см. Стежкина Е.В.

Бутюгина И.Н. см. Чучалин А.Г.

Бухарова Т.Б. см. Краснова М.Г.

Бычков Ю.М. см. Чичкова Н.В.

Гайнитдинова В.В. см. Нуралиева Г.С.

Гембицкая Т.Е. см. Зинченко А.В.

Гольдштейн Д.В. см. Краснова М.Г.

Горев В.В. см. Стрельникова В.А.

Григорчук А.Ю. см. Базаров Д.В.

Грознова О.С. см. Шатоха П.А.

Давыдов Д.В. см. Чучалин А.Г.

Деева Ю.В. см. Стежкина Е.В.

Демидова А.А. см. Чепурненко С.А.

Ефремова А.С. см. Краснова М.Г.

Жекайте Е.К. см. Стрельникова В.А.

Зайцев А.А. см. Чучалин А.Г.

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

О патогенезе деструктивной пневмонии в период COVID-19: клиническое наблюдение 1, 92

Захаренко Е.В. см. Каленчиц Т.И.

Зинченко А.В., Гембицкая Т.Е., Бондаренко И.Б.

Первичная цилиарная дискинезия у молодой женщины (трудности периода перехода от педиатров во взрослую сеть): клиническое наблюдение 2, 243

Кабак С.Л. см. Каленчиц Т.И.

Кабаков Д.Г. см. Базаров Д.В.

Казарян Г.А. см. Базаров Д.В.

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

Дисфункция щитовидной железы при хронической обструктивной болезни легких: случай из практики 6, 856

Камелева А.А. см. Амирова Т.О.

Коган Е.А. см. Чичкова Н.В.

Кожевникова М.М. см. Нуралиева Г.С.

Козеев В.М. см. Мнихович М.В.

Кондакова О.Б. см. Стрельникова В.А.

Корж Е.В.

Интерстициальные заболевания легких у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека 6, 841

Краснова М.Г., Мельяновская Ю.Л., Красовский С.А., Булатенко Н.В., Ефремова А.С., Бухарова Т.Б., Гольдштейн Д.В.

Описание клинической картины и оценка функциональной активности канала CFTR у пациента с комплексным аллелем [S466X; R1070Q] 2, 233

Красовский С.А. см. Краснова М.Г.

Красовский С.А. см. Третьяков М.А.

Крючкова К.Ю. см. Нуралиева Г.С.

Куликова Н.А. см. Чучалин А.Г.

Кунеевская И.В. см. Амирова Т.О.

Лиходий В.И. см. Чучалин А.Г.

Лозина М.В. см. Мнихович М.В.

Макарова М.А., Черняк А.В.

Лимфангиолейомиоматоз: путь к диагнозу редкого кистозного заболевания легких на примере клинического наблюдения 3, 427

Мельяновская Ю.Л. см. Краснова М.Г.

Мизерницкий Ю.Л. см. Шатоха П.А.

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

Грибковые инфекции у пациентов на фоне прогрессирования COVID-19: патоморфологическая картина и клинические наблюдения 5, 703

Морозова Н.В. см. Чичкова Н.В.

Нгуен Х.К., Баранова И.А., Чучалин А.Г.

Постгиперкапнический синдром 3, 420

Неклюдова Г.В. см. Авдеев С.Н.

Неклюдова Г.В. см. Нуралиева Г.С.

Николенко А.М. см. Авдеев С.Н.

Новак А.А. см. Шатоха П.А.

Нуралиева Г.С., Крючкова К.Ю., Анохина В.М., Болотская А.А., Кожевникова М.М., Авдеев И.С., Неклюдова Г.В., Гайнитдинова В.В., Хазиахметова М.Р., Авдеев С.Н.

Клиническое наблюдение за пациентом с синдромом Прадера–Вилли 2, 273

Овсянников Д.Ю. см. Стрельникова В.А.

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

Туберозный склероз с поражением легких 6, 849

Павлова Ю.Г. см. Мнихович М.В.

Паршин В.Д. см. Чичкова Н.В.

Пономарев А.Б. см. Чичкова Н.В.

Ратынская И.А. см. Овсянников Н.В.

Савостьянов К.В. см. Стрельникова В.А.

Сажина И.В. см. Овсянников Н.В.

Сидорова О.А. см. Мнихович М.В.

Симоновская Х.Ю. см. Зайцева О.В.

Снегур С.В. см. Мнихович М.В.

Солдатов Д.Г. см. Амирова Т.О.

Солдатова А.А. см. Мнихович М.В.

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

Клиническое наблюдение случая семейного синдрома Вильямса–Кэмпбелла 5, 713

Стрельникова В.А., Цверава А.Г., Овсянников Д.Ю., Жекайте Е.К., Кондакова О.Б., Бережанский П.В., Савостьянов К.В., Горев В.В., Айрапетян М.А., Топилин О.Г.

Первичная цилиарная дискинезия у ребенка с синдромом Симпсона–Голаби–Бемеля II типа вследствие мутации гена OFD1 ..... 2, 259

Ткаченко Н.В. см. Зайцева О.В.

Толстова Е.М. см. Зайцева О.В.

Топилин О.Г. см. Стрельникова В.А.

Третьяков М.А., Третьяков А.Ю.

Внутридолевая бронхолегочная секвестрация: пример позднего дебюта редкой врожденной патологии 5, 697

Трушенко Н.В. см. Авдеев С.Н.

Усманов С.И. см. Мнихович М.В.

Фабрика М.П. см. Амирова Т.О.

Фомин В.В. см. Чичкова Н.В.

Фоминых Е.В. см. Чичкова Н.В.

Хазиахметова М.Р. см. Нуралиева Г.С.

Хаспеков Д.В. см. Зайцева О.В.

Цверава А.Г. см. Стрельникова В.А.

Чапланов М.В. см. Стежкина Е.В.

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

Поздние осложнения новой коронавирусной инфекции: клиническое наблюдение 1, 102

Черкащенко Н.А. см. Овсянников Н.В.

Черняк А.В. см. Макарова М.А.

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 6, 832

Чучалин А.Г. см. Нгуен Х.К.

Чучалин А.Г., Амирова Т.О., Бродская О.Н., Баранова А.В., Бутюгина И.Н.
Гиперкапническая форма дыхательной недостаточности у больного с немалиновой миопатией 2, 279

Чучалин А.Г., Зайцев А.А., Куликова Н.А., Лиходий В.И., Давыдов Д.В.
Ушиб легкого: клинические рассуждения 3, 408

Шавкута Г.В. см. Чепурненко С.А.

Шатоха П.А., Новак А.А., Шудуева А.Р., Мизерницкий Ю.Л., Грознова О.С.
Редкий вариант первичной цилиарной дискинезии в сочетании с наследственной геморрагической телеангиэктазией 1-го типа: клиническое наблюдение 2, 251

Ширипенко И.А. см. Мнихович М.В.

Шолохова Н.А. см. Зайцева О.В.

Шудуева А.Р. см. Шатоха П.А.

Краткие сообщения

Мизерницкий Ю.Л.
Врожденный центральный гиповентиляционный синдром (синдром Ундины) 4, 575

Клинические задачи

Бродская О.Н., Солдатов Д.Г., Макарова М.А., Бухтоярова Н.А.
Дифференциальная диагностика кистозных образований легких 1, 129

Солдатов Д.Г. см. Бродская О.Н.

Макарова М.А. см. Бродская О.Н.

Бухтоярова Н.А. см. Бродская О.Н.
Ответ на задачу № 3 ..... 1, 134

Хроника. Информация

Этика жизни, этика добродетели: вызовы XXI века 3, 434

Юбилеи

Виктор Павлович Колосов. К 70-летию со дня рождения 2, 288

К 100-летию со дня рождения академика Валентины Александровны Насоновой 3, 435

К 100-летию со дня рождения профессора Николая Васильевича Путова 1, 132

Наталия Юрьевна Каширская. К 60-летию со дня рождения 6, 865

Петр Михайлович Котляров. К 80-летию со дня рождения 6, 861

Сергей Николаевич Авдеев. К 55-летию со дня рождения 2, 287

Юлий Михайлович Перельман. К 70-летию со дня рождения 6, 863

Некролог

Памяти Николая Николаевича Климко 3, 436

Памяти Оксаны Всеволодовны Коровиной 5, 722

Авторский указатель статей, опубликованных в 2022 году 1, 137

The article is licensed by CC BY-NC-ND 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

ДААТ является наследственным аутосомно-кодоминантным заболеванием[1]

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 сосудов[1]

СИМПТОМЫ[1]:

- Одышка
- Хронический кашель
- Хрипы
- Хронический бронхит
- Снижение толерантности к физической нагрузке
- Инфекции грудной клетки
- Рецидивирующие респираторные инфекции

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА[2]

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*

*Использовать специальный бланк-направление

Подробности диагностической программы «Кьези» 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 «Кьези 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

ООО «ЕвроМедСервис» - это решения в области разработки и внедрения инновационных методов респираторной реабилитации, а также проектирование и комплексное оснащение кабинетов кинезиотерапии.

На правах рекламы

ООО «ЕвроМедСервис»
125424, г. Москва, ш. Волоколамское, д. 73, этаж 3, помещение I, ком. 31, 33
E-mail: euromedservice@bk.ru
Тел: 8-495-544-73-39

Подписной индекс – 73322
Для организаций – 80642