

ISSN 0869-0189

П УЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA

RUSSIAN PULMONOLOGY

Том 34, № 5, 2024



Применение водорода в медицинской практике

Особенности течения ХОБЛ и ее терапии в Российской Федерации





Более 40 лет компания «Къези» помогает людям дышать.

Мы считаем, что каждый человек должен вдыхать воздух без усилий и проживать каждый момент своей жизни.

Къези — это международная биофармацевтическая группа компаний с фокусом на научные исследования, специализирующаяся на разработке и реализации инновационных терапевтических решений в области пульмонологии, лечения редких заболеваний и специализированной терапии. Миссия компании — повышать качество жизни людей и действовать ответственно в интересах общества и окружающей среды.



На правах рекламы.
ООО «Къези Фармасьютикалс»,
Россия, 127015, г. Москва, ул. Вятская,
д. 27, стр. 13, 3-й этаж. Бизнес-центр «Фактория».
Тел.: +7 495 967 12 12. Факс: +7 495 967 12 11. Email: info.ru@chiesi.com
TRI_01_03_24_PRINT_RUS



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

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Вы держите в руках пятый номер журнала за 2024 г., ряд материалов в котором посвящен новому направлению в медицине — применению медицинских газов.

Номер открывают две передовые статьи: японского ученого *Ш.Ота* «Терапия водородом: от идеи до практического применения» и *А.Г.Чучалина* «Молекулярный водород как биологический маркер и лекарственное средство». В работах представлены сведения о метаболизме водорода в организме и его гемостатической функции. Молекулярный водород представлен в качестве биологического маркера при диагностике целого ряда заболеваний. В настоящее время доказана эффективность применения молекулярного водорода при различных заболеваниях респираторной системы, нервной системы (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ишемический церебральный инсульт), патологиях желудочно-кишечного тракта, ряде злокачественных опухолей. Положительные результаты терапии водородом получены при развитии оксидативного стресса, острого респираторного дистресс-синдрома, комы, шока, сепсиса. Впечатляют результаты ингаляционного применения водорода для профилактики развития «цитокинового шторма» при COVID-19 и терапии постковидного синдрома. Механизмы влияния на такой широкий круг заболеваний в настоящее время активно изучаются. В частности, эффективность его применения при онкологических заболеваниях связывается с влиянием на функцию Т-лимфоцитов, которые начинают реагировать на раковые клетки, как на чужеродные агенты. В настоящее время такое широкое влияние на ряд патологических состояний рассматривается с точки зрения влияния молекулярного водорода на гемоглобин / миоглобин (гем и порфирины). Водород оказывает действие на различные типы клеток и органов благодаря взаимодействию с окисленными гемами. Широкое действие водорода объясняется обилием различных типов гомов как внутри, так и вне клеток. Запускаемые им пути опосредованы конечными или модифицированными продуктами перекисного окисления липидов и последующими свободнорадикальными цепными реакциями.

По результатам оригинального исследования *Л.В.Шогеновой и Х.Ф.Гуфранова* «Эффективность и безопасность ингаляционной терапии молекулярным водородом у пациентов с дыхательной недостаточностью на фоне обострения хронической обструктивной болезни легких в постковидном периоде» получено подтверждение факта, что включение ингаляций H_2 в стандартную терапию пациентов с дыхательной недостаточностью на фоне обострения ХОБЛ в постковидном периоде безопасно и оказывает существенный дополнительный лечебный эффект.

Представляет большой интерес обзор *В.Ю.Мишланова и соавт.* «Вопросы митохондриальной дисфункции у больных респираторными заболеваниями». Известно, что митохондрии играют центральную роль в клеточном гомеостазе и реакция на стресс, а митохондриальная дисфункция (МД) вовлечена в патогенез большинства болезней человека и процессы его старения. Также митохондрии играют решающую роль в регулировании роста и функции иммунных клеток, обеспечивая их энергией и действуя как сигнальные органеллы, управляя активацией иммунных клеток через метаболические промежуточные продукты. МД рассматривается авторами как перспективная мишень патогенетической терапии легочных заболеваний, приводятся данные по гетерогенности МД в зависимости от конкретных болезней легких. В обзоре излагаются перспективные методы коррекции МД у больных с легочными заболеваниями, обсуждаются причины неэффективности многих антиоксидантов и перспективы использования ингаляционного применения молекулярного водорода.

Для повышения эффективности медицинской помощи необходимы актуальные данные о состоянии российских пациентов. Так, в статье *В.В.Архипова и соавт.* «Особенности течения хронической обструктивной болезни легких и ее терапии в Российской Федерации: результаты кросс-секционной оценки в рамках наблюдательного исследования CORSAIR» представлены результаты ретроспективной части и кросс-секционной оценки исследования CORSAIR, по результатам которого оценено распределение пациентов с ХОБЛ в российской популяции по выраженности симптомов и риску обострений в соответствии классификацией Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD, 2020). Отмечено, что более чем 50 % пациентов имели выраженные симптомы ХОБЛ с частыми обострениями, а терапия не всегда соответствовала национальным клиническим рекомендациям.

Надеемся, что представленные материалы будут приняты во внимание и существенно помогут в Вашей повседневной работе.

Заместитель главного редактора
журнала «Пульмонология»

Н.А.Дидковский



Александр Григорьевич Хоменко
(1926–1999). Фотопортрет
Описание см. на стр. 767

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

Подписано в печать 03.10.2024
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

Ота Ш.

Терапия водородом: от идеи до практического применения 624

Чучалин А.Г.

Молекулярный водород как биологический маркер и лекарственное средство 634

Материалы конгресса: Применение водорода в медицине

Мишланов В.Ю., Чучалин А.Г., Черешнев В.А.

Вопросы митохондриальной дисфункции у больных респираторными
заболеваниями. 643

Шогенова Л.В., Гуфранов Х.Ф.

Эффективность и безопасность ингаляционной терапии молекулярным
водородом у пациентов с дыхательной недостаточностью на фоне обострения
хронической обструктивной болезни легких в постковидном периоде 655

**Селемир В.Д., Шириин А.С., Буранов С.Н., Валуева Ю.В., Голованов В.В.,
Смирнов Д.П., Тырзов В.Н.**

Гибридная система по производству оксида азота и водорода 669

Оригинальные исследования

**Архипов В.В., Авдеев С.Н., Трофимов В.И., Осипова Г.Л., Вишнева Е.М.,
Шангина О.А., Кириллова Н.А., Лагутина Т.А., Ванькова Е.И.,
Шипилова И.А., Илькович Ю.М., Ананьева О.Ю.**

Особенности течения хронической обструктивной болезни легких и ее терапии
в Российской Федерации: результаты кросс-секционной оценки в рамках
наблюдательного исследования CORSAIR. 676

Глотов С.И., Урясов О.М., Бяловский Ю.Ю., Булатецкий С.В., Пономарева И.Б.

Интрапульмональная электронная аускультация при бронхиальной астме
и хронической обструктивной болезни легких 688

Кароли Н.А., Зарманбетова О.Т.

Особенности суточного профиля артериальной ригидности у пациентов
с фенотипом бронхиальной астмы с ожирением 700

Обзоры

Костинов А.М., Конищева А.Ю.

Перспективы применения вакцинации против пневмококковой инфекции
с позиций фенотипической дифференцировки бронхиальной астмы 708

Баженев А.В., Кочурова А.В., Петрунина Е.М., Бердников Р.Б., Овчинникова Е.А.

Легочная гиалинизирующаяся гранулема: обзор литературы
и презентация случая 719

Заметки из практики

Макаревич А.М., Зайцев А.А., Макаревич Е.М.

Синдром Свайера–Джеймса–Маклауда у взрослого мужчины 727

Клиническая фармакология

Трофименко И.Н., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Зайцев А.А.

Эрдостеин в лечении острых и хронических заболеваний дыхательной системы:
резюльция научного форума экспертов «В центре внимания» 734

**Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Ильина Н.И.,
Курбачева О.М., Ненашева Н.М.**

Выбор терапии для пациентов, не достигающих контроля над бронхиальной
астмой на базисной терапии средними дозами ингаляционных
глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов.
Резюльция Совета экспертов 746

Лещенко И.В., Зайцев А.А.

N-ацетилцистеин — препарат для базисной и симптоматической терапии
хронического бронхита / хронической обструктивной болезни легких 756

Памяти ученого

Памяти Александра Григорьевича Хоменко 767

Contents

Editorial

Ohta Sh.

Hydrogen therapy from the initiation to its practical applications 615

Chuchalin A.G.

Molecular hydrogen as a biological marker and a drug 634

Congress: Application of hydrogen in medicine

Mishlanov V.Ju., Chuchalin A.G., Chereshnev V.A.

Mitochondrial dysfunction in patients with respiratory diseases 643

Shogenova L.V., Gufranov Kh.F.

Efficacy and safety of inhaled molecular hydrogen therapy in patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease exacerbation in post-COVID period 655

Selemir V.D., Shirshin A.S., Buranov S.N., J.V.Valueva, Golovanov V.V., Smirnov D.P., Tyrzov V.N.

Hybrid system for nitric oxide and hydrogen production 669

Original studies

Arkhipov V.V., Avdeev S.N., Trofimov V.I., Osipova G.L., Vishneva E.M., Shangina O.A., Kirillova N.A., Lagutina T.A., Van'kova E.I., Shipilova I.A., Ilkovich Ju.M., Ananeva O.Y.

Chronic obstructive pulmonary disease and its treatment in the Russian Federation: Results of a cross-sectional assessment from the CORSAIR observational study 676

Glotov S.I., Uryasev O.M., Byalovskiy Yu.Yu., Bulatetskiy S.V., Ponomareva I.B.

Intrapulmonary electronic auscultation for asthma and chronic obstructive pulmonary disease 688

Karoli N.A., Zarmanbetova O.T.

24-hour arterial stiffness profile in asthma patients with obesity 700

Reviews

Kostinov A.M., Konishcheva A.Yu.

Prospects of vaccination against pneumococcal infection based on the asthma phenotype 708

Bazhenov A.V., Kochurova A.V., Petrunina E.M., Berdnikov R.B., Ovchinnikova E.A.

Pulmonary hyalinizing granuloma: literature review and case presentation 719

Clinical cases

Makarevich A.M., Zaytsev A.A., Makarevich E.M.

Swyer – James – MacLeod syndrome in an adult male 727

Clinical pharmacology

Trofimenko I.N., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Zaicev A.A.

Erdosteine in the treatment of acute and chronic diseases of the respiratory system: resolution of the scientific forum of experts "In the Spotlight" 734

Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Ilyina N.I., Kurbacheva O.M., Nenasheva N.M.

Choice of therapy for patients who do not achieve control over bronchial asthma on basic therapy with medium doses of inhaled glucocorticosteroids/long-acting β_2 -agonists. Resolution of the Expert Council 746

Leshchenko I.V., Zaytsev A.A.

N-acetylcysteine – a drug for basic and symptomatic therapy of chronic bronchitis/chronic obstructive pulmonary disease 756

In memory of the scientist

In memory of Aleksandr G. Khomenko 767



Aleksandr G. Khomenko (1926 – 1999).

Photo portrait

Description see page 767

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 03.10.2024

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», профессор по научной и инновационной работе, зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА, главный внештатный пульмонолог Минздрава России (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора – Дидковский Николай Антонович,

д. м. н., профессор, зав. лабораторией клинической иммунологии Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины ФМБА, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Ответственный секретарь – Солдатов Дмитрий Германович,

к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова; генеральный директор ООО «Научно-практический журнал «Пульмонология» (Москва, Россия)

Члены редакционной коллегии

Айсанов Заурбек Рамазанович, д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова (Москва, Россия)

Валипур Аршанг, доктор медицины, профессор, стипендиат Американского колледжа торакальных врачей, доцент кафедры респираторной медицины и медицины критических состояний, Институт ХОБЛ и респираторной эпидемиологии им. Людвиг Больцмана (Вена, Австрия)

Васильева Ирина Анатольевна, д. м. н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, президент Российского общества фтизиатров, президент Ассоциации фтизиатров, главный внештатный фтизиатр Минздрава России (Москва, Россия)

Васильева Ольга Сергеевна, д. м. н., профессор, профессор кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, профессор образовательного центра ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, главный научный сотрудник ФГБУ «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 ФГБУ «НИИ – Республиканский исследовательский научно-консультативный центр экспертизы» Минобрнауки России (Москва, Россия)

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

Editorial board

Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin,

Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Science Academy, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor – Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for the profile "Pulmonology", Vice-Rector for Research and Innovation, Head of Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovskiy,

Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical Immunology, Federal Research Institute of Physico-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Associate Editor – Dmitriy G. Soldatov,

Candidate of Medicine, Assistant Professor, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; General Director of LLC PULMONOLOGIYA scientific journal (Moscow, Russia)

Editorial Members

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

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

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

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

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

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

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

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No.2 of Internal Medicine and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenskii Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Center of Pulmonology and Allergology; Krasnoyarsk Territorial Clinical Hospital (Krasnoyarsk, Russia)

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

Игнатова Галина Львовна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск, Россия)

Илькович Михаил Михайлович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО 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)

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

Ol'ga V. Zaytseva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatrics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

Mikhail M. Il'kovich, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Education, Director of the Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, FSBEI HE I.P.Pavlov SPbSMU MOH Russia, Honorary Doctor of the University (St. Petersburg, Russia)

Roman S. Kozlov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of Russia, President of Smolensk State Medical University, Chief Specialist on Clinical Microbiology and Antimicrobial Resistance, Healthcare Ministry of Russia, Head of WHO Collaborating Centre for Capacity Building on Antimicrobial Resistance Surveillance and Research (Smolensk, Russia)

Petr M. Kotlyarov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Academic Radiology Center; member of the Presidium of Moscow Society of Medical Radiologists, Russian Association of Radiologists, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Tamaz Maglakelidze, Doctor of Medicine, Professor, I.Javakishvili State University (Tbilisi, Georgia), Head of Department of Pulmonology academician G.Chapidze Emergency Cardiology Center, President of Respiratory Association of Georgia, Chief Pulmonologist of Tbilisi; GARD Planning Group GARD Country Coordinator of Georgia WHO GARD RegionI Planning Group, Europe Focal point (Tbilisi, Georgia)

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

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

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

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

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

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

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

Редакционный совет

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

Лещенко Игорь Викторович, д. м. н., профессор кафедры 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)

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

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

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

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

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

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

Hydrogen therapy from the initiation to its practical applications

Shigeo Ohta^{1, 2}

¹ Department of Neurology Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine: 2-1-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8421, Japan

² Institute for Advanced Medical Sciences, Nippon Medical University: 1-25-16, Nezu, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8602, Japan

Abstract

Molecular hydrogen (H_2) has emerged as a therapeutic and prophylactic agent devoid of adverse effects. H_2 demonstrates multifaceted functionality across diverse cell types and organs, attributable to its interaction with oxidized hemes as a fundamental molecular mechanism. Given the abundance of various heme types both intracellularly and extracellularly, the broad-ranging effects of H_2 are comprehensible. Subsequent pathways are mediated by end- or modified- products of lipid peroxide followed by free radical chain reactions. Notably, H_2 confers benefits not only to patients afflicted with diseases but also to individuals seeking to enhance health and wellness. The mission of hydrogen medicine encompasses addressing unresolved medical challenges, including cerebral infarction, post-cardiac arrest syndrome, advanced cancer, metabolic syndrome, and dementia. Transitioning from animal experiments to clinical studies is imperative to confront these formidable diseases effectively.

Key words: adverse effect; Alzheimer's disease; cancer; cardiac arrest; clinical trial; heme; hydrogen medicine; lipid peroxide; metabolic syndrome; multiple functions; oxidation; porphyrin; signal transduction; quality-of-life.

Conflict of interests. The author is serving directors of the hydrogen related companies, H_2 water Japan, Inc., (Tokyo, Japan), Mitos, Co. Ltd. (Kawasaki, Japan), and H_2 Global Group s.r.o. (Ostrava, Czech Republic), and a patent holder related with hydrogen.

Funding. This study was not sponsored.

© Ohta Sh., 2024

For citation: Ohta Sh. Hydrogen therapy from the initiation to its practical applications. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (5): 615–623. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-615-623

Historically, molecular hydrogen (H_2), also known as dihydrogen, was perceived as biologically inert without the presence of a catalyst, given mammals' lack of genes encoding hydrogenases, enzymes pivotal for H_2 metabolism in certain bacteria [1, 2]. Consequently, H_2 was deemed non-functional in mammalian cells. However, our exploration into H_2 's therapeutic potential commenced in January 2005, culminating in the seminal publication “Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals” in *Nature Medicine* in 2007 [3]. This pivotal work challenged prevailing notions and laid the groundwork for the burgeoning field of “hydrogen medicine and agriculture.” Subsequently, global interest surged, leading to an extensive array of investigations spanning over 17 years, yielding more than 2,500 publications worldwide [4].

The multifaceted benefits of H_2 soon became evident, characterized by its diverse functions and minimal adverse effects [5]. These observations catalyzed a multitude of clinical inquiries, buoyed by H_2 's safety profile. In 2016, the Japanese government endorsed H_2 therapy as an advanced treatment for post-cardiac arrest syndrome. Furthermore, H_2 demonstrated potential in enhancing the quality of life across various domains, including health-care, sports, and beauty, while also ameliorating diverse pathological conditions. The recognition of H_2 's safety by the US Food and Drug Administration (FDA) in 2014, designating it as Generally Recognized as Safe (GRAS), facilitated the marketing of H_2 -infused water, known as H_2 water or H_2 -rich water, as a beverage. This regulatory acknowledgment underscored H_2 's beneficial effects on

both healthy individuals and patients grappling with various ailments. Moreover, H_2 's positive impact extends beyond humans to encompass higher plants, hinting at its potential significance in agriculture [6]. Indeed, numerous studies exploring the effects of H_2 on agricultural products have emerged, with some products already available in commercial markets.

Here, I would like to summarize the initiation of hydrogen medicine and the progress of hydrogen toward practical applications in various fields, focusing on our studies.

Methods of hydrogen administration, pharmacokinetics and safety

Transport mechanisms for H_2 into cells are notably absent. Due to its unique physical properties – being the smallest molecule, non-ionic, non-polar, and non-magnetic – H_2 can diffuse across biological membranes independently.

There are several routes for H_2 administration into the body. Inhalation of H_2 gas, facilitated by ventilator circuits, facemasks, or nasal cannulas, offers a direct and efficacious method. Upon inhalation, H_2 is absorbed by the lungs and swiftly disseminated throughout the body via arterial blood flow. Subsequently, H_2 permeates most tissues by traversing peripheral blood vessels [7]. Inhalation emerges as a preferred method for combating acute oxidative stress, with effective concentrations ranging from 1 – 4% (v/v), resulting in blood concentrations of 8 – 32 μ M. Notably, these concentrations fall within physiologically beneficial ranges, contrasting with explosive concentrations of H_2 (4 – 75%).

Drinking H₂-infused water represents another viable option, owing to its ease of consumption. H₂ readily dissolves in water, achieving concentrations of up to 0.8 mM (1.6 mg/L) under atmospheric pressure and room temperature, without altering pH levels. Upon ingestion, H₂ traverses from the stomach to the portal vein via the jejunal vein, with subsequent transfer occurring within 10 minutes. Notably, H₂ concentration remains functionally significant in the liver, maintained at 10 – 20 μM for one to two hours, akin to concentrations achieved through inhalation of 1.2 – 4% H₂ gas [8].

Administration via intravenous or intraperitoneal routes, employing H₂ dissolved in saline (H₂-rich saline) has been demonstrated in animal models and patients [9]. Additionally, H₂-loaded eye drops, comprising H₂ dissolved in saline, offer a direct ocular delivery method [10]. A clinical trial showed that eye drops protect the cornea during cataract surgery (*K. Igarashi et al.*, 2019). Furthermore, H₂ incorporation into organs can be facilitated through H₂-supplemented water baths during cold organ preservation before organ transplantation. The permeability of H₂ through the skin allows for its widespread distribution, suggesting the feasibility of incorporating H₂ into daily life via warm H₂ baths.

Notably, H₂ exhibits no cytotoxicity even at high concentrations, as confirmed by various studies. Safety standards for inhaling high-pressure H₂ gas have been validated, notably in deep-diving gas mixtures to prevent decompression sickness and arterial gas thrombi [11]. Clinical trials have further affirmed the safety profile of H₂ [12], attributed to its inert nature, rendering its lack of toxic effects readily understandable and acceptable.

Selective reduction of reactive oxygen species

H₂ exhibits a remarkable selectivity in reducing highly oxidative reactive oxygen species (ROS), specifically

hydroxyl radicals ($\cdot\text{OH}$) and peroxyxynitrite (ONOO^-), while remaining inert towards superoxide ($\cdot\text{O}_2^-$), hydrogen peroxide (H_2O_2), and nitric oxide ($\text{NO}\cdot$) [3]. The cytoprotective potent of H₂ against $\cdot\text{OH}$ is evident (Figure 1). The efficacy of reducing $\cdot\text{OH}$ has been demonstrated not only in cultured cells but also in various tissues, including those involved in testicular radio-protection, hematopoietic stem cell damage induced by total body irradiation, and instances of hyperoxia, lung hypoxia/reoxygenation, retinal ischemia-reperfusion, and retinal sonication [13].

Despite significant advancements in hydrogen medicine, a fundamental question has persisted for over 15 years regarding the mechanism underlying the reduction of $\cdot\text{OH}$. The reaction rate of $\cdot\text{OH}$ with H₂ in aqueous solutions is considerably slower ($0.35 \times 10^{-8} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) compared to that observed in living cells [14]. Notably, H₂ typically requires a metal catalyst for reaction, yet there are no metals such as Cu, Fe, Ni, and Pt within living cells. Additionally, the absence of an organo-catalyst for H₂ further complicates the understanding of these reactions. This disparity between reactions in homogeneous aqueous solutions and living cells has long been a subject of debate.

A recent study by Prof. *Qianjun He's* group in Shanghai and Shenzhen, published in *Nano Research*, sheds light on this phenomenon. They identified an oxidized form of Fe-porphyrin, referred to as “hematin”, as the primary molecular target/biosensor of H₂ [15]. Here, we employ the term “heme” by a broad sense in place of “porphyrin”. The hydroxy group ($-\text{OH}$) conjugated with Fe(III)-containing heme can be replaced with hydrogen ($-\text{H}$) through a reaction with H₂. The atomic H of the $-\text{H}$ group acts as a hydride, effectively scavenging hydroxyl radicals ($\cdot\text{OH}$), as depicted by the chemical equation.

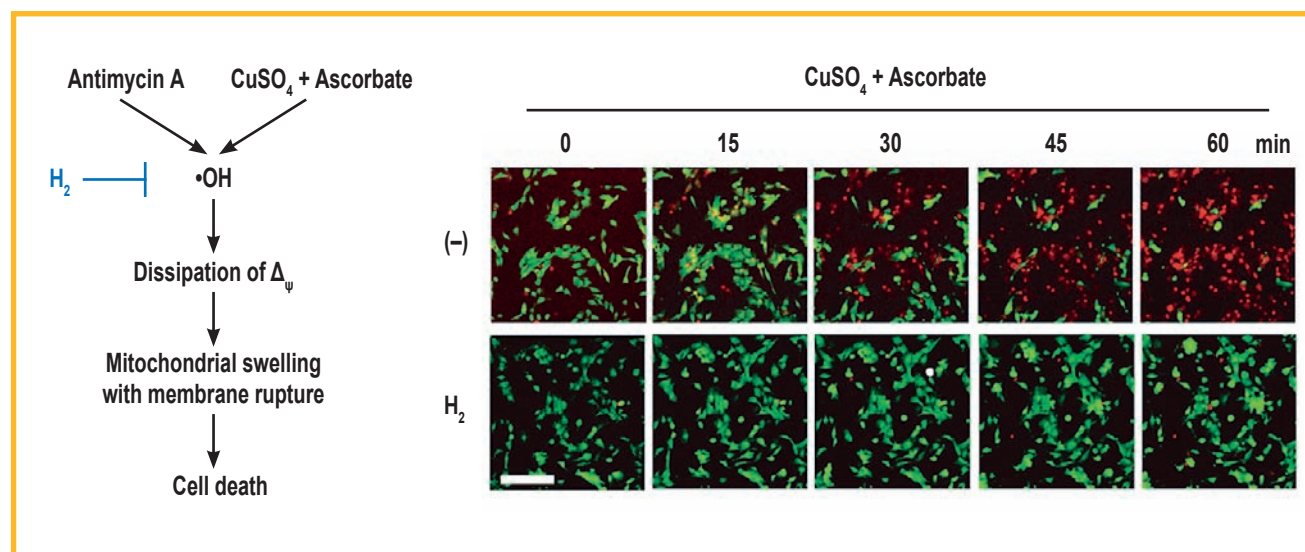


Figure 1. Protective effect of molecular hydrogen. Hydroxyl radicals were generated in cultured cells via the Fenton reaction (the left panel). In the right panel, green and red dots represent live and dead cells, respectively. In the absence of molecular hydrogen in the culture medium, within an hour, a majority of cells succumbed to hydroxyl radicals due to their highly oxidizing nature and cell-destructive properties. Molecular hydrogen in the medium conferred cell survival against hydroxyl radicals

Note: $\cdot\text{OH}$, hydroxyl radicals; $\Delta\psi$, transmembrane difference of electrochemical potentials.

Furthermore, it has been demonstrated that heme with Fe(II) serves as a catalyst for a series of reactions, facilitating the reduction of free radicals and the restoration of oxidized forms to their reduced states. These catalytic reactions play a pivotal role in repairing oxidative damage and maintaining cellular homeostasis [16].

Heme-related multifunctionality of molecular hydrogen

Given the diverse cellular functions of H₂, it might have been speculated that H₂ exerts one effect by interacting with one specific target, potentially implying a multitude of targets to accommodate its various functions. However, the abundance of diverse heme types, each with its distinct roles, suggests that H₂ may achieve its multifunctionality by acting on different heme variants belonging a single heme group.

Heme is ubiquitously distributed throughout the body, residing both intracellularly and extracellularly. It plays critical roles in oxygen transport and utilization as seen in hemoglobin and myoglobin within blood and muscle tissues, respectively. Moreover, heme functions as a component of cytochromes in the electron transport chain of mitochondria, facilitating electron transfer. Within the intracellular cytosol, essential antioxidant enzymes such as catalase, peroxidase, P450, and nitric oxide (NO) synthase rely on heme for their functionality (Figure 2). These heme-containing enzymes, bearing Fe(II), serve diverse functions, primarily mediating redox reactions and are prone to oxidative damage due to exposure to oxidative stress [17].

H₂ exhibits the capability to restore various oxidized forms of hemes, such as Heme-Fe(III)-OH, to their functional reduced states, such as Heme-Fe(II), through the following specific reactions:



where $\cdot\text{X}$ represents oxidative free radicals like $\cdot\text{OH}$.

Crucially, H₂ targets the oxidized form of heme, which is dysfunctional due to oxidation. Thus, H₂ operates specifically under pathological (oxidized) conditions, with no action on functional and reduced heme [17].

Additionally, several transcription factors, such as NPAS2 and the Bach family, contain heme [18 – 20]. Therefore, H₂ could potentially affect transcriptional regulation by modifying oxidized heme to express various phenotypes.

It is noteworthy that other medical gases, such as nitric oxide (NO), hydrogen sulfide (H₂S), and carbon monoxide (CO), also target heme-containing molecules, indicating a commonality in their mechanisms of action.

Subsequent pathways mediated by end-products of lipid peroxide followed by free radical chain reactions

We now transition to the subsequent pathway initiated by the reduction of free radicals, leading to signal transduction and the manifestation of multiple phenotypes [13]. Lipid

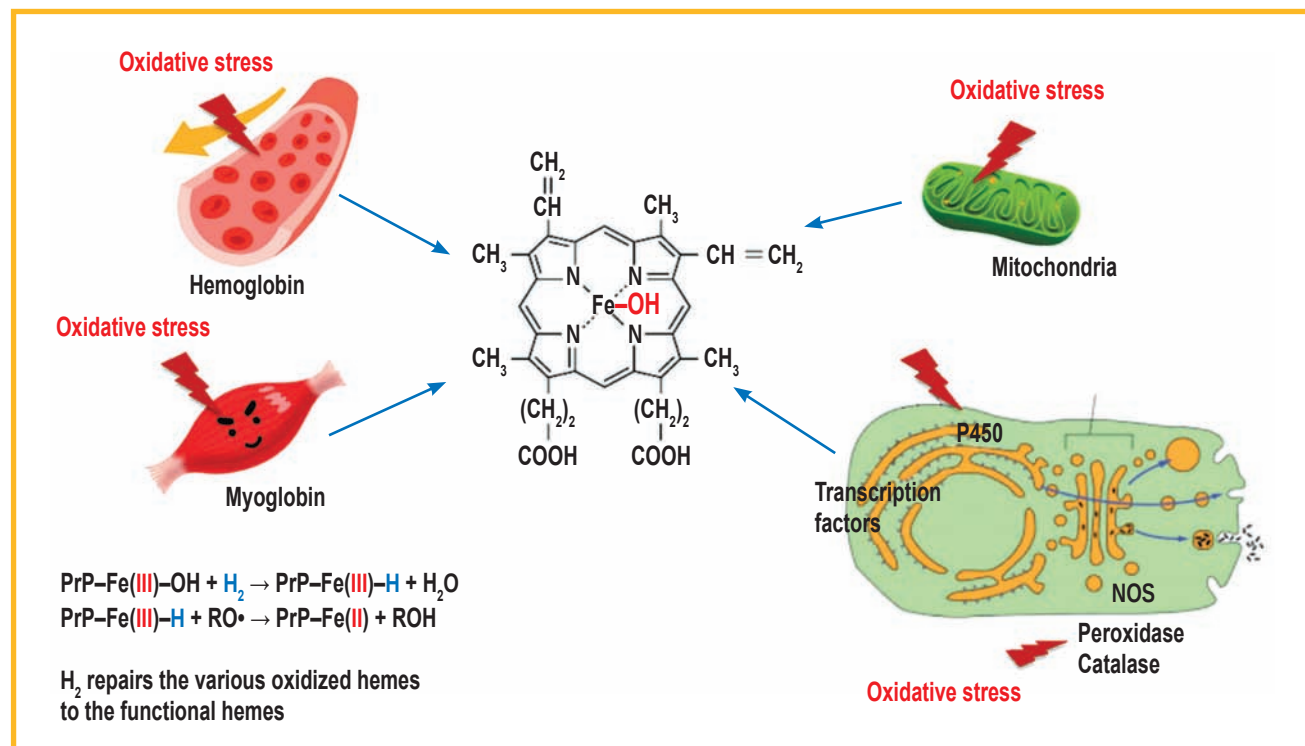


Figure 2. Molecular hydrogen targets oxidized heme, explaining its diverse effects. Heme, abundant in the body, serves various functions including as hemoglobin in blood, myoglobin in muscles, mitochondrial components, P450 detoxifying enzymes, NO synthase, antioxidant enzymes, and transcription factors in the nucleus. These heme molecules function in highly oxidative environments, and oxidized heme loses its functional capacity

Note: P450, enzymes of the P450 family; NOS, NO synthase.

peroxides (LPOs) accumulate as a result of free radical chain reactions. In the initiation phase, $\bullet\text{OH}$ radicals extract hydrogen atoms from polyunsaturated fatty acids, forming lipid radicals. These lipid radicals undergo further conversion into lipid peroxy radicals and subsequently lipid hydroperoxides during the free radical chain reaction, ultimately resulting in peroxide accumulation (LPO). LPO is known to induce ferroptosis [21]. Therefore, H_2 can mitigate this type of cell death by inhibiting LPO accumulation [22].

In signal transduction pathways, end-products derived from LPOs, such as 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE), often function as second messengers. Decreased levels of 4-HNE induce PGC-1 α via the subsequent Akt/FoxO1 signaling pathway [23]. Notably, the multifunctionality of PGC-1 α can further contribute to the diverse functions of H_2 , including its role as an energy metabolism stimulator.

Considering an alternative pathway involving H_2 , oxidized phospholipids (OxPLs) are known to exert various biological effects on different cell types, including the activation of Ca^{2+} signaling. During OxPL formation, H_2 may modify OxPLs, with the modified H-OxPLs potentially acting as antagonists. Consequently, Ca^{2+} signaling is suppressed by this antagonist, thereby linking H_2 to Ca^{2+} signaling and the Ca^{2+} -dependent transcription factor NFAT [24]. NFAT transcribes the following genes involved in inflammation: transcription factors (EGR-1, KLF2, ATF3, JUNB, and NFkB2), cytokines (TNF- α and IL-8), and enzymes (cyclooxygenase-2 (COX-2)) [24]. Therefore, H_2 can suppress inflammation by decreasing the expression of pro-inflammatory factors [13].

Figure 3 illustrates the pathways that H_2 exerts the multiple functions.

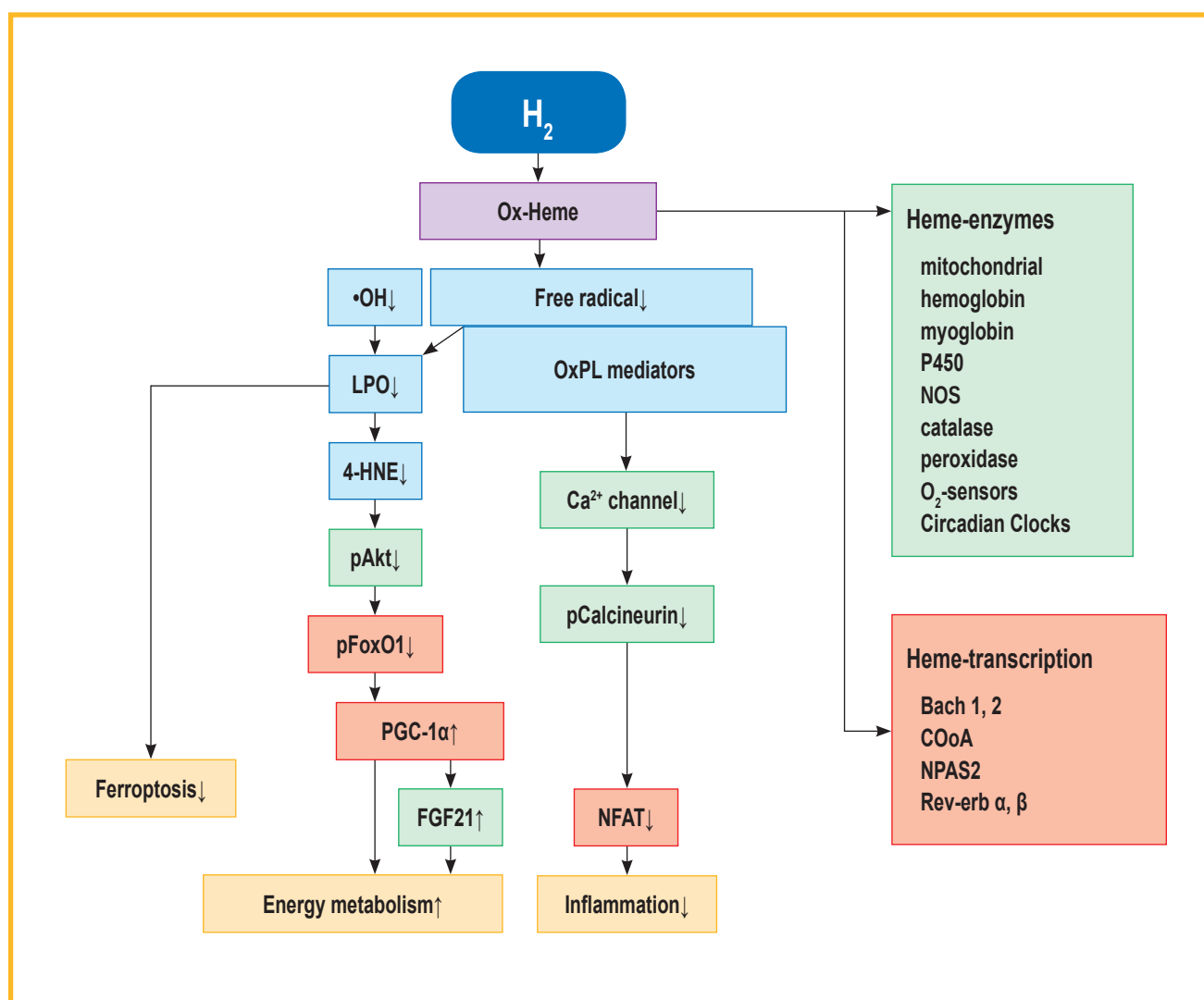


Figure 3. Molecular hydrogen mediates multiple functions via various pathways. Heme-Fe(III) containing H catalyzes reactions with free radicals, modifying them and suppressing ferroptosis by reducing lipid peroxide accumulation. Alternatively, the modified mediators contribute to enhanced energy metabolism and inflammation suppression. Hydrogen facilitates the repair of oxidized heme, thereby activating various heme-containing enzymes and transcription factors

Note: Ox-Heme, oxidized heme; OxPL mediators, oxidized phospholipid mediators; pCalcineurin, phosphorylated calcineurin; NOS, NO synthase; LPO, lipid peroxidation products; 4-HNE, 4-hydroxy-2-nonenal; NFAT, nuclear factor of activated T-cells; pAkt, phosphorylated protein kinase B; pFoxO1, phosphorylated FoxO1 protein (Forkhead family protein); PGC-1 α , a coactivator of peroxisome proliferator-activated receptor γ -receptor 1 α ; FGF21, fibroblast growth factor 21; Rev-erb α,β , nuclear receptors Rev-erb α, β ; COoA, CO-sensitive transcription activator; Bach 1,2, proteins of the Bach 1 and 2 family.

Indirect hormonal regulation by molecular hydrogen

Hormones play crucial roles in regulating various functions within the body. H_2 has been shown to modulate hormones and cytokines in specific tissues, affecting target cells even when it doesn't directly reach them at necessary concentrations. This suggests that H_2 can exert beneficial effects through indirect mechanisms, possibly involving second messenger systems under hormonal regulation.

Ghrelin is a hormone produced in the stomach that plays a role in appetite regulation and energy balance. H_2 has been found to increase the expression of ghrelin hormone. This suggests that H_2 may influence appetite and energy balance by modulating ghrelin levels, potentially affecting functions in the brain [25].

FGF21 is a protein hormone that plays a role in regulating energy metabolism, particularly in response to fasting and dietary conditions. H_2 has been shown to stimulate energy metabolism by increasing the expression of FGF21. This suggests that H_2 may have metabolic effects through its modulation of FGF21 levels [26].

As mentioned, H_2 has been shown to decrease the expression of pro-inflammatory cytokines, thereby reducing inflammation. This suggests that H_2 may have potential therapeutic benefits in conditions characterized by inflammation.

From animal experiments to clinical studies

H_2 has been examined in 200 animal models, yielding positive results and paving the way for transition from animal experiments to clinical trials [27, 28].

Health and wellness

H_2 represents a novel approach in the domains of health, wellness, and beauty. Ongoing research is exploring its multifaceted potential benefits, encompassing enhanced exercise capacity, improved liver function, cardiovascular health, mental well-being, and mitigation of oxidative stress and aging. Continued investigation is imperative to fully elucidate the broad spectrum of health advantages offered by H_2 water.

The beneficial effects of H_2 on the daily lives of healthy individuals were initially examined by administering H_2 water. Consumption of H_2 water was found to ameliorate mood, anxiety, and autonomic function in routine daily life situations without undue stress [29].

The impact of H_2 on exercise has been substantiated through numerous animal experiments and clinical studies involving ingestion of H_2 water and inhalation of hydrogen gas. Evidence has demonstrated various benefits, including reduction of post-exercise fatigue, improvement in motor function, and mitigation of muscle damage [30–33]. While achieving consistent results across all studies is challenging due to variations in exercise capacity among individuals, a meta-analysis has shown statistically significant reductions in fatigue following exercise [34]. Through meticulous research, hydrogen is anticipated to continue contributing to enhancing athletic performance among

professional athletes and promoting the health of the general populace.

H_2 facilitates alcohol metabolism [35], and clinical trials have revealed that consuming H_2 suppresses hangovers [36].

The effects of H_2 on the skin, including atopic conditions, have been acknowledged [37]. Moreover, H_2 is garnering attention not only for its therapeutic applications in skin diseases but also for its potential in beauty treatments [38].

A series of studies demonstrating the positive impact of drinking H_2 water on quality of life has been compiled into a Systematic Review Article [39].

Ischemia-reperfusion injury

Ischemia-reperfusion injury occurs when blood supply to organs is restricted, followed by subsequent reperfusion and re-oxygenation, leading to severe oxidative stress. Conditions such as cardiac or cerebral infarction, cardiac arrest, organ transplantation, and liver resection can induce ischemia-reperfusion injury upon restoration of blood flow.

Our initial study in *Nature Medicine* utilized a cerebral infarction model to demonstrate the *in vivo* effects of H_2 . Inhalation of 2% H_2 during reperfusion after cerebral infarction suppressed nerve cell death and subsequently led to improvements in body temperature and nerve function [3].

Subsequently, a randomized clinical trial was conducted on cerebral infarction patients. Twenty-five patients received inhaled 3% hydrogen gas, while 25 patients received conventional medicine alone. Improvement was observed in NIH Stroke Clinical Scale scores and MRI results. Additionally, rehabilitation proceeded smoothly with hydrogen gas inhalation. Positive effects were also observed in clinical trials involving patients with cardiac infarction [40].

Cardiac arrest also induces ischemia-reperfusion injury, particularly impacting the brain. Rats subjected to cardiopulmonary arrest were treated with 3% H_2 gas inhalation upon heart rate restoration, resulting in improved brain protection and pathological determination, leading to enhanced memory and motor function [41].

Typically, research begins with small animals, followed by studies in larger animals such as dogs or pigs, and in some cases, monkeys. Clinical trials are the final step. However, due to the significant brain protection observed, H_2 was certified by the Japanese Minister of Health, Labour, and Welfare as an advanced therapy B for post-cardiac arrest syndrome.

The multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial was conducted. The patients inhaled 2% H_2 with O_2 in addition to thermoregulatory therapy, and mortality and neurological outcomes were investigated. Strikingly, the 90-day mortality of H_2 plus thermoregulatory therapy was less than half of that receiving only the thermoregulatory (39% to 15%), and 46% of the H_2 group was recovered without sequelae, whereas only 21% of the control group was recovered without sequelae. These results strongly suggest that practical use of hydrogen therapy will save many lives and livelihoods, underscoring the profound impact of hydrogen on life and death [42] (Figure 4).

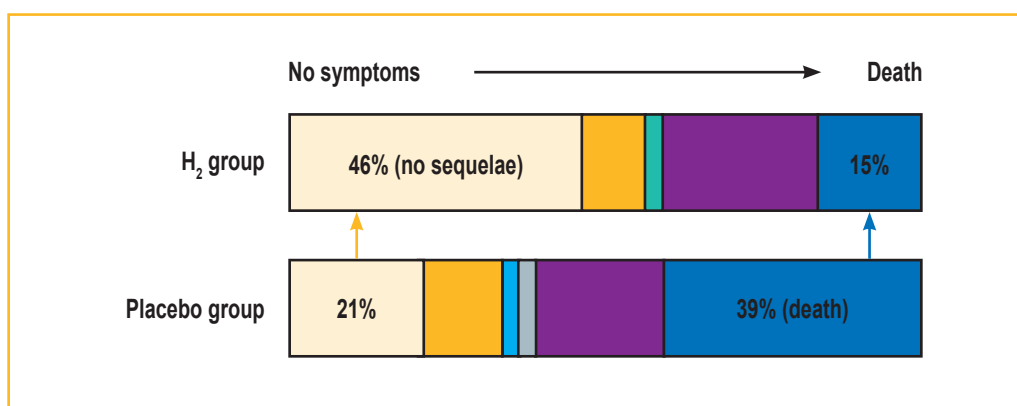


Figure 4. Hydrogen gas reduces mortality and improves patient outcomes. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial demonstrated the significant impact of hydrogen gas. Mortality rates were halved, while the number of patients without sequelae doubled. Hydrogen gas had a profound effect on patient survival

Metabolic syndrome

Metabolic syndrome is characterized by at least three of the following medical conditions: abdominal obesity, hypertension, hyperglycemia, hypertriglyceridemia, and low levels of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, increasing the risk of developing cardiovascular disease and type 2 diabetes. Atherosclerotic cardiovascular and cerebrovascular diseases are major contributors to global morbidity and mortality [43].

Utilizing db/db mice as models for obesity and diabetes, characterized by uncontrolled appetite leading to overeat-

ing and subsequent obesity and diabetes, we observed that consumption of H₂ water resulted in reductions in body fat, blood glucose levels, insulin levels, and blood triglycerides. Notably, hydrogen water intake did not affect food or water intake or motor activity compared to control mice, indicating potential enhancement of energy metabolism [26] (Figure 5).

In a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, with sub-analyses conducted in the oxidative stress enhancement group, hydrogen water consumption was associated with reductions in body mass index, total fat area, and hip and waist circumferences.

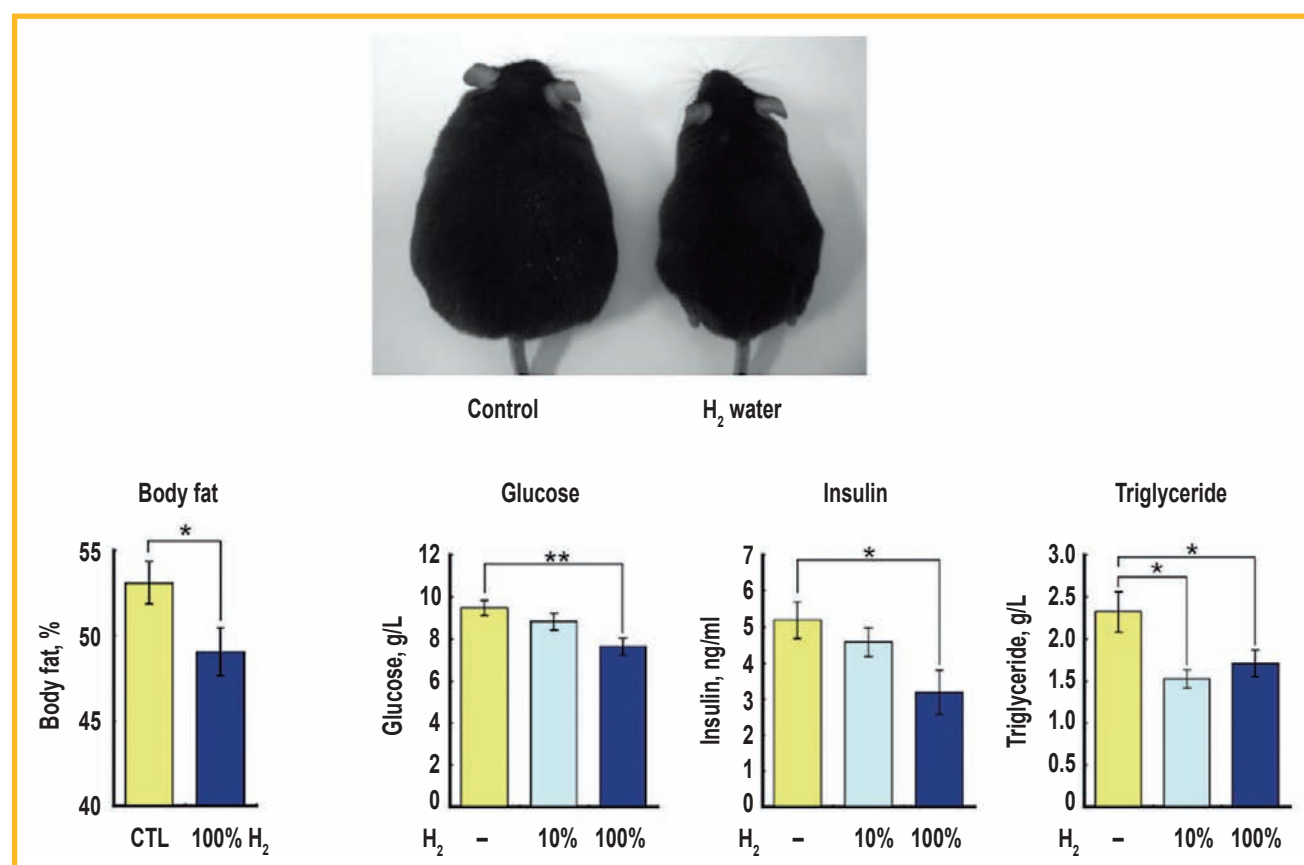


Figure 5. Hydrogen water suppresses obesity in db/db mutant mice. Control and hydrogen water-treated mice exhibited similar food and water intake and locomotor activity. However, drinking hydrogen water led to reductions in body fat, blood sugar levels, insulin levels, and blood triglycerides

We demonstrated the suppression of arteriosclerosis with H₂ water consumption in a murine model of arteriosclerosis [44], and ongoing clinical trials are further investigating this effect [43].

Regarding metabolic syndrome, a meta-analysis of eligible studies confirmed that drinking hydrogen water leads to reductions in blood lipids and cholesterol levels [45].

Dementia, Alzheimer's disease

Alzheimer's disease presents a formidable challenge, particularly due to its strongest risk factor, aging, which implicates multiple causative factors in its onset. Conversely, H₂ offers a multifaceted approach, encompassing antioxidant, anti-neuroinflammatory, anti-cell death, and energy metabolism-stimulating properties. Consequently, H₂ holds potential for prophylactic effects against Alzheimer's disease. In addition, H₂ has the advantage to reach the brain by crossing the blood-brain barrier (BBB) by gaseous diffusion without a specific drug delivery system.

Our attention was drawn to the observation that when animals are confined to small spaces and subjected to physical stress, oxidative stress accumulates in the brain, leading to impaired memory function. Upon administering H₂ water to physically stressed mice, we observed a suppression of the decline in memory function [46].

Next, to investigate the potential for suppress the decline of memory ability, we employed genetic manipulation to create dementia model mice, administering hydrogen water over six months from 14 to 18 months of age. Cognitive assessments utilizing Y-maze analysis revealed that hydrogen water mitigated memory decline and suppressed neurodegeneration in the hippocampus [47] (Figure 6).

Subsequently, a randomized, placebo-controlled clinical trial targeting subjects with mild cognitive impairment,

a precursor to dementia, was conducted. Participants consumed 300 mL of hydrogen water daily for one year, with cognitive status assessed using the ADAS-cog scale [48]. Subgroup analysis focusing on subjects with APOE4 [49], a significant dementia risk factor, demonstrated significant symptom improvement with hydrogen treatment, surpassing the efficacy of approved medications [47].

In a clinical study involving eight severe Alzheimer's disease patients, inhalation of 3% hydrogen gas twice daily for six months yielded notable cognitive enhancement, assessed by ADAS-cog, persisting for an additional six months post-treatment cessation. Additionally, tensor diffusion imaging via MRI [50] revealed increased neuronal activity [51, 52]. Concurrently, a Korean study demonstrated reduced Alzheimer's disease markers with inhaled hydrogen gas [53], while a Chinese study reported symptomatic improvement in Alzheimer's patients [54].

The potential of H₂ for improving or slowing-down Alzheimer's disease is expected from various aspects [55].

Cancer management

We have demonstrated H₂'s potential in alleviating adverse effects induced by chemotherapy and radiotherapy by animal experiments and clinical studies [56, 57].

Inhalation of H₂ gas has shown promise in improving outcomes for patients with advanced cancer, possibly mediated by two mechanisms: firstly, by reducing PD-1 expression on CD8⁺ T-cells, thus enhancing immune function; and secondly, by enhancing mitochondrial activation via the 4-HNE/Akt/FoxO1 pathway, thereby mitigating mitochondrial dysfunction and boosting immune activity [58, 59].

H₂ emerges as a promising therapy for cancer treatment, supported by a systematic review encompassing 27 articles [60].

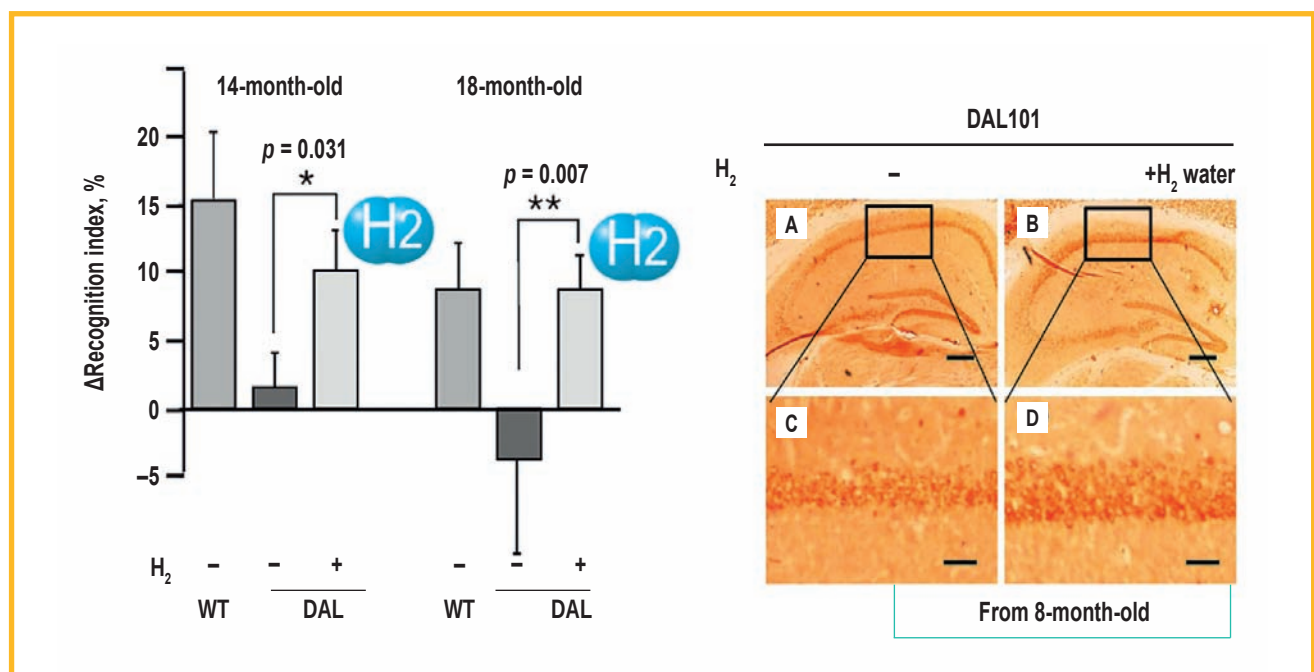


Figure 6. Molecular hydrogen mitigates age-dependent dementia in mice. Dementia model mice were provided with hydrogen water and subjected to cognitive assessments using Y-maze analysis. Administration of hydrogen water for six months, from 14 to 18 months of age, suppressed memory decline and neurodegeneration in the hippocampus

Conclusion

H₂ potentially presents remarkable therapeutic potential, benefiting patients with various severe ailments and promoting health and well-being in diverse populations. Hydrogen therapy may be a simple and low-cost treatment with minimum adverse effects, and may contribute to solving many of the serious problems facing today's society, so its mission is to receive public approval and to put it into practical use in the real world. However, further large-scale clinical studies are warranted to fully validate its efficacy and address current limitations, with the ultimate goal of curing severe diseases and enhancing quality of life across numerous medical conditions.

References

- Yagi T., Higuchi Y. Studies on hydrogenase. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2013; 89 (1): 16–33. DOI: 10.2183/pjab.89.16.
- Hansen M., Perner M. Hydrogenase gene distribution and H₂ consumption ability within the Thiomicrospira lineage. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 99. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00099.
- 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.
- Ohta S. Development of hydrogen medicine and biology: potential for various applications in diverse fields. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27 (5): 583–584. DOI: 10.2174/138161282705210211144515.
- 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.
- Li L., Lou W., Kong L., Shen W. Hydrogen commonly applicable from medicine to agriculture: from molecular mechanisms to the field. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27 (5): 747–759. DOI: 10.2174/1381612826666201207220051.
- Sano M., Ichihara G., Katsumata Y. et al. Pharmacokinetics of a single inhalation of hydrogen gas in pigs. *PLoS One.* 2020; 15 (9): e0234626. DOI: 10.1371/journal.pone.0234626.
- 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.
- Li J., Wang C., Zhang J.H. et al. Hydrogen-rich saline improves memory function in a rat model of amyloid-beta-induced Alzheimer's disease by reduction of oxidative stress. *Brain Res.* 2010; 1328: 152–161. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.02.046.
- Takahashi H. Application of hydrogen in ophthalmology. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27 (5): 592–594. DOI: 10.2174/1381612826666201019103446.
- 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.
- Cole A.R., Sperotto F., DiNardo J.A. et al. Safety of prolonged inhalation of hydrogen gas in air in healthy adults. *Crit. Care Explor.* 2021; 3 (10): e543. DOI: 10.1097/cce.0000000000000543.
- Ohta S. Direct targets and subsequent pathways for molecular hydrogen to exert multiple functions: focusing on interventions in radical reactions. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27 (5): 595–609. DOI: 10.2174/1381612826666200806101137.
- Wood K.C., Gladwin M.T. The hydrogen highway to reperfusion therapy. *Nat. Med.* 2007; 13 (6): 673–674. DOI: 10.1038/nm0607-673.
- Jin Z., Zhao P., Gong W. et al. Fe-porphyrin: a redox-related biosensor of hydrogen molecule. *Nano Research.* 2023; 16 (2): 2020–2025. DOI: 10.1007/s12274-022-4860-y.
- Sun X., Ohta S., Zhang J.H. Discovery of a hydrogen molecular target. *Med. Gas Res.* 2023; 13 (2): 41–42. DOI: 10.4103/2045-9912.356472.
- Ohta S. Molecular hydrogen may activate the transcription factor Nrf2 to alleviate oxidative stress through the hydrogen-targeted porphyrin. *Aging Pathobiol. Ther.* 2023; 5 (1): 25–32. DOI: 10.31491/APT.2023.03.104.
- Zhou Y., Wu H., Zhao M. et al. The Bach family of transcription factors: a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2016; 50 (3): 345–356. DOI: 10.1007/s12016-016-8538-7.
- Igarashi K., Kurosaki T., Roychoudhuri R. BACH transcription factors in innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2017; 17 (7): 437–450. DOI: 10.1038/nri.2017.26.
- Song Q., Mao X., Jing M. et al. Pathophysiological role of BACH transcription factors in digestive system diseases. *Front. Physiol.* 2023; 14: 1121353. DOI: 10.3389/fphys.2023.1121353.
- Dixon S.J., Pratt D.A. Ferroptosis: A flexible constellation of related biochemical mechanisms. *Mol. Cell.* 2023; 83 (7): 1030–1042. DOI: 10.1016/j.molcel.2023.03.005.
- Iuchi K., Nishimaki K., Kamimura N., Ohta S. Molecular hydrogen suppresses free-radical-induced cell death by mitigating fatty acid peroxidation and mitochondrial dysfunction. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2019; 97 (10): 999–1005. DOI: 10.1139/cjpp-2018-0741.
- Kamimura N., Ichimiya H., Iuchi K., Ohta S. Molecular hydrogen stimulates the gene expression of transcriptional coactivator PGC-1α to enhance fatty acid metabolism. *NPJ. Aging. Mech. Dis.* 2016; 2: 16008. DOI: 10.1038/npjamd.2016.8.
- Iuchi K., Imoto A., Kamimura N. et al. Molecular hydrogen regulates gene expression by modifying the free radical chain reaction-dependent generation of oxidized phospholipid mediators. *Sci. Rep.* 2016; 6: 18971. DOI: 10.1038/srep18971.
- 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.
- Kamimura N., Nishimaki K., Ohsawa I., Ohta S. Molecular hydrogen improves obesity and diabetes by inducing hepatic FGF21 and stimulating energy metabolism in db/db mice. *Obesity (Silver Spring).* 2011; 19 (7): 1396–1403. DOI: 10.1038/oby.2011.6.
- Nicolson G.L., de Mattos G.F., 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.
- Johnsen H.M., Hiorth M., Klaveness J. Molecular hydrogen therapy—a review on clinical studies and outcomes. *Molecules.* 2023; 28 (23): 7785. DOI: 10.3390/molecules28237785.
- Mizuno K., Sasaki A.T., Ebisu K. et al. Hydrogen-rich water for improvements of mood, anxiety, and autonomic nerve function in daily life. *Med. Gas Res.* 2018; 7 (4): 247–255. DOI: 10.4103/2045-9912.222448.
- 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.
- Botek M., Krejci J., McKune A.J., Sladeckova B. Hydrogen-rich water supplementation and up-hill running performance: effect of athlete performance level. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 2020; 15 (8): 1193–1196. DOI: 10.1123/ijsspp.2019-0507.
- Ostojic S.M. Hydrogen gas as an exotic performance-enhancing agent: challenges and opportunities. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27 (5): 723–730. DOI: 10.2174/1381612826666200922155242.
- Botek M., Krejci J., McKune A. et al. Hydrogen rich water consumption positively affects muscle performance, lactate response, and alleviates delayed onset of muscle soreness after resistance training. *J. Strength Cond. Res.* 2022; 36 (10): 2792–2799. DOI: 10.1519/jsc.0000000000003979.
- Zhou K., Liu M., Wang Y. et al. Effects of molecular hydrogen supplementation on fatigue and aerobic capacity in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Front. Nutr.* 2023; 10: 1094767. DOI: 10.3389/fnut.2023.1094767.
- Liu H., Kang X., Ren P. et al. Hydrogen gas ameliorates acute alcoholic liver injury via anti-inflammatory and antioxidant effects and regulation of intestinal microbiota. *Int. Immunopharmacol.* 2023; 120: 110252. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110252.
- Lv X., Lu Y., Ding G. et al. Hydrogen intake relieves alcohol consumption and hangover symptoms in healthy adults: a randomized and placebo-controlled crossover study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2022; 116 (5): 1208–1218. DOI: 10.1093/ajcn/nqac261.
- Hu A., Yamaguchi T., Tabuchi M. et al. A pilot study to evaluate the potential therapeutic effect of hydrogen-water bathing on atopic dermatitis in humans. *Adv. Integr. Med.* 2024; 11 (1): 2–9. DOI: 10.1016/j.aimed.2023.10.003.

38. Bajgai J., Lee K.J., Rahman M.H. et al. Role of molecular hydrogen in skin diseases and its impact in beauty. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27 (5): 737–746. DOI: 10.2174/1381612826666200925124235.
39. Dhillon G., Buddhavarapu V., Grewal H. et al. Hydrogen water: extra healthy or a hoax? – A systematic review. *In. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (2): 973. DOI: 10.3390/jjms25020973.
40. Ono H., Nishijima Y., Ohta S. et al. Hydrogen gas inhalation treatment in acute cerebral infarction: a randomized controlled clinical study on safety and neuroprotection. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2017; 26 (11): 2587–2594. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.012.
41. Hayashida K., Sano M., Kamimura N. et al. Hydrogen inhalation during normoxic resuscitation improves neurological outcome in a rat model of cardiac arrest independently of targeted temperature management. *Circulation.* 2014; 130 (24): 2173–2180. DOI: 10.1161/circulationaha.114.011848.
42. Tamura T., Suzuki M., Homma K. et al. Efficacy of inhaled hydrogen on neurological outcome following brain ischaemia during post-cardiac arrest care (HYBRID II): a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *EClinicalMedicine.* 2023; 58: 101907. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101907.
43. Qin S. Role of Hydrogen in atherosclerotic disease: from bench to Bedside. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27 (5): 713–722. DOI: 10.2174/1381612826666201124112152.
44. Ohsawa I., Nishimaki K., Yamagata K. et al. Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008; 377 (4): 1195–1198. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.10.156.
45. Todorovic N., Fernández-Landa J., Santibañez A. et al. The effects of hydrogen-rich water on blood lipid profiles in clinical populations: a systematic review and meta-analysis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023; 16 (2): 142. DOI: 10.3390/ph16020142.
46. Nagata K., Nakashima-Kamimura N., Mikami T. et al. Consumption of molecular hydrogen prevents the stress-induced impairments in hippocampus-dependent learning tasks during chronic physical restraint in mice. *Neuropsychopharmacology.* 2009; 34 (2): 501–508. DOI: 10.1038/npp.2008.95.
47. Nishimaki K., Asada T., Ohsawa I. et al. Effects of molecular hydrogen assessed by an animal model and a randomized clinical study on mild cognitive impairment. *Curr. Alzheimer Res.* 2018; 15 (5): 482–492. DOI: 10.2174/1567205014666171106145017.
48. Kueper J.K., Speechley M., Montero-Odasso M. The Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale (ADAS-Cog): modifications and responsiveness in pre-dementia populations. A narrative review. *J. Alzheimers Dis.* 2018; 63 (2): 423–444. DOI: 10.3233/jad-170991.
49. Ayyubova G. APOE4 is a risk factor and potential therapeutic target for Alzheimer's disease. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2024; 23 (3): 342–352. DOI: 10.2174/1871527322666230303114425.
50. Alm K.H., Bakker A. Relationships between diffusion tensor imaging and cerebrospinal fluid metrics in early stages of the Alzheimer's disease continuum. *J. Alzheimers Dis.* 2019; 70 (4): 965–981. DOI: 10.3233/jad-181210.
51. Ono H., Nishijima Y., Ohta S. Therapeutic inhalation of hydrogen gas for Alzheimer's disease patients and subsequent long-term follow-up as a disease-modifying treatment: An open label pilot study. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023; 16 (3): 434. DOI: 10.3390/ph16030434.
52. Ono H., Nishijima Y., Sakamoto M. et al. Long-term inhalation of hydrogen gas for patients with advanced Alzheimer's disease: a case report showing improvement in fecal incontinence. *Med. Res. Arch.* 2022; 10 (7). DOI: 10.18103/mra.v10i7.2951.
53. Rahman M.H., Bajgai J., Sharma S. et al. Effects of hydrogen gas inhalation on community-dwelling adults of various ages: a single-arm, open-label, prospective clinical trial. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12 (6): 1241. DOI: 10.3390/antiox12061241.
54. Dan Z., Li H., Xie J. Efficacy of donepezil plus hydrogen-oxygen mixture inhalation for treatment of patients with Alzheimer disease: a retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2023; 102 (30): e34382. DOI: 10.1097/md.00000000000034382.
55. He J., Liu F., Xu T. et al. The role of hydrogen therapy in Alzheimer's disease management: Insights into mechanisms, administration routes, and future challenges. *Biomed. Pharmacother.* 2023; 168: 115807. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115807.
56. Nakashima-Kamimura N., Mori T., Ohsawa I. et al. Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009; 64 (4): 753–761. DOI: 10.1007/s00280-008-0924-2.
57. Kang K.M., Kang Y.N., Choi I.B. et al. Effects of drinking hydrogen-rich water on the quality of life of patients treated with radiotherapy for liver tumors. *Med. Gas Res.* 2011; 1 (1): 11. DOI: 10.1186/2045-9912-1-11.
58. Akagi J., Baba H. Hydrogen gas restores exhausted CD8+ T cells in patients with advanced colorectal cancer to improve prognosis. *Oncol. Rep.* 2019; 41 (1): 301–311. DOI: 10.3892/or.2018.6841.
59. Akagi J., Baba H. Hydrogen gas activates coenzyme Q10 to restore exhausted CD8(+) T cells, especially PD-1(+)Tim3(+)terminal CD8(+) T cells, leading to better nivolumab outcomes in patients with lung cancer. *Oncol. Lett.* 2020; 20 (5): 258. DOI: 10.3892/ol.2020.12121.
60. 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/ap-jcp.2023.24.1.37.

Received: April 07, 2024

Accepted for publication: April 24, 2024

Author Information

Shigeo Ohta, Professor, Department of Neurology Medicine, Department of Neurology Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Institute for Advanced Medical Sciences, Nippon Medical University; e-mail: ohta@nms.ac.jp (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2539-470X>)

Терапия водородом: от идеи до практического применения

(перевод с английского)

Ш.Ота^{1,2}

¹ Кафедра неврологии Медицинского факультета Высшей медицинской школы Университета Дзюнтэндо: 2-1-1, Хонго, Бункё-ку, Токио, 113-8421, Япония

² Институт передовых медицинских наук Медицинского университета Ниппон (Япония): 1-25-16, Нэдзу, Бункё-ку, Токио, 113-8602, Япония

Резюме

Молекулярный водород (H_2) представляется лечебно-профилактическим средством без побочных эффектов. H_2 оказывает многогранное действие на различные типы клеток и органов благодаря взаимодействию с окисленными гемами по фундаментальному молекулярному механизму. Широкое действие H_2 объясняется обилием различных типов гемов как внутри, так и вне клеток. Запускаемые им пути опосредованы конечными или модифицированными продуктами перекисного окисления липидов и последующими свободнорадикальными цепными реакциями. Примечательно, что H_2 приносит пользу не только больным, но и здоровым людям, стремящимся улучшить свое здоровье и общее самочувствие. Миссия водородной медицины состоит в решении актуальных медицинских проблем, включая терапию при инфаркте мозга, постасистолическом синдроме, распространенных раковых заболеваниях, метаболическом синдроме и деменции. Для эффективной борьбы с этими грозными заболеваниями необходимо перейти от экспериментов на животных к клиническим исследованиям.

Ключевые слова: побочный эффект, болезнь Альцгеймера, рак, остановка сердца, клиническое исследование, гем, водородная медицина, перекисное окисление липидов, метаболический синдром, множественные функции, окисление, порфирин, передача сигнала.

Конфликт интересов. Автор оказывает услуги директорам компаний, занимающихся производством водорода, таких как H_2 water Japan, Inc. (Токио, Япония), Mitos, Co. Ltd. (Кавасаки, Япония) и H_2 Global Group s.r.o. (Острава, Чешская Республика), и является обладателем патента, связанного с использованием водорода.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Ота Ш., 2024

Для цитирования: Ота Ш. Терапия водородом: от идеи до практического применения (перевод с англ.). *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 624–633. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-624-633

Молекулярный водород (H_2), также известный как ди-водород, долгое время считался биологически инертным газом в отсутствие катализатора у млекопитающих, поскольку у них отсутствуют гены, кодирующие гидрогеназы, ферменты и участвующие в метаболизме H_2 у некоторых бактерий [1, 2]. Поэтому H_2 в клетках млекопитающих считался нефункциональным. Однако в январе 2005 г. стартовало исследование терапевтического потенциала H_2 , которое завершилось новаторской публикацией в журнале *Nature Medicine* (2007) «Водород действует как терапевтический антиоксидант, избирательно восстанавливая цитотоксические радикалы кислорода» [3]. Эта ключевая работа явилась вызовом для преобладающих представлений и заложила основу для растущей области водородной медицины и сельского хозяйства. Впоследствии глобальный интерес резко возрос и реализовался в проведении обширного спектра исследований в течение > 17 лет, в результате было опубликовано > 2 500 работ по всему миру [4].

Вскоре стали очевидны многогранные преимущества H_2 , а именно — его разнообразные функции и минимальные побочные эффекты [5]. Эти наблюдения на фоне благоприятного профиля безопасности H_2 явились катализатором множества клинических исследований. В 2016 г. правительством Японии одобрена терапия H_2 в качестве передового метода лечения постасистолического синдрома. Кроме того, продемонстрирован потенциал H_2 в повыше-

нии качества жизни в различных областях, включая здравоохранение, спорт и косметологию, а также в облегчении симптомов при различных патологиях. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*Food and Drug Administration* — FDA) в 2014 г. H_2 признан безопасным, ему присвоен статус «общепризнано безвредный» (*Generally Recognized as Safe* — GRAS), что облегчило продвижение H_2 в качестве напитка (вода, насыщенная H_2 , или «водородная вода»). Это признание регулирующих органов подчеркнуло благотворное воздействие H_2 как на здоровых людей, так и на лиц с различными заболеваниями. Более того, H_2 оказывает положительное влияние не только на людей, но и на высшие растения, и мог бы быть полезен в сельском хозяйстве [6]. Действительно, появились многочисленные исследования о влиянии H_2 на сельскохозяйственную продукцию, причем некоторые продукты уже доступны на коммерческой основе.

В статье представлены история зарождения водородной медицины и успехи в практическом применении водорода в различных областях с акцентом на результаты исследований.

Методы введения водорода, фармакокинетика и безопасность

Специальные механизмы транспорта H_2 в клетки отсутствуют. Благодаря своим уникальным физическим

свойствам (очень маленькая молекула, неионность, неполярность и немагнитность) H_2 может свободно диффундировать через биологические мембраны.

Существуют несколько путей введения H_2 в организм. Прямой и эффективным методом является вдыхание (ингаляции) газообразного H_2 с помощью аппаратов искусственной вентиляции легких, лицевых масок или назальных канюль. При вдыхании H_2 поглощается легкими, быстро распространяется по организму с артериальной кровью и через периферические кровеносные сосуды проникает в большинство тканей [7]. Таким образом, ингаляция становится предпочтительным методом борьбы с острым оксидативным стрессом (ОС): эффективные концентрации варьируются от 1 до 4 % (по объему), что соответствует концентрации в крови 8–32 мкМ. Следует отметить, что эти концентрации находятся в физиологически благоприятных пределах (концентрации H_2 4–75 % являются взрывоопасными).

Питьевая вода, насыщенная H_2 , является еще одним подходящим вариантом благодаря простоте употребления. H_2 легко растворяется в воде в концентрации до 0,8 мМ (1,6 мг / л) при атмосферном давлении и комнатной температуре, не влияя при этом на pH. При проглатывании H_2 попадает из желудка в воротную вену через тощую вену с последующим переносом в течение 10 мин. Примечательно, что концентрация H_2 остается функционально значимой в печени и поддерживается на уровне 10–20 мкМ в течение 1–2 ч, что аналогично концентрациям, достигаемым при вдыхании 1,2–4 % газообразного H_2 [8].

Внутривенное или внутрибрюшинное введение H_2 , растворенного в физиологическом растворе (H_2 -насыщенный физиологический раствор) опробовано на животных моделях, и на пациентах [9]. Кроме того, предлагается метод прямой доставки в глаза с помощью глазных капель физиологического раствора с H_2 [10].

По данным клинического исследования *K. Igarashi et al.* (2019) показано, что такие глазные капли защищают роговицу во время операции по удалению катаракты. Кроме того, проникновение H_2 в органы можно обеспечить с помощью водяной бани с добавлением H_2 во время консервации органов в холоде перед их трансплантацией. H_2 может проникать через кожу и широко распространяться по организму, что указывает на возможность использования H_2 в повседневной жизни в форме теплых водородных ванн.

Примечательно, что H_2 не проявляет цитотоксичности даже в высоких концентрациях, что подтверждено результатами различных исследований. Валидированы стандарты безопасности при вдыхании газообразного H_2 под высоким давлением, в частности, в составе газовых смесей для глубоководного погружения для предотвращения декомпрессионной болезни и эмболии артерий [11]. По данным клинических исследований подтвержден профиль безопасности H_2 [12], обусловленный его инертной природой, при этом отсутствие токсических эффектов понятно и приемлемо.

Восстановление отдельных активных форм кислорода

Водород проявляет замечательную селективность при восстановлении высокоокислительных активных форм кислорода: он действует на гидроксильные радикалы ($\cdot OH$) и пероксинитрит ($ONOO^-$), оставаясь при этом инертным по отношению к супероксиду ($\cdot O_2^-$), перекиси водорода (H_2O_2) и оксиду азота (NO) [3]. Очевидно, что H_2 защищает клетки от действия $\cdot OH$ (рис. 1). Эффективность снижения $\cdot OH$ продемонстрирована не только в культурах клеток, но и в различных тканях, в т. ч. участвующих в противорадиационной защите яичек, повреждении гемопоэтических

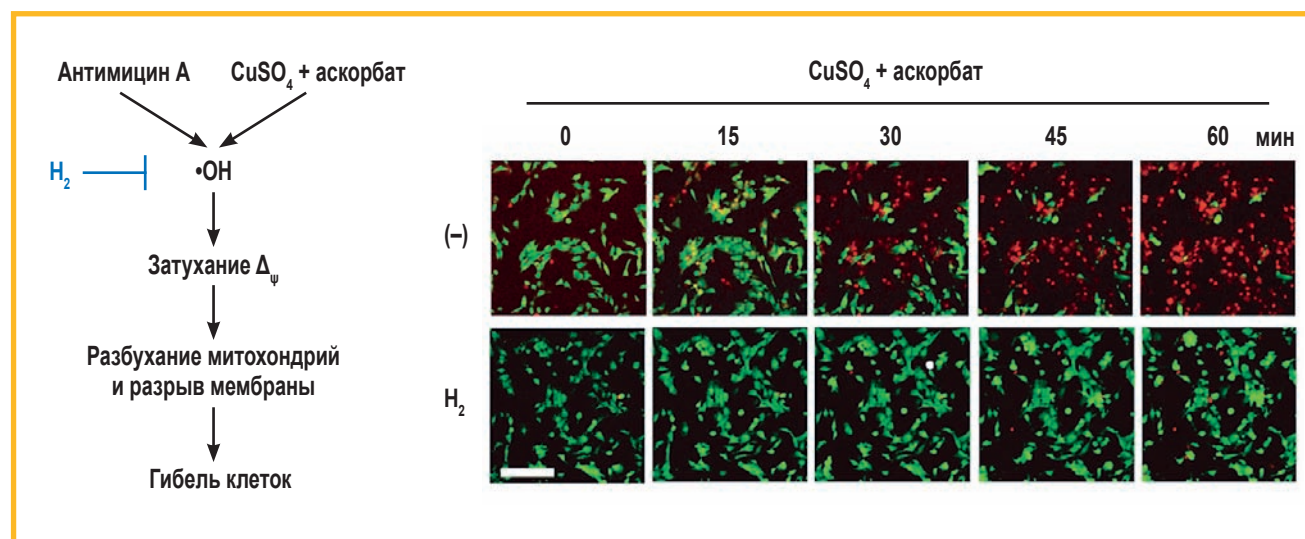


Рис. 1. Защитный эффект молекулярного водорода. Гидроксильные радикалы генерировались в культурах клеток с помощью реакции Фентона (левая панель). Зеленые и красные точки в правой части обозначают живые и мертвые клетки соответственно. В отсутствие молекулярного водорода в питательной среде большинство клеток погибли в течение 1 ч под действием гидроксильных радикалов из-за их высокой окислительной природы и разрушающего воздействия на клетки. Молекулярный водород в составе питательной среды обеспечивал выживание клеток при воздействии гидроксильных радикалов

Примечание: $\cdot OH$ – гидроксильные радикалы; $\Delta\psi$ – трансмембранная разность электрохимических потенциалов.

стволовых клеток при общем облучении тела, а также при гипероксии, гипоксии / реоксигенации легких, ишемии-реперфузии сетчатки и воздействии ультразвука на сетчатку [13].

Несмотря на значительные достижения в водородной медицине, уже более 15 лет остается без ответа фундаментальный вопрос относительно механизма восстановления $\cdot\text{OH}$. В водных растворах $\cdot\text{OH}$ реагирует с H_2 значительно медленнее ($0,35 \times 10^{-8} \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$), чем в живых клетках [14]. Примечательно, что для реакции с H_2 обычно требуется металлический катализатор, однако в живых клетках нет таких металлов, как Cu, Fe, Ni и Pt. Отсутствие органического катализатора H_2 также затрудняет понимание этих реакций. Это несоответствие скорости реакции в гомогенных водных растворах и живых клетках уже давно является предметом дискуссий.

Этот феномен объясняется по результатам недавнего исследования группы профессора Qianjun He (Шанхай, Шэньчжэнь, Китай), материалы которого опубликованы в журнале *Nano Research*. Окисленная форма Fe-порфирина, известная как гематин, идентифицирована как первичная молекулярная мишень / биосенсор H_2 [15]. Здесь используется термин «гем» в широком смысле вместо термина «порфирин». Гидроксигруппа ($-\text{OH}$), конъюгированная с Fe(III)-содержащим гемом, может быть заменена на водород ($-\text{H}$) посредством реакции с H_2 . Атом H группы $-\text{H}$ действует как гидрид, эффективно улавливая гидроксильные радикалы ($\cdot\text{OH}$), как показано в уравнении химической реакции:

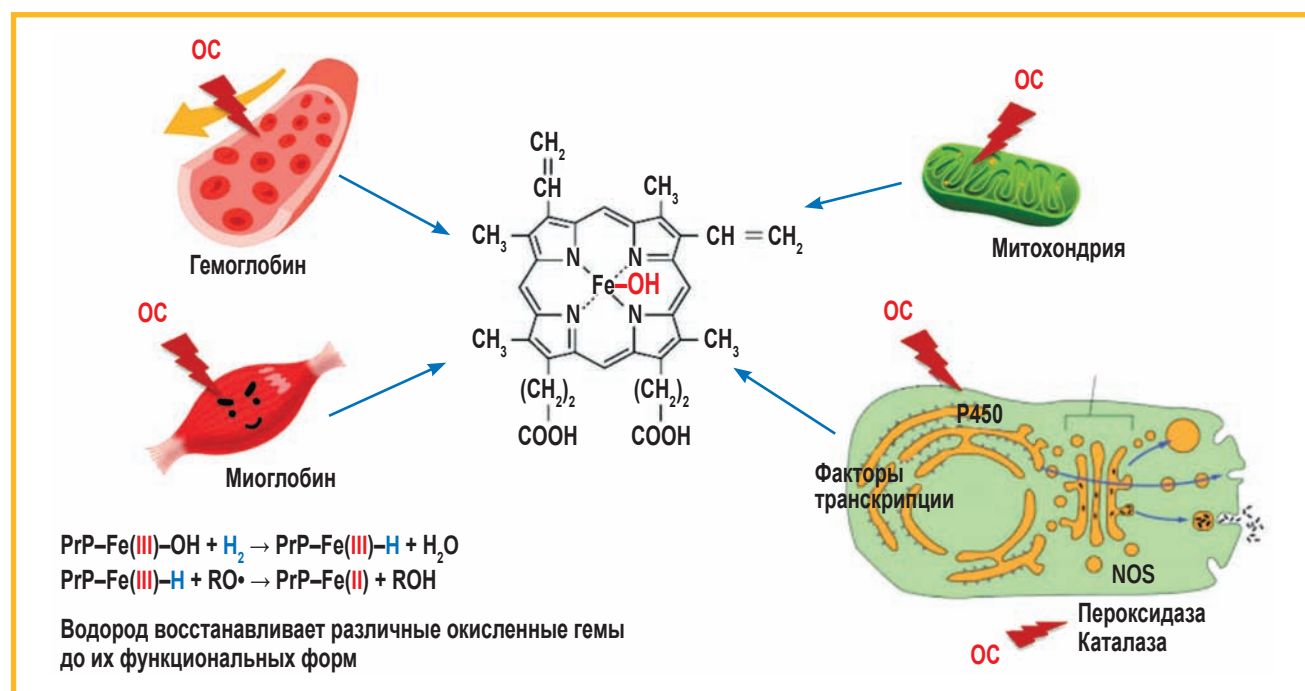


Кроме того, показано, что гем с Fe(II) служит катализатором ряда реакций, способствуя восстановлению свободных радикалов. Эти каталитические реакции играют ключевую роль в восстановлении окислительных повреждений и поддержании клеточного гомеостаза [16].

Многофункциональность молекулярного водорода, обусловленная взаимодействием с гемом

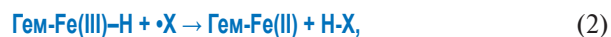
Учитывая разнообразные клеточные функции H_2 , можно было бы предположить, что H_2 оказывает каждый эффект путем взаимодействия с конкретной мишенью, что потенциально подразумевает многочисленные мишени, опосредующие его функции. Однако обилие разнообразных типов гема, каждый из которых выполняет свою роль, позволяет предположить, что многофункциональность H_2 может быть обусловлена воздействием на разные варианты гемов, принадлежащие одной группе.

Гемы встречаются во всем организме как внутри, так и вне клеток. Они играют решающую роль в транспортировке и использовании кислорода, что видно по уровню гемоглобина и миоглобина в крови и мышечных тканях соответственно. Более того, гем обеспечивает перенос электронов как компонент цитохрома в цепи переноса электронов митохондрий. В цитозоле от гема зависит функционирование основных антиоксидантных ферментов, таких как каталаза, пероксидаза, P450 и синтаза оксида азота (NO) (рис. 2). Эти гем-содержащие ферменты, несущие Fe(II), выполняют разнообразные функции, в первую очередь опосредуя окислительно-восстановитель-



ные реакции, предрасположены к окислительному повреждению при ОС [17].

H₂ может восстанавливать различные окисленные формы гема, такие как Гем-Fe(III)-ОН, до соответствующих функциональных форм, таких как Гем-Fe(II), посредством следующих специфических реакций:



где $\bullet\text{X}$ — окислительные свободные радикалы, такие как $\bullet\text{ОН}$.

Важно отметить, что H₂ воздействует на окисленную нефункциональную форму гема. Таким образом, в патологических (окислительных) условиях H₂ оказывает селективное действие, не влияя на функциональный и восстановленный гем [17].

Кроме того, некоторые факторы транскрипции, такие как NPAS2 и семейство белков Bach, содержат гем [18–20]. Следовательно, H₂ потенциально может регулировать транскрипцию путем модификации окисленного гема для экспрессии различных фенотипов.

Примечательно, что и другие медицинские газы, такие как оксид азота (NO), сероводород (H₂S) и моноксид углерода (CO), также воздействуют на гем-содержащие молекулы, что указывает на схожесть механизмов их действия.

Последующие пути, опосредованные конечными или модифицированными продуктами перекисного окисления липидов с последующими свободнорадикальными цепными реакциями

Следующий путь, инициируемый восстановлением свободных радикалов, приводит к передаче сигнала и проявлению множественных фенотипов [13]. Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) накапливаются в результате свободнорадикальных цепных реакций. В фазе инициации радикалы $\bullet\text{ОН}$ забирают атомы водорода из полиненасыщенных жирных кислот, образуя липидные радикалы. Эти липидные радикалы подвергаются дальнейшему преобразованию в липидные пероксирадикалы и далее — в липидные гидропероксиды в ходе свободнорадикальной цепной реакции, что в конечном итоге приводит к накоплению пероксидов (ПОЛ). Известно, что ПОЛ вызывает ферроптоз [21]. H₂ может препятствовать гибели клеток по этому сценарию, подавляя накопление ПОЛ [22].

Конечные продукты, полученные из ПОЛ, такие как 4-гидрокси-2-нонenal (4-HNE), часто действуют как вторичные мессенджеры в путях передачи сигнала. Снижение уровня 4-HNE индуцирует PGC-1 α через сигнальный путь Akt/FoxO1 [23]. Примечательно, что многофункциональность PGC-1 α может дополнительно способствовать проявлению разнообразных функций H₂, включая его роль стимулятора энергетического метаболизма.

Что касается альтернативного пути с участием H₂, то известно, что окисленные фосфолипиды (ОхPL) оказывают различные биологические эф-

фекты на разные типы клеток, включая активацию передачи сигналов Ca²⁺. При формировании ОхPL H₂ может модифицировать ОхPL, при этом модифицированные Н-ОхPL, возможно, действуют как антагонисты, а подавление передачи сигналов Ca²⁺ этими антагонистами связывает H₂ с передачей сигналов Ca²⁺ и Ca²⁺-зависимым фактором транскрипции NFAT [24]. NFAT, в свою очередь, транскрибирует гены следующих веществ, участвующих в воспалении: факторы транскрипции (EGR-1, KLF2, ATF3, JUNB и NFkB2), цитокины (НО- α и IL-8) и ферменты (циклооксигеназа-2) [24]. Следовательно, H₂ может подавлять воспаление за счет снижения экспрессии провоспалительных факторов [13].

На рис. 3 продемонстрированы пути, по которым реализуются различные функции H₂.

Косвенная гормональная регуляция с участием молекулярного водорода

Гормоны играют решающую роль в регуляции различных функций организма. Показано, что H₂ модулирует гормоны и цитокины в определенных тканях, воздействуя на клетки-мишени, даже если он не достигает их напрямую в необходимых концентрациях. Поэтому можно предположить, что H₂ может оказывать благотворное воздействие косвенно, возможно, с участием систем вторичных мессенджеров, регулируемых гормонами.

Грелин — это гормон, вырабатываемый в желудке, который играет роль в регуляции аппетита и поддержании энергетического баланса. Обнаружено, что H₂ увеличивает экспрессию грелина. Это говорит о том, что H₂ может влиять на аппетит и энергетический баланс путем изменения уровней грелина и потенциально влиять на функции мозга [25].

Фактор роста фибробластов-21 (FGF21) — это белковый гормон, который участвует в регуляции энергетического обмена, особенно в ответ на голодание и изменение рациона. Показано, что H₂ стимулирует энергетический обмен за счет увеличения экспрессии FGF21. Поэтому можно предположить, что H₂ влияет на обмен веществ за счет изменения уровней FGF21 [26].

Показано, что H₂ снижает экспрессию провоспалительных цитокинов, тем самым уменьшая воспаление, что свидетельствует о том, что H₂ может оказывать терапевтическую пользу при состояниях, обусловленных воспалением.

От экспериментов на животных к клиническим исследованиям

Положительные результаты исследования H₂ на моделях животных ($n = 200$) обусловили необходимость дальнейших клинических испытаний [27, 28].

Здоровье и благополучие

H₂ представляет собой новый подход в области здоровья, благополучия и косметологии. В текущих иссле-

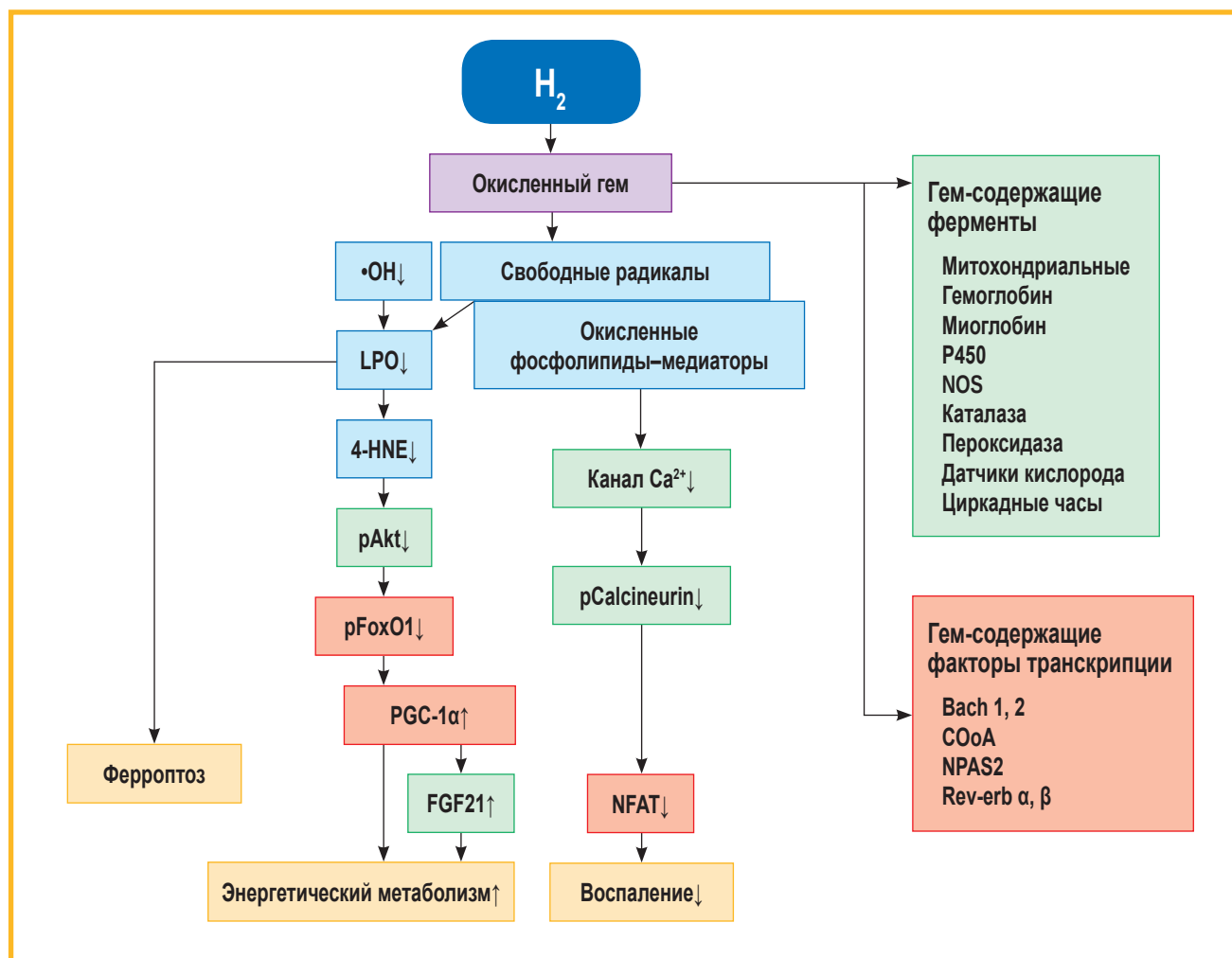


Рис. 3. Молекулярный водород выполняет множество функций, опосредованных различными путями. Гем-Fe(III), содержащий H₂, катализирует реакции со свободными радикалами, модифицируя их и подавляя ферроптоз за счет уменьшения накопления продуктов перекисного окисления липидов. Альтернативно модифицированные медиаторы способствуют усилению энергетического обмена и подавлению воспаления. Водород способствует восстановлению окисленного гема, тем самым активируя различные гем-содержащие ферменты и факторы транскрипции

Примечание: Ox-Heme – окисленный гем; OxPL mediators – окисленные фосфолипиды-медиаторы; pCalcineurin – фосфорилированный кальциневрин; NOS – NO-синтаза; LPO – продукты перекисного окисления липидов; 4-HNE – 4-гидрокси-2-ноненаль; NFAT – ядерный фактор активированных T-клеток; pAkt – фосфорилированная протеинкиназа B; pFoxO1 – фосфорилированный белок FoxO1 (белок семейства Forkhead); PGC-1α – коактиватор 1α, γ-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом; FGF21 – фактор роста фибробластов 21; Rev-erb α,β – ядерные рецепторы Rev-erb α, β; COoA – CO-чувствительный активатор транскрипции; Bach 1,2 – белки семейства Bach 1 и 2.

дованиях изучаются его многогранные потенциальные преимущества, включая повышение способности к физической нагрузке, улучшение функции печени, здоровья сердечно-сосудистой системы, психического благополучия, а также смягчение ОС и процессов старения. Для получения полной картины пользы «водородной воды» для здоровья необходимы дальнейшие исследования.

Благотворное влияние H₂ на повседневную жизнь здоровых людей первоначально изучалось при применении «водородной воды». Обнаружено, что потребление «водородной воды» сопровождается улучшением настроения, снижением тревоги и улучшением работы вегетативной нервной системы в повседневных жизненных ситуациях без чрезмерного стресса [29].

Влияние H₂ на способность к физической нагрузке подтверждено многочисленными экспериментами на животных и данными клинических исследований по применению «водородной воды» и ингаляций

газообразного водорода. Получены доказательства различных преимуществ, включая снижение утомляемости после физической нагрузки, улучшение двигательной функции и уменьшение повреждения мышц [30–33]. Хотя достижение последовательных результатов во всех исследованиях является сложной задачей из-за индивидуальных различий способности к физической нагрузке, по результатам метаанализа показано статистически значимое снижение утомляемости после нагрузки [34]. Ожидается, что благодаря тщательным исследованиям применение водорода будет и дальше способствовать повышению результатов в профессиональном спорте и укреплению здоровья населения в целом.

Также H₂ ускоряет метаболизм алкоголя [35]. Так, по результатам клинических исследований показано, что употребление H₂ смягчает симптомы похмелья [36].

Признано влияние H₂ на кожу, в т. ч. при атопии [37]. Более того, H₂ привлекает внимание не толь-

ко благодаря терапевтическому применению при кожных заболеваниях, но и благодаря потенциальной пользе в косметических процедурах [38].

Серия исследований, по результатам которых продемонстрировано положительное влияние питьевой «водородной воды» на качество жизни, представлена в систематическом обзоре [39].

Ишемически-реперфузионное повреждение

Ишемически-реперфузионное повреждение возникает при ограничении кровоснабжения органов с последующей реперфузией и реоксигенацией, что приводит к тяжелому ОС. Такие состояния, как инфаркт сердца или головного мозга, остановка сердца, трансплантация органов и резекция печени, могут вызвать ишемически-реперфузионное повреждение при восстановлении кровотока.

По данным первоначального исследования, опубликованного в журнале *Nature Medicine*, эффекты H_2 были продемонстрированы на модели церебрального инфаркта *in vivo*. При ингаляции 2%-го H_2 во время реперфузии после инфаркта головного мозга отмечено подавление гибели нервных клеток, а в дальнейшем — улучшение температуры тела и функции нервов [3].

Впоследствии проведено рандомизированное клиническое исследование с участием пациентов с инфарктом головного мозга. Часть пациентов ($n = 25$) получали ингаляции 3%-го газообразного водорода, другая часть ($n = 25$) — только традиционные лекарства. Наблюдалось улучшение показателей по клинической шкале инсульта NIH и результатов магнитно-резонансной томографии. Кроме того, благодаря ингаляции газообразного водорода реабилитация прошла гладко. Положительные эффекты наблюдались также в клинических исследованиях с участием пациентов с инфарктом миокарда [40].

Остановка сердца также вызывает ишемически-реперфузионное повреждение, особенно сильно влияющее на головной мозг. Крысам, перенесшим остановку сердечно-легочной деятельности, выполнялись ингаляции 3%-го газа H_2 после восстановления сердечного ритма, что приводило к улучшению защиты мозга и патологической детерминации, а затем отмечено улучшение памяти и двигательных функций [41].

Обычно исследования начинаются с мелких животных, за которыми следуют исследования на более крупных животных, таких как собаки или свиньи,

в некоторых случаях — обезьяны. Клинические исследования являются заключительным этапом. Однако из-за наблюдаемой значимой защиты мозга H_2 был сертифицирован министром здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии как передовая терапия категории В при постасистолическом синдроме.

Проведено многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование. Пациенты вдыхали 2%-ный H_2 с O_2 в дополнение к терморегуляторной терапии. Изучались смертность и неврологические исходы. Показано, что 90-дневная смертность при применении H_2 в комбинации с терморегуляторной терапией была более чем в половину ниже смертности на фоне только терморегуляторной терапии (15 и 39 % соответственно), в группе H_2 46 % пациентов выздоровели без последствий, тогда как в контрольной группе — только 21 %. Эти результаты убедительно свидетельствуют о том, что при практическом применении водородной терапии ожидается спасение множества жизней и сохранение работоспособности после выздоровления, что подчеркивает глубокое влияние водорода на жизнь и смерть [42] (рис. 4).

Метаболический синдром

Метаболический синдром проявляется как минимум тремя из следующих заболеваний: абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, гипергликемией, гипертриглицеридемией и низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности, что увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. Основной вклад в глобальную заболеваемость и смертность вносят атеросклеротические заболевания сердечно-сосудистой системы и головного мозга [43].

При изучении модели ожирения и сахарного диабета у мышей db/db, у которых неконтролируемый аппетит приводит к перееданию, последующему ожирению и сахарному диабету, отмечено, что потребление «водородной воды» приводило к снижению количества жира в организме, уровня глюкозы, инсулина и триглицеридов в крови. Примечательно, что потребление «водородной воды» не влияло на потребление пищи или воды или двигательную активность по сравнению с контрольными мышами, что указывает на потенциальное усиление энергетического обмена [26] (рис. 5).

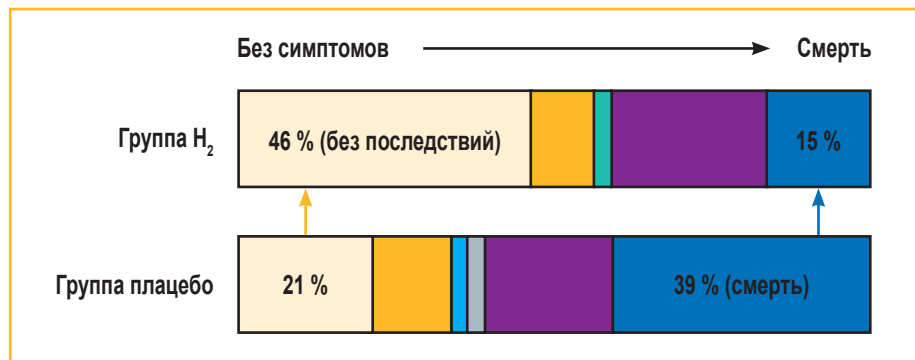


Рис. 4. Применение газообразного водорода сопровождается снижением смертности и улучшением исходов лечения. По данным многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования продемонстрировано значимое влияние газообразного водорода. Смертность снизилась вдвое, а число пациентов, выздоровевших без последствий, удвоилось. Таким образом, водород оказал выраженное влияние на выживаемость пациентов

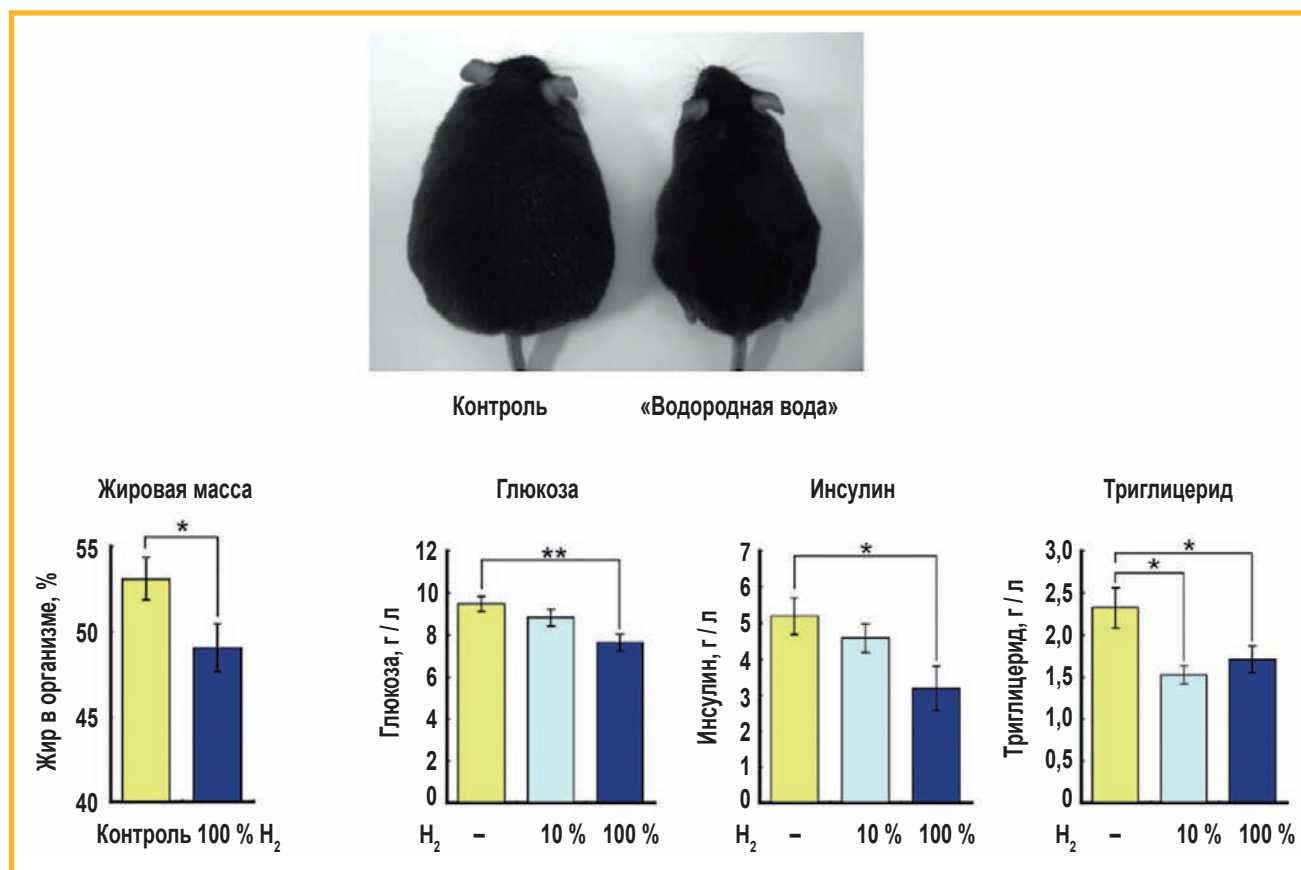


Рис. 5. «Водородная вода» подавляет развитие ожирения у мутантных мышей db/db. Потребление пищи и воды, а также двигательная активность у мышей контрольной группы и мышей, получавших «водородную воду», были сходными. Однако употребление «водородной воды» привело к снижению количества жира в организме, уровня сахара, инсулина и триглицеридов в крови

По данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования при субанализе в группе с усилением ОС показано, что потребление «водородной воды» сопровождалось снижением индекса массы тела, общей площади жировой прослойки, а также окружностей бедер и талии.

Эффект подавления атеросклероза при потреблении «водородной воды» изучается по данным текущих клинических исследований [43]. Так, продемонстрировано подавление атеросклероза при потреблении «водородной воды» на мышинной модели атеросклероза [44].

По результатам метаанализа соответствующих исследований подтверждено, что употребление «водородной воды» приводит к снижению уровня липидов и холестерина в крови при метаболическом синдроме [45].

Деменция, болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера представляет собой серьезную проблему, особенно из-за ее самого сильного фактора риска — старения, которое происходит под воздействием множества этиологических факторов. Применение H₂ позволяет оказать многоплановое воздействие на этот процесс благодаря его антиоксидантным, противонейровоспалительным, антиапоптотическим свойствам и стимуляции энергетического обмена. Следовательно, H₂ может обладать профилак-

тическим потенциалом против болезни Альцгеймера. Кроме того, преимущество H₂ состоит в том, что он преодолевает гематоэнцефалический барьер путем газовой диффузии без специальной системы доставки.

Следует отметить, что в случае, когда животные содержатся в небольших помещениях и подвергаются физическому стрессу, в мозге накапливаются продукты ОС, приводящие к нарушению функции памяти. При введении «водородной воды» мышам, подвергшимся физическому стрессу, наблюдалось менее выраженное ухудшение памяти [46].

Для дальнейшего изучения этого благоприятного влияния на память при помощи генно-инженерных технологий создана модель деменции у мышей в возрасте 14–18 мес., которым давали «водородную воду» в течение 6 мес. При оценке когнитивных функций с использованием Y-лабиринта показано, что при приеме «водородной воды» смягчается ухудшение памяти и наблюдается подавление нейродегенерации в гиппокампе [47] (рис. 6).

В рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование были включены пациенты с легкими когнитивными нарушениями — предвестниками деменции. Участники употребляли 300 мл «водородной воды» ежедневно в течение 1 года, а их когнитивный статус оценивался с помощью шкалы ADAS-cog [48]. По результатам анализа в подгруппе пациентов с APOE4 [49] — значимым фактором риска деменции — продемонстрировано значимое умень-

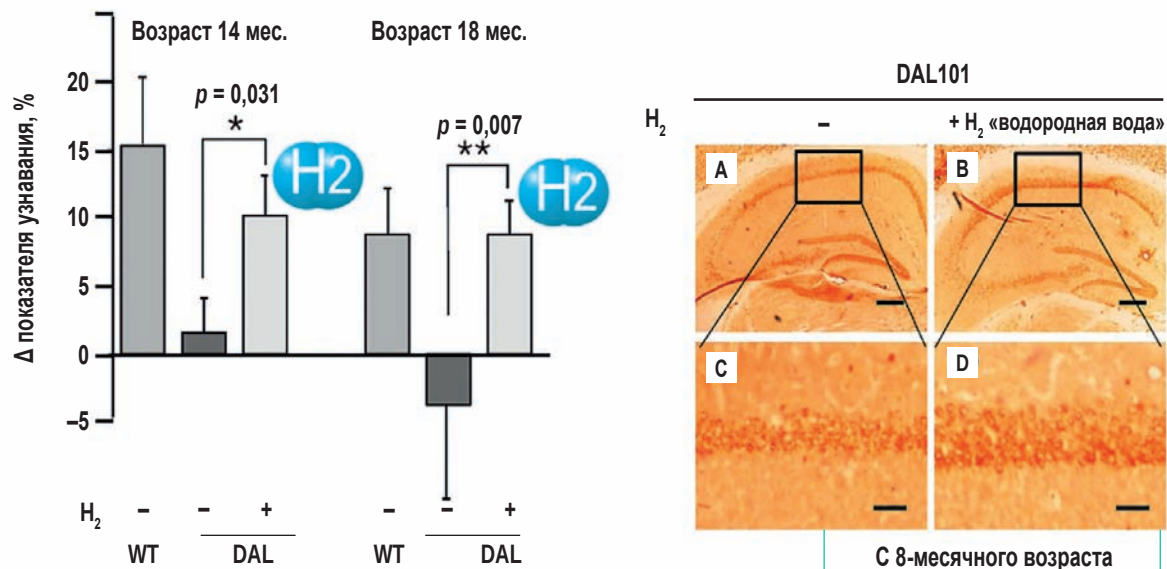


Рис. 6. Молекулярный водород смягчает развитие возрастной деменции у мышей. Мышам с моделью деменции давали «водородную воду». Когнитивные функции оценивались с использованием Y-лабиринта. При введении «водородной воды» в течение 6 мес. у мышей в возрасте 14–18 мес. отмечено замедление ухудшения памяти и нейродегенерации в гиппокампе

Примечание: WT — мыши дикого типа; DAL — мыши DAL101.

шение симптомов при лечении водородом, превосходящее эффективность одобренных препаратов [47].

По данным клинического исследования с участием пациентов ($n = 8$) с тяжелой болезнью Альцгеймера продемонстрировано, что при вдыхании 3%-го газообразного водорода 2 раза в день в течение 6 мес. отмечено улучшение когнитивных функций по ADAS-cog, которое сохранялось еще в течение 6 мес. после прекращения лечения. Кроме того, при диффузно-тензорной визуализации с помощью магнитно-резонансной томографии [50] выявлена повышенная активность нейронов [51, 52]. Одновременно по результатам исследования корейских ученых продемонстрировано снижение уровня маркеров болезни Альцгеймера на фоне ингаляций газообразного водорода [53], тогда как китайскими специалистами сообщалось о симптоматическом улучшении у пациентов с болезнью Альцгеймера [54].

Потенциал H₂ для улучшения симптомов или замедления прогрессирования болезни Альцгеймера обоснован различными аспектами исследований [55].

Терапия злокачественных новообразований

Продemonстрирована возможность смягчения побочных эффектов химиотерапии и лучевой терапии на фоне применения H₂ в экспериментах на животных и по данным клинических исследований [56, 57]. Так, при ингаляциях газообразного H₂ показано многообещающее улучшение результатов лечения пациентов с распространенным раком, возможно, опосредованное двумя механизмами: во-первых, за счет снижения экспрессии PD-1 на CD8⁺ T-клетках и последующего усиления иммунного ответа, во-вторых — за счет усиления активации митохондрий по пути 4-HNE/Akt/FoxO1,

что способствует нормализации работы митохондрий и усилению иммунного ответа [58, 59].

Таким образом, H₂ представляется многообещающим средством при лечении злокачественных заболеваний, что подтверждается результатами систематического обзора 27 публикаций [60].

Заключение

Водород обладает значительным терапевтическим потенциалом; терапия H₂ приносит пользу пациентам с различными тяжелыми заболеваниями и способствует улучшению состояния здоровья и благополучия у лиц различных популяций. Водородная терапия представляется простым и недорогим средством с минимальными побочными эффектами и может способствовать решению многих серьезных проблем, стоящих перед обществом сегодня, поэтому миссия специалистов состоит в том, чтобы получить общественное одобрение и способствовать применению водородной терапии в реальной практике. Тем не менее для полноценного подтверждения эффективности этого средства и устранения текущих ограничений ради конечной цели — лечения тяжелых заболеваний и повышения качества жизни при многих заболеваниях — необходимы дальнейшие крупномасштабные клинические исследования.

Литература

1. Yagi T., Higuchi Y. Studies on hydrogenase. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2013; 89 (1): 16–33. DOI: 10.2183/pjab.89.16.
2. Hansen M., Perner M. Hydrogenase gene distribution and H₂ consumption ability within the Thiomicrospira lineage. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 99. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00099.

3. 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.
4. Ohta S. Development of hydrogen medicine and biology: potential for various applications in diverse fields. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27 (5): 583–584. DOI: 10.2174/138161282705210211144515.
5. 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.
6. Li L., Lou W., Kong L., Shen W. Hydrogen commonly applicable from medicine to agriculture: from molecular mechanisms to the field. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27 (5): 747–759. DOI: 10.2174/1381612826666201207220051.
7. Sano M., Ichihara G., Katsumata Y. et al. Pharmacokinetics of a single inhalation of hydrogen gas in pigs. *PLoS One.* 2020; 15 (9): e0234626. DOI: 10.1371/journal.pone.0234626.
8. Ichihara G., Katsumata Y., Moriama 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.
9. Li J., Wang C., Zhang J.H. et al. Hydrogen-rich saline improves memory function in a rat model of amyloid-beta-induced Alzheimer's disease by reduction of oxidative stress. *Brain Res.* 2010; 1328: 152–161. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.02.046.
10. Takahashi H. Application of hydrogen in ophthalmology. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27 (5): 592–594. DOI: 10.2174/1381612826666201019103446.
11. 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.
12. Cole A.R., Sperotto F., DiNardo J.A. et al. Safety of prolonged inhalation of hydrogen gas in air in healthy adults. *Crit. Care Explor.* 2021; 3 (10): e543. DOI: 10.1097/cce.0000000000000543.
13. Ohta S. Direct targets and subsequent pathways for molecular hydrogen to exert multiple functions: focusing on interventions in radical reactions. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27 (5): 595–609. DOI: 10.2174/1381612826666200806101137.
14. Wood K.C., Gladwin M.T. The hydrogen highway to reperfusion therapy. *Nat. Med.* 2007; 13 (6): 673–674. DOI: 10.1038/nm0607-673.
15. Jin Z., Zhao P., Gong W. et al. Fe-porphyrin: a redox-related biosensor of hydrogen molecule. *Nano Research.* 2023; 16 (2): 2020–2025. DOI: 10.1007/s12274-022-4860-y.
16. Sun X., Ohta S., Zhang J.H. Discovery of a hydrogen molecular target. *Med. Gas Res.* 2023; 13 (2): 41–42. DOI: 10.4103/2045-9912.356472.
17. Ohta S. Molecular hydrogen may activate the transcription factor Nrf2 to alleviate oxidative stress through the hydrogen-targeted porphyrin. *Aging Pathobiol. Ther.* 2023; 5 (1): 25–32. DOI: 10.31491/APT.2023.03.104.
18. Zhou Y., Wu H., Zhao M. et al. The Bach family of transcription factors: a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2016; 50 (3): 345–356. DOI: 10.1007/s12016-016-8538-7.
19. Igarashi K., Kurosaki T., Roychoudhuri R. BACH transcription factors in innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2017; 17 (7): 437–450. DOI: 10.1038/nri.2017.26.
20. Song Q., Mao X., Jing M. et al. Pathophysiological role of BACH transcription factors in digestive system diseases. *Front. Physiol.* 2023; 14: 1121353. DOI: 10.3389/fphys.2023.1121353.
21. Dixon S.J., Pratt D.A. Ferroptosis: A flexible constellation of related biochemical mechanisms. *Mol. Cell.* 2023; 83 (7): 1030–1042. DOI: 10.1016/j.molcel.2023.03.005.
22. Iuchi K., Nishimaki K., Kamimura N., Ohta S. Molecular hydrogen suppresses free-radical-induced cell death by mitigating fatty acid peroxidation and mitochondrial dysfunction. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2019; 97 (10): 999–1005. DOI: 10.1139/cjpp-2018-0741.
23. Kamimura N., Ichimiya H., Iuchi K., Ohta S. Molecular hydrogen stimulates the gene expression of transcriptional coactivator PGC-1 α to enhance fatty acid metabolism. *NPJ. Aging. Mech. Dis.* 2016; 2: 16008. DOI: 10.1038/npjamd.2016.8.
24. Iuchi K., Imoto A., Kamimura N. et al. Molecular hydrogen regulates gene expression by modifying the free radical chain reaction-dependent generation of oxidized phospholipid mediators. *Sci. Rep.* 2016; 6: 18971. DOI: 10.1038/srep18971.
25. 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.
26. Kamimura N., Nishimaki K., Ohsawa I., Ohta S. Molecular hydrogen improves obesity and diabetes by inducing hepatic FGF21 and stimulating energy metabolism in db/db mice. *Obesity (Silver Spring).* 2011; 19 (7): 1396–1403. DOI: 10.1038/oby.2011.6.
27. Nicolson G.L., de Mattos G.F., 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.
28. Johnsen H.M., Hiorth M., Klaveness J. Molecular hydrogen therapy—a review on clinical studies and outcomes. *Molecules.* 2023; 28 (23): 7785. DOI: 10.3390/molecules28237785.
29. Mizuno K., Sasaki A.T., Ebisu K. et al. Hydrogen-rich water for improvements of mood, anxiety, and autonomic nerve function in daily life. *Med. Gas Res.* 2018; 7 (4): 247–255. DOI: 10.4103/2045-9912.222448.
30. 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.
31. Botek M., Krejci J., McKune A.J., Sladeczkova B. Hydrogen-rich water supplementation and up-hill running performance: effect of athlete performance level. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 2020; 15 (8): 1193–1196. DOI: 10.1123/ijsspp.2019-0507.
32. Ostojic S.M. Hydrogen gas as an exotic performance-enhancing agent: challenges and opportunities. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27 (5): 723–730. DOI: 10.2174/1381612826666200922155242.
33. Botek M., Krejci J., McKune A. et al. Hydrogen rich water consumption positively affects muscle performance, lactate response, and alleviates delayed onset of muscle soreness after resistance training. *J. Strength Cond. Res.* 2022; 36 (10): 2792–2799. DOI: 10.1519/jsc.0000000000003979.
34. Zhou K., Liu M., Wang Y. et al. Effects of molecular hydrogen supplementation on fatigue and aerobic capacity in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Front. Nutr.* 2023; 10: 1094767. DOI: 10.3389/fnut.2023.1094767.
35. Liu H., Kang X., Ren P. et al. Hydrogen gas ameliorates acute alcoholic liver injury via anti-inflammatory and antioxidant effects and regulation of intestinal microbiota. *Int. Immunopharmacol.* 2023; 120: 110252. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110252.
36. Lv X., Lu Y., Ding G. et al. Hydrogen intake relieves alcohol consumption and hangover symptoms in healthy adults: a randomized and placebo-controlled crossover study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2022; 116 (5): 1208–1218. DOI: 10.1093/ajcn/nqac261.
37. Hu A., Yamaguchi T., Tabuchi M. et al. A pilot study to evaluate the potential therapeutic effect of hydrogen-water bathing on atopic dermatitis in humans. *Adv. Integr. Med.* 2024; 11 (1): 2–9. DOI: 10.1016/j.aimed.2023.10.003.
38. Bajgai J., Lee K.J., Rahman M.H. et al. Role of molecular hydrogen in skin diseases and its impact in beauty. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27 (5): 737–746. DOI: 10.2174/1381612826666200925124235.
39. Dhillon G., Buddhavarapu V., Grewal H. et al. Hydrogen water: extra healthy or a hoax? – A systematic review. *In. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (2): 973. DOI: 10.3390/ijms25020973.
40. Ono H., Nishijima Y., Ohta S. et al. Hydrogen gas inhalation treatment in acute cerebral infarction: a randomized controlled clinical study on safety and neuroprotection. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2017; 26 (11): 2587–2594. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.012.
41. Hayashida K., Sano M., Kamimura N. et al. Hydrogen inhalation during normoxic resuscitation improves neurological outcome in a rat model of cardiac arrest independently of targeted temperature management. *Circulation.* 2014; 130 (24): 2173–2180. DOI: 10.1161/circulationaha.114.011848.
42. Tamura T., Suzuki M., Homma K. et al. Efficacy of inhaled hydrogen on neurological outcome following brain ischaemia during post-cardiac arrest care (HYBRID II): a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *EClinicalMedicine.* 2023; 58: 101907. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101907.
43. Qin S. Role of Hydrogen in atherosclerotic disease: from bench to bedside. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27 (5): 713–722. DOI: 10.2174/1381612826666201124112152.

44. Ohsawa I., Nishimaki K., Yamagata K. et al. Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008; 377 (4): 1195–1198. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.10.156.
45. Todorovic N., Fernández-Landa J., Santibañez A. et al. The effects of hydrogen-rich water on blood lipid profiles in clinical populations: a systematic review and meta-analysis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16 (2): 142. DOI: 10.3390/ph16020142.
46. Nagata K., Nakashima-Kamimura N., Mikami T. et al. Consumption of molecular hydrogen prevents the stress-induced impairments in hippocampus-dependent learning tasks during chronic physical restraint in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34 (2): 501–508. DOI: 10.1038/npp.2008.95.
47. Nishimaki K., Asada T., Ohsawa I. et al. Effects of molecular hydrogen assessed by an animal model and a randomized clinical study on mild cognitive impairment. *Curr. Alzheimer Res.* 2018; 15 (5): 482–492. DOI: 10.2174/1567205014666171106145017.
48. Kueper J.K., Speechley M., Montero-Odasso M. The Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale (ADAS-Cog): modifications and responsiveness in pre-dementia populations. A narrative review. *J. Alzheimers Dis.* 2018; 63 (2): 423–444. DOI: 10.3233/jad-170991.
49. Ayyubova G. APOE4 is a risk factor and potential therapeutic target for Alzheimer's disease. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2024; 23 (3): 342–352. DOI: 10.2174/1871527322666230303114425.
50. Alm K.H., Bakker A. Relationships between diffusion tensor imaging and cerebrospinal fluid metrics in early stages of the Alzheimer's disease continuum. *J. Alzheimers Dis.* 2019; 70 (4): 965–981. DOI: 10.3233/jad-181210.
51. Ono H., Nishijima Y., Ohta S. Therapeutic inhalation of hydrogen gas for Alzheimer's disease patients and subsequent long-term follow-up as a disease-modifying treatment: An open label pilot study. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16 (3): 434. DOI: 10.3390/ph16030434.
52. Ono H., Nishijima Y., Sakamoto M. et al. Long-term inhalation of hydrogen gas for patients with advanced Alzheimer's disease: a case report showing improvement in fecal Incontinence. *Med. Res. Arch.* 2022; 10 (7). DOI: 10.18103/mra.v10i7.2951.
53. Rahman M.H., Bajgai J., Sharma S. et al. Effects of hydrogen gas inhalation on community-dwelling adults of various ages: a single-arm, open-label, prospective clinical trial. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12 (6): 1241. DOI: 10.3390/antiox12061241.
54. Dan Z., Li H., Xie J. Efficacy of donepezil plus hydrogen-oxygen mixture inhalation for treatment of patients with Alzheimer disease: a retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102 (30): e34382. DOI: 10.1097/md.00000000000034382.
55. He J., Liu F., Xu T. et al. The role of hydrogen therapy in Alzheimer's disease management: Insights into mechanisms, administration routes, and future challenges. *Biomed. Pharmacother.* 2023; 168: 115807. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115807.
56. Nakashima-Kamimura N., Mori T., Ohsawa I. et al. Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009; 64 (4): 753–761. DOI: 10.1007/s00280-008-0924-2.
57. Kang K.M., Kang Y.N., Choi I.B. et al. Effects of drinking hydrogen-rich water on the quality of life of patients treated with radiotherapy for liver tumors. *Med. Gas Res.* 2011; 1 (1): 11. DOI: 10.1186/2045-9912-1-11.
58. Akagi J., Baba H. Hydrogen gas restores exhausted CD8+ T cells in patients with advanced colorectal cancer to improve prognosis. *Oncol. Rep.* 2019; 41 (1): 301–311. DOI: 10.3892/or.2018.6841.
59. Akagi J., Baba H. Hydrogen gas activates coenzyme Q10 to restore exhausted CD8(+) T cells, especially PD-1(+)Tim3(+)terminal CD8(+) T cells, leading to better nivolumab outcomes in patients with lung cancer. *Oncol. Lett.* 2020; 20 (5): 258. DOI: 10.3892/ol.2020.12121.
60. 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/ap-jcp.2023.24.1.37.

Поступила: 07.04.24
Принята к печати: 24.04.24

Информация об авторе

Шигео Ота — профессор кафедры неврологии Медицинского факультета Высшей медицинской школы Университета Дзюнтэндо и Института передовых медицинских наук Медицинского университета Ниппон; e-mail: ohta@nms.ac.jp (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2539-470X>)

Молекулярный водород как биологический маркер и лекарственное средство

А.Г. Чучалин

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

Резюме

Целью обзора явилось рассмотрение основных характеристик метаболизма ионов водорода и его гемостатической функции в организме человека. В диагностическом процессе молекулярный водород (H_2) рассматривается как биологический маркер. Представлены результаты анализа терапевтических программ клинического применения водорода. Обсуждается также применение молекулярного водорода в качестве лекарственного средства при терапии более чем 170 заболеваний, в т. ч. онкологических. **Заключение.** Использование молекулярного водорода в различных областях медицины активно изучается по данным экспериментальных биологических опытов и клинических исследований.

Ключевые слова: молекулярный водород, оксидативный стресс, нитрозативный стресс, биологический маркер.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© А.Г.Чучалин, 2024

Для цитирования: Чучалин А.Г. Молекулярный водород как биологический маркер и лекарственное средство. *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 634–642. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-634-642

Molecular hydrogen as a biological marker and a drug

Alexander G. Chuchalin

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

Abstract

The aim of the review was to examine the main characteristics of hydrogen ion metabolism and its hemostatic function in the human body. For diagnostic purposes, molecular hydrogen (H_2) is considered a biological marker. The results of the analysis of therapeutic programs for the clinical use of hydrogen are presented. The use of H_2 as a drug in the treatment of more than 170 diseases is also discussed. **Conclusion.** The use of H_2 in various fields of medicine, including oncological diseases, is actively studied based on experimental biological experiments and clinical trials.

Key words: molecular hydrogen, oxidative stress, nitrosative stress, biological marker.

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

Funding. There was no sponsorship for the study.

© Chuchalin A.G., 2024

For citation: Chuchalin A.G. Molecular hydrogen as a biological marker and a drug. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (5): 634–642 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-634-642

В течение суток в организме человека происходит образование 40–80 ммоль ионов водорода. Источником является окисление серосодержащих аминокислот микробиотой слизистой толстой кишки. Речь идет о метионине, цистеине, гомоцистеине и таурине. В процессе окисления данных аминокислот идет образование ионов водорода. Приблизительно такое же количество водорода в течение суток экскретируется с мочой и таким образом поддерживается баланс между количеством ионов вновь образованного водорода, его утилизацией и выведением из организма.

Преходящие нарушения в метаболизме водорода могут встречаться в физиологических условиях. Так, у спортсменов в период интенсивной физической нагрузки может повышаться концентрация молочной кислоты, что свидетельствует о том, что в обмене

веществ в этот момент начинает превалировать анаэробный путь окисления, что и является причиной повышенного синтеза ионов водорода. Однако гомеостатический баланс достигается быстро и устанавливаются физиологические параметры обмена водорода.

Стойкие нарушения гомеостаза с формированием ацидемии или алкалемии, происходящие при различных заболеваниях, отражаются на продукции ионов водорода. Так, при респираторном ацидозе возрастает продукция водорода, в то время как при алкалемии она понижается. Метаболизм водорода тесно связан с метаболизмом диоксида углерода (CO_2), при этом в течение суток генерируется около 15 000 ммоль CO_2 . Молекулярный водород (H_2) и CO_2 находятся в стехиометрическом соотношении; суточная продукция диоксида углерода эквивалентна 15 моль водорода [1].

CO₂ в основном элиминируется респираторным путем, в то время как H₂ экскретируется с мочой. Механизм поддержания гомеостаза водорода и диоксида углерода достигается за счет буферной системы. Кратковременные отклонения нивелируются процессом буферизации. Физиологический показатель содержания ионов водорода в экстрацеллюлярном пространстве составляет 43 ммоль / л, что соответствует pH 7,35–7,46; во внутриклеточной жидкости содержание водорода несколько выше. При патологических процессах соотношение внутриклеточного и внеклеточного водорода изменяется, что предопределяется ацидемией или алкалемией.

Повышенная концентрация ионов водорода забуферивается, что предотвращает дальнейшее увеличение концентрации ионов водорода. Наибольшая активность проявляется системой «бикарбонат — угольная кислота», что можно выразить следующим уравнением (1):



Повышение концентрации ионов водорода приводит к накоплению угольной кислоты, и напротив, пониженная концентрация ионов водорода обусловит ее диссоциацию. Во внеклеточной жидкости самой активной буферной системой является бикарбонат. Содержание угольной кислоты в условиях физиологической нормы составляет 1,2 ммоль / л, в то время как концентрация бикарбоната в 20 раз выше. Адаптационные возможности системы очень высокие, т. к. образование угольной кислоты происходит достаточно быстро из диоксида углерода и воды; диссоциация кислоты также динамична. Когда бикарбонат образуется из угольной кислоты, то эквимолярно освобождается водород (см. уравнение 1).

Таким образом, водород играет важную роль в процессе регенерации бикарбоната. Этот процесс осуществляется клетками почечных канальцев; водород экскретируется с мочой, тогда как бикарбонат из первичной мочи переходит в интерстициальную ткань. Фильтрат клубочкового комплекса содержит то же количество бикарбоната, что и плазма крови. Если бы не происходил процесс реабсорбции бикарбоната из состава первичной мочи, то это приводило бы к развитию ацидоза. Однако в физиологических условиях происходит полная реабсорбция бикарбоната.

Важная роль в процессе регенерации бикарбоната принадлежит метаболической функции почек. Процесс регенерации бикарбоната представлен на рис. 1. Концентрация бикарбоната в плазме и первичной моче одинакова. Реабсорбция бикарбоната из первичной мочи не может быть осуществлена сама по себе. В клетках почечных канальцев секретрируются ионы водорода, которые обмениваются на ионы натрия, где они соединяются с фильтрованным бикарбонатом. Таким образом образуются диоксид углерода и вода. Ионы бикарбоната секретрируются вместе с ионами натрия из клеток почечных канальцев во внеклеточную среду. В целом этот процесс приводит к эффективной регенерации бикарбоната. Главной буферной системой

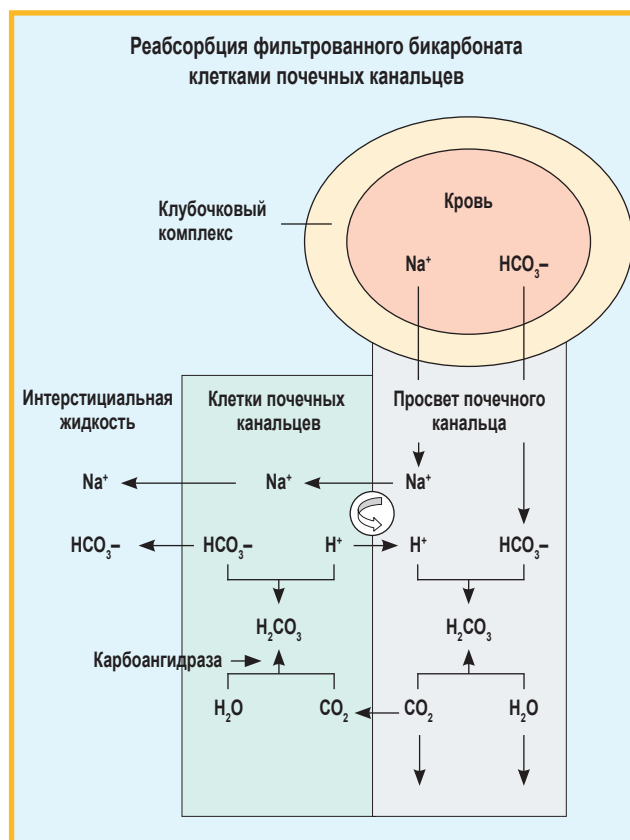


Рис. 1. Роль водорода в регенерации бикарбоната
Figure 1. The role of hydrogen in bicarbonate regeneration

мочи является фосфатная, в метаболизме которой также большая роль принадлежит ионам водорода.

Роль гемоглобина в метаболизме водорода

В настоящее время роль гемоглобина в метаболизме водорода изучена недостаточно. Метаболизм эритроцитов происходит в основном анаэробным путем, что и обуславливает отсутствие продукции диоксида углерода, который транспортируется гемоглобином, проникая через его мембрану по градиенту концентрации. В области капиллярного ложа альвеол происходит его элиминация, он удаляется вместе с воздухом экспираторного цикла. В эритроцитах CO₂, соединяясь с водой, трансформируется в угольную кислоту, из которой при диссоциации образуются ионы водорода. Буферной системой для водорода является гемическая структура гемоглобина, при этом буферная емкость гемоглобина повышена, когда он оксигенирован. Однако следует подчеркнуть, что биофизические исследования, как и изучение функций митохондрий и роли ионов водорода в синтезе ими энергетической субстанции, находятся на начальном этапе.

Патофизиологические изменения в гомеостазе водорода встречаются при различных заболеваниях, при которых возникает необходимость оценки нарушений респираторного или метаболического характера. Водород как биологический маркер позволяет оценить глубину нарушений баланса кислот и оснований, что имеет принципиальное значение в диагностическом

и лечебном процессах. В случае жизнеугрожающих осложнений, таких как кома, шок, сепсис и т. п., с целью выбора патогенетической терапии требуется незамедлительная оценка баланса кислот и оснований. В оценке гомеостаза водорода большое значение придается соотношению ионов водорода, парциального напряжения двуокиси углерода (PCO_2) и концентрации бикарбонатов. Это взаимодействие представлено уравнением Гендерсона (2), которое составляет основу расчетов первичных и вторичных нарушений кислотно-основного состояния. Из уравнения видно, что H^+ , pCO_2 и HCO_3^- находятся в прямой пропорциональной зависимости друг от друга:

$$\text{H}^+ (\text{нмоль / л}) = 24 (\text{pCO}_2 (\text{мм рт. ст.}) / \text{HCO}_3^- (\text{ммоль / л})). \quad (2)$$

Из уравнения 2 следует, что концентрация водорода пропорциональна напряжению двуокиси углерода и находится в обратной зависимости от содержания бикарбоната. Оценка взаимоотношения водорода, двуокиси углерода и бикарбоната важна для понимания патофизиологии гомеостаза водорода.

Водород как биологический маркер

В последние годы в области гастроэнтерологии широко применяется тест на концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе. Физиологические параметры колеблются от 2 до 20 ppm, что зависит от измерительной аппаратуры. У больных с нарушением микробиоты вследствие избыточной колонизации микроорганизмов на поверхности слизистой толстой кишки происходит повышенный синтез водорода. Данные изменения в микробиоте кишечника можно выразить при помощи дыхательного теста с H_2 . В эксперименте на крысах установлена зависимость между метаном и водородом при изменении микробиоты. В дальнейшем эти данные были подтверждены результатами клинического исследования с участием пациентов с синдромом раздраженной кишки (СРК) [2].

Таким образом, тест на концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе может быть рассмотрен в качестве биологического маркера, свидетельствующего о нарушении микробиоты. Перспективным направлением при этом является ранняя диагностика онкологических заболеваний желудка и кишечника. Доля в конденсате выдыхаемого воздуха метана и водорода может быть рассмотрена как один из вероятных диагностических тестов ранней диагностики раковых заболеваний желудка и кишечника.

Также следует подчеркнуть, что водород как биологический маркер стал широко использоваться в клинической практике. В первую очередь это касается оценки баланса кислот и щелочей с позиции гомеостаза водорода; избыточная продукция ионов водорода характерна для ацидоза, и напротив, сниженная концентрация — для алкалоза. Эта часть клинической биохимии является эссенциальной при оценке как критических состояний, так и при плановом обследовании больного. Дыхательный тест с оценкой концентрации водорода в выдыхаемом воздухе нашел

свое применение в гастроэнтерологии и является маркером нарушения микробиоты кишечника. Также дыхательный тест стал рассматриваться в качестве одного из маркеров в диагностике злокачественных новообразований желудка и кишечника. Перспективным направлением может служить сочетанное определение метана и водорода, которые синтезируются микробиотой толстой кишки. На сегодняшний день проведены пилотные исследования водорода как теста для оценки микроциркуляции и оксидативного стресса (ОС). Возможны и другие области медицины, в которых водород может быть рассмотрен в качестве диагностического маркера.

Водород как биологический маркер широко применяется в диагностическом процессе. Наиболее часто в клинической практике проводится исследование баланса кислот и оснований с целью определения нарушений в гомеостазе большого человека. Так, устанавливается ацидоз или алкалоз, что позволяет скорректировать диагноз и назначить патогенетическую терапию. Рекомендуется исследовать pH всех биологических жидкостей, которые получают в процессе диагностики легочных (жидкость плевральной полости) и сердечных (перикардит) заболеваний; заболеваний печени (перитонит); спинномозговой жидкости, а также мочи. В настоящее время в научных целях исследуют выдыхаемый воздух на предмет концентрации водорода. При ахлогидрии в выдыхаемом воздухе практически не содержится водорода, в то время как при СРК и заболеваниях тонкой кишки наблюдается избыточная продукция водорода, что отражается в результатах дыхательного теста.

Роль водорода в регуляции микроциркуляции и его влияние на оксидативный стресс

В настоящее время завершилось исследование Д.Д. Поздняковой по изучению роли водорода в регуляции микроциркуляции, а также его влияние на ОС. Исследование влияния водорода на микроциркуляцию проводилось у больных с постковидным синдромом (ПКС). Необходимо подчеркнуть, что эндотелиит является ведущим патогенетическим механизмом в развитии ПКС. Ингаляционная аппликация 3,5%-ного водорода в дыхательной смеси проводилась в течение 60 мин, как диагностический тест — в течение 15 мин. Микроциркуляция артериол, венул оценивалась с помощью капилляроскопии. У большинства обследованных отмечены положительные изменения как линейной, так и объемной скорости микроциркуляции венул и артериол. По данным этого исследования водород демонстрировал сходные данные с таковыми, полученными после ингаляции оксида азота. Таким образом, открыта новая перспектива использования водорода и его влияния на микроциркуляцию.

Эффективность терапии водородом позволяет установить капилляроскопия. Исходя из антиоксидантных свойств водорода оценено его влияние на параметры ОС. При этом получено подтверждение предположения о том, что водород в дозе $< 4\%$ оказывает

выраженное антиоксидантное влияние на ОС, однако продолжительность этого эффекта небольшая (около 2 ч). При этом констатируется развитие синдрома «рикошета» (*rebound phenomenon*), что необходимо учитывать при терапии водородом.

Разработка диагностического алгоритма для оценки персонализированной терапии водородом

С практической точки зрения для оценки персонализированной терапии водородом важна разработка диагностического алгоритма. На сегодняшний день водород назначается в различных формах — от ингаляций до ванн с водородной водой, что можно считать этапом эмпирического назначения медицинского газа. Следует подчеркнуть, что всеми исследователями, представившими свой клинический опыт, отмечена его высокая степень безопасности. Однако следует предупредить, что в некоторых случаях назначаются высокие дозы водорода, тогда как из курса фундаментальной физики известно, что при превышении 4%-ной концентрации водород взрывоопасен.

Исторически технология с применением водорода нашла широкое применение в химической промышленности для производства аммиака, соляной кислоты, метилового спирта и восстановления металлов и оксидов. Особое место занимает участие водорода в энергетических процессах. Так, академиком *Н.Г.Басовым* разработан водородный двигатель для самолетов (рис. 2). Самолет на водородном топливе летал несколько лет по трассе Москва — Прага, но преждевременная смерть ученого оказала негатив-



Рис. 2. Академик Н.Г.Басов за экспериментом
Figure 2. Academician N.G. Basov during the experiment

ное влияние на дальнейшее развитие этого перспективного направления.

Водород в клинической практике

В 2007 г. интерес к медицинскому применению водорода с лечебной целью резко возрос [3]. По данным работы японского биолога *S. Ohta et al.* показано, что при использовании молекулярного водорода значительно снижаются повреждения, наступающие вследствие ишемии / перфузии [4]. На современном этапе положительный терапевтический эффект молекулярного водорода получен при лечении 170 заболеваний (рис. 3).

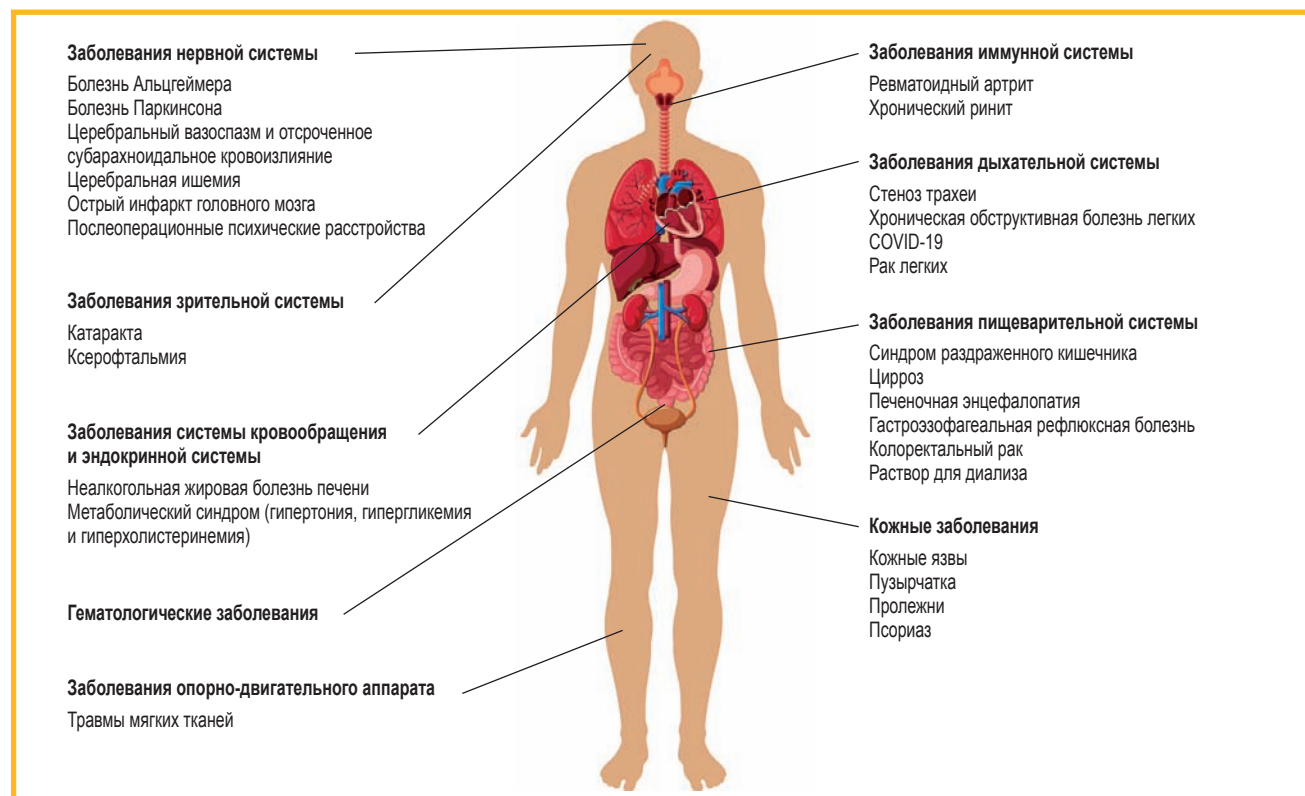


Рис. 3. Применение водорода в клинической практике при лечении различных заболеланий
Figure 3. The use of hydrogen in clinical practice in the treatment of various diseases

Эффективность молекулярного водорода и отсутствие нежелательных реакций

К настоящему времени опубликовано свыше 2 000 работ, в которых представлен клинический материал по эффективности молекулярного водорода, при этом ни в одной работе не содержится сведений о нежелательных реакциях у человека на его применение. На чем основан такой высокий терапевтический эффект молекулярного водорода? В работе *S.Ohta* и других исследованиях указывается на антиоксидантные, противовоспалительные, антиапоптотические и иммунологические свойства водорода, однако механизм антиоксидантной активности долгое время не был определен [4, 5]. *Z.Jin* (2023) опубликована работа, в которой раскрыта биосенсорная функция водорода, которая реализуется через комплекс двухвалентного железа, входящего в состав гема и порфирина, после чего следует реакция с гидроксильным радикалом [6]. На рис. 4 представлена последовательность образования водорода как биосенсора.

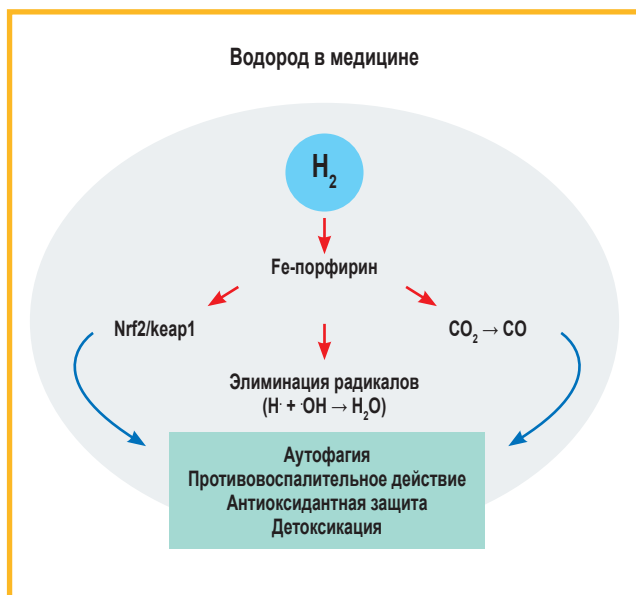


Рис. 4. Последовательность образования водорода как биосенсора
Figure 4. Reaction sequence that medicates hydrogen biosensor

С этой реакцией связаны и другие патогенетические механизмы действия водорода — аутофагия, противовоспалительное и антиоксидантное действие, детоксикация. В настоящее время активно изучается влияние водорода на ОС и нитрозативный стресс (НО). Необходимо отметить патогенетическую роль водорода при ОС и НО, а также основную роль в регуляции этих биологических процессов водородом (рис. 5).

Взаимодействие водорода и оксида азота

Большой интерес вызывает взаимодействие водорода и оксида азота. Кинетическая активность метаболизма оксида очень высока — в течение нескольких минут он трансформируется в диоксид азота. Комплекс водоро-

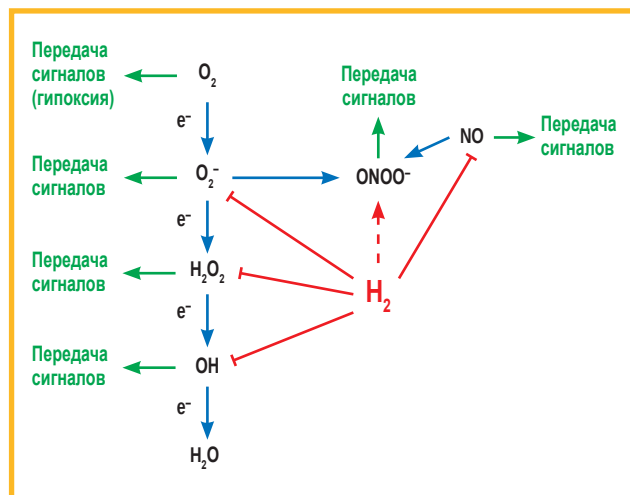


Рис. 5. Патогенетическая роль водорода при окислительном и нитрозативном стрессе
Figure 5. Pathogenetic role of hydrogen in oxidative and nitrosative stress

да и оксида азота пролонгирует действие последнего. Следует подчеркнуть, что водород нейтрален по отношению к перекиси водорода как одному из звеньев ОС.

Первое исследование по ингаляции водорода проведено *T.Cavallo* в 1798 г. с целью облегчения тяжелого состояния больного, который страдал туберкулезом легких с признаками дыхательной недостаточности [7]. Однако в течение длительного времени с медицинской целью водород не применялся. Ситуация резко изменилась в период пандемии COVID-19. Основной причиной смерти при этом заболевании являлся синдром дыхательных расстройств, который у значительной части больных оказался резистентным к обычным методам респираторной поддержки, включая оксигенотерапию.

В Китае водород был включен в 7-ю редакцию клинических рекомендаций (*Chinese Clinical Guidance, 7th edn*), а Фармакопейными комитетами Китая, Японии и США применение обогащенной водородом воды зарегистрировано в качестве лекарственного средства.

Эффективность ингаляций водорода продемонстрирована также у тяжелых больных, у которых развился респираторный дистресс-синдром. Эта тема стала предметом научной дискуссии, при этом была высказана гипотеза, построенная на антиоксидантной активности водорода. При ингаляционном введении водорода отмечено предотвращение «цитокинового шторма», за которым следовало развитие респираторного дистресс-синдрома. «Цитокиновому шторму» предшествует возрастающая напряженность ОС, поэтому логично предположить патогенетическую роль водорода как одного из самых активных антиоксидантов.

Отечественный клинический опыт включает в себя наблюдение за > 3 000 пациентов с ПКС. Основными клиническими проявлениями ПКС являются когнитивные нарушения, нарушение структуры сна, резкое снижение толерантности к физическим нагрузкам,

состояние тревоги и одышка. Ингаляционная терапия 4%-ным молекулярным водородом быстро приводила к улучшению качества сна, восстанавливалась работоспособность, возрастала толерантность к физическим нагрузкам (что фиксировалось при проведении 6-минутного шагового теста), приходили в норму физиологические параметры кислородного статуса; больных переставала беспокоить одышка.

В целом необходимо подчеркнуть позитивное влияние ингаляций водородом на качество жизни больных с ПКС. По данным клинического наблюдения отсутствие позитивного результата на ингаляционную терапию водородом выявлено приблизительно у 1 из 10 пациентов. Также по результатам исследования параметров ОС у отдельных индивидуумов установлен минимальный эффект — не выявлено снижения показателей ОС и повышения антиоксидантной защиты. При интерпретации этих клинических данных отмечено, что у отдельных пациентов с ПКС сформирована резистентность к терапии водородом. Возможно, это связано с тем, что в процессе формирования ОС накапливается перекись водорода (H_2O_2), а водород не вступает в химическую реакцию с этим соединением. Однако следует подчеркнуть, что у некоторых больных может наблюдаться эффект резистентности к терапии молекулярным водородом. Исследования микроциркуляции и параметров ОС и антиоксидантного потенциала позволили индивидуализировать дозу и продолжительность экспозиции водорода.

Кинетика ингаляционного и перорального пути аппликации водорода разные. По данным клинического наблюдения сделан вывод о том, что действие водорода на организм человека при ингаляционном пути его введения продолжается в среднем 120 мин, по истечении этого времени показатели вновь возвращаются к исходному уровню, т. е. формируется синдром «рикошета». Феномен «рикошета» диктует необходимость назначать комбинированную терапию: ингаляционный путь введения H_2 сочетать с пероральным приемом насыщенной водородом воды [8]. Вопрос о комбинированном назначении водорода обсуждается Yu.Xie и G.Song [9].

Применение молекулярного водорода при респираторных и онкологических заболеваниях

При стенозе трахеи жизнеугрожающим состоянием является одышка инспираторного характера. J.Zhang *et al.* добились снижения резистентности дыхательного потока во время инспирации за счет ингаляции молекулярного водорода, который назначался в режиме H_2-O_2 (66 % — H_2 и 33 % — O_2), концентрация водорода не превышала 4 % [10, 11].

F.Vargas *et al.* (2005) обсуждается проблема низкой эффективности респираторной поддержки в период обострения у лиц с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), включая такие методы, как кислородотерапия, неинвазивная вентиляция легких, а также применение гелий-кислородной смеси. Ингаляции водорода были применены также J.Zhang

et al. у больных с респираторной недостаточностью, развившейся вследствие обострения ХОБЛ, при этом отмечен быстрый эффект, а проявления дыхательной недостаточности купированы. Исследователями проведен сравнительный анализ различных методов респираторной поддержки и высказано мнение в пользу применения водорода.

В последние годы внимание ученых сконцентрировано на применении водорода при онкологических заболеваниях. По результатам фундаментальных исследований показано, что среди плеiotропных свойств водорода следует рассматривать его абскопальный эффект. Водород действует на функциональное состояние Т-клеточного иммунитета таким образом, что лимфоциты начинают реагировать на раковые клетки как чужеродные структуры [12].

В настоящее время тема медицинского назначения водорода у онкологических больных является одной из самых обсуждаемых. H.Xu *et al.* проводились ингаляции водородом в сочетании с кислородом. Проведено исследование эффективности ингаляций молекулярного водорода у больных раком легких III–IV стадии. При терапии водородом наблюдались стабилизация онкологического процесса и минимизация нежелательных реакций на химиотерапевтические препараты.

В последние несколько лет исследование терапевтических эффектов в онкологии и радиобиологии стали носить приоритетный характер. Этому предшествовали единичные наблюдения за больными раком III–IV стадии разной локализации. Выявлены многочисленные случаи улучшения качества жизни больных, повышения толерантности к проводимой химиотерапии, заметное снижение прогрессии опухолевого процесса и редукции метастазов. В 2024 г. опубликована монография китайских ученых «Водород: регулирование рака. Теория и практика» под редакцией Сюй Кэчэн [13], в которой обобщен опыт ведущих специалистов Китая и Японии по применению молекулярного водорода при онкологических заболеваниях. Специальные разделы монографии посвящены раку легких, колоректальному раку, лимфоме, гепатоцеллюлярному раку, раку поджелудочной железы и другим локализациям. Китайские ученые пришли к выводу, что терапия водородом является «... новой цивилизацией здоровья больных раком».

Естественно, возникает вопрос о научном обосновании терапевтического применения водорода. Авторами пилотных исследований подтверждено, что водород обладает уникальными свойствами и рядом биологических эффектов, оказывает антиоксидантное действие (особенно это проявляется в элиминации гидроксильных радикалов (группа OH)), а также противовоспалительное, антиапоптотическое и антипролиферативное действия.

Онкологические заболевания, занимающие лидирующие позиции по числу унесенных жизней, включены Всемирной организацией здравоохранения в список хронических неинфекционных заболеваний наряду с сердечно-сосудистыми патологиями, сахарным диабетом (СД) и ХОБЛ, являющихся основными

причинами смерти в мире. Основная проблема при онкологических заболеваниях заключается в распространении злокачественного процесса, метастазировании и резистентности раковых клеток к химиотерапевтическим лекарственным средствам, поэтому научные исследования направлены на поиск методов снижения токсических эффектов и преодоление резистентности клеток новообразования к химиотерапевтическим лекарственным средствам. *A.K.Rouzbehani et al.* (2023) проводился анализ клинических и фундаментальных основ применения водорода в онкологической практике [14]. В пилотные исследования терапевтического потенциала молекулярного водорода включались больные раком терминальной стадии. По результатам исследований отмечалось, что молекулярный водород может обладать антипролиферативной активностью в отношении некоторых видов рака, однако требуются дальнейшие исследования.

Особое внимание уделяется влиянию водорода на иммунный статус онкологических больных — это новое направление в исследовании функций водорода. В исследованиях *J.Cai et al.* (2008), *Y.Hong et al.* (2014), *Y.M.Adzavon et al.* (2022) показано, что при назначении водорода снижается экспрессия проапоптотического фактора В-клеточной лимфомы-2, ассоциированной с X-протеином, каспасом-3, -8, -12, в то же время повышается экспрессия антиапоптотических факторов [15–17]. В иммунной системе человека происходят изменения функций Т-лимфоцитов. Т-клеточный иммунитет начинает реагировать на чужеродные раковые клетки. Этот ответ иммунной системы обозначен как биологический абскопальный эффект.

Ведутся исследования по изучению терапевтических эффектов водорода при онкологии желудка и кишечника. *M.Kondo et al.* (2023) проведено пилотное исследование с участием больных колоректальным раком в стадии метастазирования и резистентности к терапии [18]. Показано, что в некоторых случаях рост опухоли приостанавливался, а метастазы подверглись обратному развитию. У двоих больных диагностирована гепатоцеллюлярная карцинома с метастазами. Больные получали обогащенную водородом воду (концентрация водорода составила 1,5 ppm) в количестве 550 мл 3 раза в сутки в течение 3 мес. В результате терапии отмечена нормализация уровня карциноэмбрионального и карбогидратного антигенов. Теория такой тактики основана на представлении о том, что водород способен оказывать влияние на программу клеточной смерти (PD-1). При терапии молекулярным водородом происходит снижение пероксид-пролифирующего активатора рецептора-γ при участии кофактора-1α, при этом Т-лимфоциты начинают реагировать на чужеродные белковые структуры.

Какое место занимает водород в противораковой программе? Отмечено положительное влияние водорода на тревожно-депрессивное состояние онкологических пациентов. Водород не является прямым антиканцерогенным лекарственным средством, но, оказывая влияние на тревожно-депрессивное состояние больного, улучшает вентиляционную функцию легких, позитивно действует на микробиоту кишеч-

ника, выполняет адьювантную роль в существующих противораковых программах. Сегодня место водорода определено в качестве вспомогательного лечения, а его применение не является альтернативой существующим радиологическим и химиотерапевтическим лекарственным средствам.

Метаболизм водорода

Как было отмечено, в организме человека ежедневно метаболизируется порядка 40–80 ммоль водорода и столько же экскретируется с мочой. В случае избытка водород элиминируется через дыхательные пути во время акта выдоха. Следует подчеркнуть, что в метаболизме водорода важное патогенетическое значение имеет функция почек, а его основная роль сводится к регенерации бикарбонатов, которые свободно проходят через мембрану клубочка почки, а их содержание в первичной моче эквивалентно таковому в плазме крови. Водород через ионы натрия трансформирует бикарбонаты в интерстициальную ткань, в дальнейшем бикарбонат поступает в систему кровообращения. Таким образом осуществляется регенерационная функция водорода в поддержании баланса кислот и оснований.

Кишечник является органом, в котором при участии микробиоты происходит синтез ионов водорода, при этом > 70 % эндогенного водорода синтезируется микробиотой толстой кишки. Необходимо подчеркнуть роль и других отделов желудочно-кишечного тракта в метаболизме водорода. В желудке происходит синтез ионов водорода, которые вступают в реакцию с ионами хлора, образуя соляную кислоту. Под воздействием водорода активизируется пептид грелин, играющий важную роль в формировании центральных механизмов насыщения пищей. В формировании гомеостаза организма водороду принадлежит важная роль — поддержание баланса кислот и оснований. При респираторном ацидозе происходит повышенная выработка ионов водорода, что связано с адаптацией организма человека к воспалительному процессу. Выраженный ОС и поступление значительного количества активных форм кислорода обуславливают избыточную продукцию водорода как антиоксиданта, обладающего противовоспалительным эффектом.

Активное изучение роли водорода в функционировании желудка и кишечника началось после того, как *Chen et al.* (1998) была продемонстрирована диагностическая ценность дыхательного водородного теста. Границы содержания водорода в выдыхаемом воздухе человека уже обсуждались. По результатам исследований с применением дыхательного теста продемонстрировано его диагностическое значение при СРК, избыточном росте микрофлоры кишечника, печеночной недостаточности. *K.Yokoyama et al.* (2022) было установлено, что уровень водорода в выдыхаемом воздухе коррелирует с функциональной активностью печени, определенной по классификации Чайлд—Пью. Тест с водородом в выдыхаемом воздухе оказался чувствительным в диагностике ахлогидрии [19] — состояния, при котором клетки желудка

теряют способность синтезировать соляную кислоту, что может свидетельствовать об избыточной колонизации микроорганизмами поверхности слизистой тонкой и толстой кишки, печеночной энцефалопатии. Также этот тест может использоваться при диагностике рака желудка. Естественно, для установления специфичности и чувствительности теста с водородом необходимы строгие клинические исследования.

Одним из актуальных направлений в изучении роли водорода является его положительное влияние на микрофлору желудочно-кишечного тракта. Клиническая эффективность обогащенной водородом воды продемонстрирована *A. Tamasawa et al.* (2015) в 3-месячном исследовании с участием больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) ($n = 84$). Применение обогащенной водородом воды показало ее эффективное влияние на основные клинические проявления ГЭРБ [20].

По результатам исследования с участием больных СД 2-го типа, проведенного *T. Osonoi et al.* (Япония), установлено, что уровень $\text{II} - \text{I}\beta$ mRNA в нейтрофилах периферической крови снижается при назначении акарбозы и ингибитора α -глюкозидазы. Это происходит у больных СД под воздействием водорода, который в данном случае синтезируется в клетках тонкой кишки. У всех пациентов доза противодиабетических лекарственных средств была снижена. По результатам отечественного пилотного исследования, в ходе которого больные СД 2-го типа получали водородные ванны, установлено, что у небольшого числа больных снизился уровень гликированного гемоглобина и нормализовался уровень глюкозы. Однако следует отметить, что данное исследование необходимо развить до уровня рандомизированного.

Молекулярный водород в радиобиологии

Перспективной областью применения терапии молекулярным водородом, которая проводится с целью минимизации побочных реакций, включая острый радиационный синдром, является радиобиология. К побочным реакциям относятся гематологический синдром, кожные проявления, кровоизлияния в головной мозг и раннее развитие атеросклероза.

Протективное действие ингаляционного молекулярного водорода на мышах изучалось в экспериментальной работе *J. Vukovicova et al.* [21]. Протективный эффект оценивался по биологическим маркерам поражения почек, печени, метаболическим показателям; по содержанию сукциндегидрогеназы судили о токсическом действии ионизирующей радиации на клеточном уровне. При этом отмечено существенное преимущество молекулярного водорода в сравнении с эффектом витамина Е и биодобавки, полученной из *Laminaria digitata*. Сделан вывод о радиопротективном действии водорода и его антиоксидантных свойствах. Подчеркивается его действие не только на субстанции ОС, но и влияние на НО, т. е. значительное снижение концентрации пероксинитрита (OONO) — основного маркера этого биологического процесса.

По результатам анализа терапевтических программ клинического применения водорода продемонстрировано, что аппликация водорода включает в себя разные формы его доставки в организм человека: ингаляции, прием обогащенной водородом воды, внутривенное и внутрикостное введение раствора водорода, раствор для гемодиализа, водородные капли, применяемые в офтальмологии и оториноларингологии. Каждая аппликационная форма водорода имеет свою кинетическую характеристику. Быстрое проникновение водорода в организм человека происходит при ингаляционном пути введения, в то время как при пероральном приеме водородной воды его кинетика растянута во времени. Однако фармакокинетические исследования по применению водорода находятся на начальном этапе [22, 23].

Наибольший опыт терапии водородом накоплен при лечении больных, инфицированных вирусом SARS-CoV-2. По данным собственных наблюдений, водород оказался эффективным средством при лечении ПКС в острый период. Необходимо подчеркнуть, что пандемия, вызванная SARS-CoV-2, явилась стимулом к поиску альтернативных методов лечения.

Заключение

Таким образом, показано, что эффективность молекулярного водорода при лечении многочисленных заболеваний не оставляет сомнений. В работе представлены основные характеристики метаболизма водорода и его гемостатическая функция, молекулярный водород рассмотрен также в качестве биологического маркера при диагностике многочисленных заболеваний. Проведен анализ клинического применения водорода при заболеваниях респираторной системы, представлены данные клинических исследований в гастроэнтерологии, онкологии и радиобиологии, рассмотрено влияние водорода на иммунный статус человека, приведены основные данные по лекарственным свойствам водорода.

В работе также обсуждались новые подходы к исследованию диагностических возможностей водорода. Так, при ингаляционном пути доставки водорода изменяется микроциркуляция, что можно установить с помощью капилляроскопии. Исследование параметров окислительного теста позволяют выявить синдром «рикошета» и индивидуальную реакцию больного на терапию водородом. Диагностическая программа, включающая реакцию микрососудистого русла, ОС и НО, позволяет персонифицировать терапию водородом.

В настоящее время использование молекулярного водорода в различных областях медицины активно изучается по данным экспериментальных биологических опытов и клинических исследований.

Литература / References

1. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия. 6-е изд. М.: Бином; 2023. / Marshall V.J. [Clinical biochemistry]. 6th Edn. Moscow: Binom; 2023 (in Russian).

2. Medvedev O., Ivanova A.Yu., Belousova M. A. et al. Differential effects of carbohydrates on the generation of hydrogen and methane in low- and high-methane-producing rats. In: Slezak J., Kura B., eds. *Molecular hydrogen in health and disease*. Cham: Springer; 2024. Vol. 27: 339–358. DOI: 10.1007/978-3-031-47375-3_20.
3. 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.
4. Ohta S. Molecular hydrogen is a novel antioxidant to efficiently reduce oxidative stress with potential for the improvement of mitochondrial diseases. *Bochim. Biophys. Acta.* 2012; 1820 (5): 586–594. DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.05.006.
5. Slezak J., Kura B., eds. *Molecular hydrogen in health and disease*. Cham: Springer; 2024. DOI: 10.1007/978-3-031-47375-3.
6. Jin Z., Su Y., Lv H. et al. Review of decompression damage of the polymer liner of the type IV hydrogen storage tank. *Polymers (Basel)*. 2023; 15 (10): 2258. DOI: 10.3390/polym15102258.
7. Cavallo T. An assay on the medicinal properties of factitious airs: with an appendix on the nature of blood. London; 1798. Available at: <http://nl.sub.uni-goettingen.de/id/0209301000?origin=/collection/nlh-ecc>
8. Sobue S., Yamai K., Ito M. et al. Simultaneous oral and inhalational intake of molecular hydrogen additionally suppresses signaling pathways in rodents. *Mol. Cell. Biochem.* 2015; 403 (1-2): 231–241. DOI: 10.1007/s11010-015-2353-y.
9. Xie Y., Song G. The clinical use of hydrogen as a medical treatment. In: Slezak J., Kura B., eds. *Molecular hydrogen in health and disease*. Cham: Springer; 2024. Vol. 27: 93–111. DOI: 10.1007/978-3-031-47375-3_6.
10. Liu C., Kurokawa R., Fujino M. et al. Estimation of hydrogen concentration in rat tissue using an airtight tube following the administration of hydrogen via various routes. *Sci. Rep.* 2014; 4: 5485. DOI: 10.1038/srep05485.
11. Zhang J., Liu C., Tai M., Qu K. Effect of hydrogen gas on the survival rate of mice following global cerebral ischemia (Shock 37 (6), 645–652, 2012). *Shock*. 2012; 38 (4): 444. DOI: 10.1097/shk.0b013e-318268deb2.
12. 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.
13. Кэчэн С. Водород: регулирование рака. Теория и практика. 2024. / Kecheng S. [Hydrogen: regulating cancer. Theory and practice]. 2024 (in Russian).
14. Rouzbehani A.K. et al. Hydrogen as a potential therapeutic approach in the treatment of cancer: from bench to bedside. In: Slezak J., Kura B., eds. *Molecular hydrogen in health and disease*. Cham: Springer; 2024. Vol. 27: 207–230. DOI: 10.1007/978-3-031-47375-3_14.
15. Cai J., Kang Z., Liu W.W. et al. Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model. *Neurosci Lett*. 2008; 441 (2): 167–172. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.05.077.
16. Hong Y., Shao A., Wang J. et al. Neuroprotective effect of hydrogen-rich saline against neurological damage and apoptosis in early brain injury following subarachnoid hemorrhage. *PlosOne*. 2014; 9 (4): e96212. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.05.077.
17. Adzavon Y.M., Xie F., Yi Y. et al. Long-term and daily use of molecular hydrogen reprogramming of liver metabolism in rats by modulating NADP/NADPH redo pathways. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 3904. DOI: 10.1038/s41598-022-07710-6.
18. Kondo M., Hayama T., Matsuoka D. The evaluation of preventive effects of cancer progression by molecular hydrogen plus silver ion (Ag+) in elder patients with recurrent colorectal carcinomas: a pilot study. Available at: <https://ouci.dntb.gov.ua/en/works/4gERVlq9/>
19. LeBaron T.W., Sharpe R., Paytakovich F.A., Artamonov M.Yu. Hydrogen from stars to fuel to medicine. In: Slezak J., Kura B., eds. *Molecular hydrogen in health and disease*. Basel: Springer; 2024: 1–20. DOI: 10.1007/978-3-031-47375-3_1.
20. Tamasawa A., Mochizuki K., Hariya N. et al. Hydrogen gas production is associated with reduced interleukin 1 mRNA in peripheral blood after a single dose of acarbose in Japanese type 2 diabetic patients. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 762: 96–101. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.04.051.
21. Vikovicova J. et al. Molecular hydrogen: a new protective tool against radiation-induced toxicity. In: Slezak J., Kura B., eds. *Molecular hydrogen in health and disease*. Cham: Springer; 2024. Vol. 27: 155–168. DOI: 10.1007/978-3-031-47375-3_10.
22. 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.
23. 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.

Поступила: 21.08.24

Принята к печати: 02.09.24

Received: August 21, 2024

Accepted for publication: September 02, 2024

Информация об авторе / Author Information

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (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>)

Вопросы митохондриальной дисфункции у больных респираторными заболеваниями

В.Ю.Мишланов¹ ✉, А.Г.Чучалин², В.А.Черешнев^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, 26

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук: 620049, Россия, Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

Резюме

Целью обзора научной литературы явился поиск новых решений актуальных задач лечения, снижения сроков временной утраты трудоспособности и инвалидности у больных респираторными заболеваниями. Приведены результаты анализа 62 научных работ, опубликованных за 23 года (2001–2023), по проблемам изучения митохондриальной дисфункции (МД), новых методов ее диагностики и путей коррекции при заболеваниях органов дыхания. В качестве актуальной научной проблемы респираторной медицины определено нарушение энергетической функции митохондрий. Отмечено, что для решения указанной проблемы разрабатываются новые методы патогенетической терапии при распространенных и трудноурабатываемых в настоящее время заболеваниях. Ключевой раздел обзора посвящен результатам исследований нарушений функций митохондрий у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, идиопатическим легочным фиброзом и легочной гипертензией. **Заключение.** Представлена оценка методов диагностики МД, потенциально применимых в условиях реальной клинической практики. Проведено сопоставление результатов изучения электрического потенциала внутренней мембраны митохондрии, накопления активных форм кислорода, продукции аденозинтрифосфата в клетках крови, альвеоцитах и эпителии дыхательных путей, а также гладкомышечных клетках (ГМК) бронхов, эндотелии и ГМК сосудов системы легочной артерии, определения митохондриальной ДНК в биологических средах. Кратко освещаются отдельные предложения для коррекции синдрома МД в клинической картине респираторных заболеваний.

Ключевые слова: респираторные заболевания, митохондриальная дисфункция, диагностика, лечение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорское участие отсутствовало.

© Мишланов В.Ю. и соавт., 2024

Для цитирования: Мишланов В.Ю., Чучалин А.Г., Черешнев В.А. Вопросы митохондриальной дисфункции у больных респираторными заболеваниями. *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 643–654. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-643-654

Mitochondrial dysfunction in patients with respiratory diseases

Vitaliy Ju. Mishlanov¹ ✉, Alexander G. Chuchalin², Valeriy A. Chereshevnev^{1,3}

¹ State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training “Perm State Medical University named after Academician E.A.Wagner” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Petropavlovskaya 26, Perm, 614990, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

³ Federal State Budgetary Institution of Science “Institute of Immunology and Physiology” of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences: ul. Pervomayskaya 106, Ekaterinburg, 620049, Russia

Abstract

The aim of this scientific literature review was to find new solutions to urgent problems of treating respiratory diseases and reducing the associated temporary loss of ability to work and disability. The article presents the results of the analysis of 62 scientific papers published over 23 years (2001 – 2023) on mitochondrial dysfunction (MD), new methods of its diagnosis, and ways of its correction in respiratory diseases. Disorder of the energy function of mitochondria has been identified as an urgent scientific problem of respiratory medicine. It is noted that new methods of pathogenetic therapy for common and currently difficult-to-treat diseases are being developed to solve this problem. The key section of the review is devoted to the results of studies of mitochondrial dysfunction in patients with asthma, chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis, and pulmonary hypertension. **Conclusion.** The article assesses MD diagnostic methods that are potentially applicable in real clinical practice. The results of studying the electric potential of the inner mitochondrial membrane, accumulation of active forms of oxygen, production of adenosine triphosphate in blood cells, alveocytes and epithelium of the respiratory tract, as well as bronchial smooth muscle cells, endothelium and vascular smooth muscle cells in the pulmonary artery system, determination of mitochondrial DNA in biological environments are compared. Proposed methods for the correction of MD syndrome in the clinical picture of respiratory diseases are briefly covered.

Key words: respiratory diseases, mitochondrial dysfunction, diagnosis, treatment.

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

Funding. There was no sponsorship.

© Mishlanov V.Ju. et al., 2024

For citation: Mishlanov V.Ju., Chuchalin A.G., Chereshev V.A. Mitochondrial dysfunction in patients with respiratory diseases. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (5): 643–654 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-643-654

Респираторные заболевания являются социально-значимым фактором, оказывающим влияние на экономику всех стран мира. Это относится как к хроническим болезням, характеризующимся прежде всего развитием стойкой утраты трудоспособности и сокращением жизни человека, так и к острым вирусным и бактериальным респираторным инфекциям. По данным статистического отчета (2020), количество дней временной утраты трудоспособности по причине заболеваний органов дыхания в России составило 123 881 555, а в 2022 г. — 125 503 729 дней, и дополнительно 50 971 200 — по причине новой коронавирусной инфекции [1, 2]. Особого внимания заслуживает вопрос о снижении продолжительности острой стадии заболевания, предупреждении ее осложнений, сокращении потребности в стационарном лечении.

Традиционным решением указанной проблемы является поиск новых противовирусных и антибактериальных препаратов, разработка вакцин, применение методов респираторной поддержки. В последние годы внимание ученых привлекает проблема митохондриальной дисфункции (МД), проявления которой часто диагностируются у лиц с постковидным синдромом [3].

МД остается относительно новым понятием, клиническое применение которого сегодня определено только в неврологической практике, где выделяются первичная генетически опосредованная МД и вторичные изменения. В доступных научных публикациях определения МД не обнаружено, возможно, по причине многочисленности функций митохондрий в клетке, главной из которых считается продукция аденозинтрифосфата (АТФ), и механизмов, нарушение которых влияет на конечный результат. Внимание ученых сосредоточено на энергетической недостаточности, главным проявлением которой является астения.

Под энергетической недостаточностью понимается несоответствие между потребностью организма в энергии и тем ограниченным количеством макроэргов (АТФ), которое может в данный момент использоваться для поддержания его структурной целостности и функциональной активности ткани [4].

МД может проявляться на уровне целого организма, примером тому может служить астенический синдром в неврологической практике. Однако известно, что недостаточность продукции АТФ сопровождается нарушением мембранных ионных каналов, электрического заряда клеточных мембран, процессов репликации ДНК, активации генов, процессов синтеза белка, тяжелые нарушения приводят к апоптозу клетки [5]. Это позволяет выделить локальные синдромы МД,

развивающиеся в органах-мишенях патологического процесса под влиянием вирусов, токсических факторов, ишемии, травмы и других патогенов. Признаки МД описаны при различных заболеваниях человека, включая заболевания сердечно-сосудистой системы и органов дыхания. Особую актуальность данная тема получила в период пандемии коронавирусной инфекции и после нее.

В последние годы количество публикаций по проблеме МД увеличивается, возникла необходимость обобщения накопленных знаний и обсуждения вопросов их клинического применения [6].

Целью обзора научной литературы явилось определение тенденций научных исследований МД при респираторных заболеваниях.

При написании работы использованы открытые источники информации, выборка которых производилась с помощью поисковой платформы *Google* на русском и английском языках с использованием следующих ключевых слов: митохондриальная дисфункция, электрический потенциал митохондриальной мембраны, электрон-транспортная цепь (ЭТЦ), окислительный стресс, органы дыхания.

Критерии включения в анализ:

- период публикации 2001–2023 гг.;
- экспериментальные исследования и клинические работы в области респираторной медицины.

Проведен статистический анализ количества публикаций по годам за последние 23 года, проанализированы основные результаты исследований.

За период 2001–2023 гг. в сети Интернет в свободном доступе обнаружено 62 публикации. Отмечена нарастающая динамика количества публикаций по теме изучения электрического потенциала внутренней мембраны митохондрии, большинство публикаций — экспериментального характера с описанием результатов методов, основанных на клеточных культурах. За 2021 г. выявлено максимальное количество публикаций — 8 (рис. 1).

Преимущественно изучались вопросы механизмов нарушения функций митохондрий в экспериментальных исследованиях:

- механизмы формирования электрического потенциала внутренней мембраны митохондрий;
- механизмы функции мембранных ионных каналов внутренней мембраны;
- механизмы работы комплексов ЭТЦ, АТФ-синтазы;
- генетический аппарат регуляции белков мембранных каналов и ЭТЦ [7–35].

Вопросы клинических исследований представляются оценкой функционального статуса митохондрий

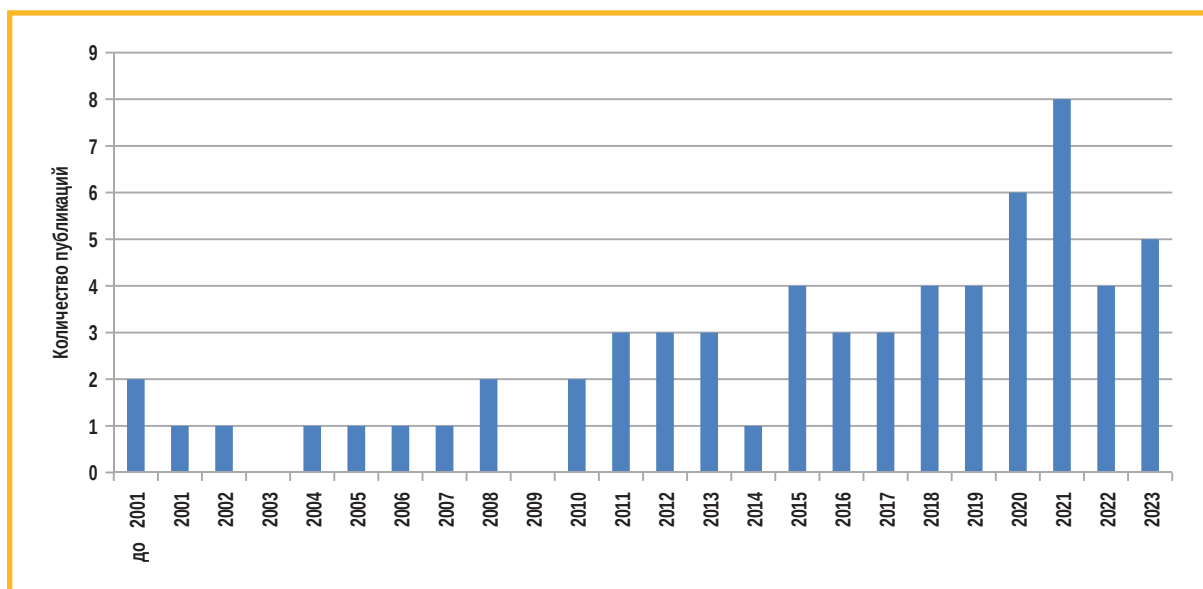


Рис. 1. Публикационная активность по проблеме митохондриальной дисфункции клеток респираторной системы, а также других клеток у больных респираторными заболеваниями

Figure 1. Publications on the problem of mitochondrial dysfunction of respiratory system cells, as well as other cells in patients with respiratory diseases



Рис. 2. Тематическое распределение публикаций, %

Figure 2. Distribution of the publications by topics, %

клеток дыхательных путей, сосудов и крови, описывается эффективность применения отдельных методов коррекции [36–65] (рис. 2).

Основные характеристики митохондриальной дисфункции при респираторных заболеваниях

Клинические аспекты нарушений энергетического обеспечения клеток в последние годы находятся в центре внимания ученых, включая специалистов респираторной

медицины. Особенности этих процессов выявлены не только в зависимости от формы респираторного заболевания, но различаются в зависимости от клеточной популяции и ее роли в патогенезе конкретного заболевания. Нарушения энергетического потенциала характерны для большинства хронических и тяжелых острых заболеваний, при этом среди болезней органов дыхания наиболее актуальными проблемами являются хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и другие формы интерстициальных заболеваний, легочная гипертензия (ЛГ), острые респираторные вирусные инфекции. Этиологическими факторами нарушений энергетического потенциала при этих заболеваниях выступают известные факторы риска, активные формы кислорода (АФК), вирусы, компоненты табачного дыма, поллютанты, пылевые частицы, газы и другие агенты.

Хроническая обструктивная болезнь легких

Известно, что компоненты табачного дыма индуцируют оксидативный стресс и МД респираторного эпителия [36, 37]. Указанные изменения проявляются не только в накоплении АФК, но также в изменении морфологии митохондрий и снижении содержания *Mn*-зависимой супероксиддисмутазы эпителия бронхов.

У больных ХОБЛ нарушения митохондриальной функции установлены как в эпителиальных клетках дыхательных путей, так и в альвеоцитах, гладкомышечных клетках (ГМК) бронхов, а также в эксперименте с эндотелиальными клетками, поражение которых является известным компонентом патогенеза системных нарушений у больных ХОБЛ.

Митохондрии эпителия легких этих больных аккумулируют железосодержащий белок (*iron-responsive*

element-binding protein-2 — IRP2), а также цитохром-С-оксидазу, участвующую в работе III компонента ЭТЦ. В клетках биоптатов бронхов у больных ХОБЛ выявлено снижение трансмембранного потенциала внутренней мембраны митохондрий и нарушение *Parkin*-зависимой митофагии [38].

Бронхиальная астма

Противоположные изменения количества и функции митохондрий описаны у больных БА, при этом пролиферация ГМК бронхов прямо взаимосвязана с увеличением количества митохондрий [39].

Интерлейкин (IL)-13 играет важную роль в инициации эозинофильного воспаления у больных БА. Показано, что обработка эпителиальных клеток дыхательных путей человека IL-13 сопровождается усилением оксидативного митохондриального стресса и увеличением экспрессии коллагена [40].

В эозинофилах периферической крови у больных БА установлено снижение трансмембранного митохондриального потенциала [41]. При этом отмечается увеличение экспрессии гена *PINK1* и белка *Parkin*, отвечающих за удаление поврежденных митохондрий (митофагия) [42].

ГМК бронхов у больных БА отличаются увеличением массы митохондрий и активности потребления кислорода по отношению к здоровым лицам, что ассоциировано с накоплением кальция [43]. При этом блокатор кальциевых каналов блокирует пролиферацию ГМК. Известно, что кальциевый ток из клеточного цитозоля во внутреннее пространство митохондрии, опосредованный т. н. митохондриальным кальциевым юнипортером (MCU), усиливает образование АФК и митофагию в эпителиальных клетках дыхательных путей у больных аллергической БА под влиянием IL-13 и стимуляции аллергеном [44].

Результаты проведенных исследований позволяют утверждать, что увеличение тяжести БА сопровождается усилением митофагии эпителиальных клеток дыхательных путей одновременно с увеличением фрагментов митохондриальной ДНК в бронхиальной лаважной жидкости.

Идиопатический легочный фиброз

ИЛФ ассоциирован с процессами МД следующим образом. Альвеоциты 1-го и 2-го типа, а также эпителиальные клетки дыхательных путей демонстрируют выраженную продукцию АФК, высвобождение фрагментов митохондриальной ДНК, снижение потенциала митохондриальной мембраны. Однотипные изменения обнаружены в модели фиброза, вызванного ингаляцией блеомицина у мышей и под влиянием асбеста [36]. На примере альвеолярных макрофагов доказано, что МД, митофагия и продукция кислородных радикалов обусловлена избыточным содержанием кальция и активностью его транспортера в митохондрии. Блокада этого пути у мышей, лишенных специфического гена *MCU*, предупреждала развитие фиброза под воздействием асбеста и блеомицина.

Окислительный стресс также обусловлен нарушением работы *Sirtuin 3* (SIRT3) — митохондриального белка, регулирующего ацетилирование митохондриальных белков марганцевой супероксиддисмутазы и 8-оксогуанин-гликозилазы.

Легочная гипертензия

Патофизиологические основы ЛГ позволяют разделить заболевание на 5 групп. В случае ЛГ, обусловленной левожелудочковой сердечной недостаточностью, установлено, что изменения функциональной активности мононуклеарных лейкоцитов периферической крови можно сопоставить с нарушением функции кардиомиоцитов и продукция АФК соответствует тяжести заболевания [45–50].

Гипертрофия ГМК у больных артериальной ЛГ проявляется активным митохондриальным окислительным фосфорилированием, активацией цитоплазматического гликолиза и потреблением кислорода, что приводит к торможению апоптоза и чрезмерной пролиферации, сопровождаемой активацией ЭТЦ [51, 52].

Установлено повышение продукции АФК как в макрофагах и полинуклеарных клетках, так и в эндотелиоцитах, ГМК и фибробластах [53–55].

Кроме этого, известно, что молекула NO регулирует биогенез митохондрий. У больных артериальной ЛГ снижение продукции NO сопровождается МД со снижением продукции АТФ и нарушением регуляции ангиогенеза [56].

Особенности некоторых методов диагностики митохондриальной дисфункции и применимость в клинической практике

Митохондрии реализуют многие функции, основной среди которых является обеспечение энергией других клеточных функций и органелл путем синтеза АТФ. Вместе с тем следует учитывать влияние митохондрий на процессы развития клетки и апоптоза, поступление в клетку и митохондриальный матрикс ионов кальция, регуляцию других ионных мембранных каналов, термогенез, регуляцию репарации ядерной ДНК, механизмов врожденного иммунитета (функция *Toll*-подобных рецепторов) и другие. В научных экспериментальных исследованиях применяются разнообразные методы изучения функциональной активности митохондрий, некоторые стали кандидатами на применение в клинической практике [57].

Морфологическое исследование митохондрий

Функциональная активность связана с изменением структуры митохондрий, которая, в свою очередь, зависит от клеточного цикла. Известно, что митогенез происходит в процессе деления клетки. Кроме этого, к морфологическим характеристикам оценки митохондрий можно отнести их количественную оценку в клетке, соотношение активных и неактивных митохондрий. Такие исследования проводятся с использо-

ванием просвечивающей электронной микроскопии, при этом требуется применение технологий культивирования клеток и, несмотря на свою информативность, не могут быть рекомендованы для клинических исследований. Однако информация об участии митохондрий в поддержании клеточных функций при различных заболеваниях ожидаема в ближайшей перспективе и будет очень полезна для уточнения патогенеза многих заболеваний, включая респираторную систему.

Так, *W.Chen et al.* показано, что нарушения процессов слияния и деления митохондрий имеют патогенетическое значение в развитии ряда нейродегенеративных заболеваний, алкогольной и неалкогольной дистрофии печени, сердечно-сосудистых болезней, сахарного диабета, изменение соотношения этих процессов выявлено под влиянием физической нагрузки и физической тренировки [58].

B.Glancy et al. (2020) продемонстрированы морфологические особенности митохондрий в β -клетках островкового аппарата у больных сахарным диабетом, проведена оценка функциональной активности митохондрий на основании морфологической структуры и связей с другими органеллами клетки [59].

Изучение электрического потенциала внутренней митохондриальной мембраны

Широкое применение этого исследования базируется на зависимости продукции АТФ от электрического потенциала внутренней мембраны митохондрии. Однако электрический потенциал внутренней мембраны митохондрии имеет колебательный характер, причем его снижение, так же, как и чрезмерное увеличение, вызывает нарушение синтеза АТФ. Широкоприменяемые сегодня методы флуоресцентных трекеров, фиксирующихся в зоне внутренней мембраны митохондрий в силу электростатического заряда (красители родаминового ряда и другие), позволяют выявить митохондрии, величина отрицательного электрического потенциала внутренней мембраны у которых составляет > 150 мВ, но при оценке только некоторого среднего значения [28, 29].

При применении конфокальной лазерной микроскопии с периодическим наблюдением в течение 130 мин и последующим вейвлет-анализом результатов увеличиваются возможности метода путем анализа патологических осцилляций, наблюдаемых при ишемическом повреждении или онкологических заболеваниях, но не регистрируются закономерности в диапазоне $> 66,67$ МГц [31].

Большинство клинических исследований в настоящее время выполнены с применением этих методов, при этом установлена зависимость функциональной активности различных клеточных популяций, участвующих в патогенезе заболевания, от степени функциональной активности митохондрий. Тем не менее непонятным остается, существует ли какое-либо преимущество выявления МД по отношению к другим, уже известным и включенным в клинические рекомендации, методам.

Интерес вызывает обзор нарушений митохондриальной активности при респираторных заболеваниях, выполненный *M.Riou et al.* (2020) [57]. Предпринята попытка сопоставить нарушения клеток респираторной системы с нарушениями, выявленными в мононуклеарных лейкоцитах и тромбоцитах крови. Прием, безусловно, заслуживает внимания, т. е. в ряде случаев установлено некоторое соответствие выявленным нарушениям в респираторной системе, что, например, можно использовать для дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ, определения прогноза у больных ИЛФ и ЛГ. Но для определения клинического значения представленных методов требуются дополнительные исследования. Особенно следует учитывать часто выявляемое различие активности воспалительных клеток в крови и тканях, что обусловлено действием микроокружения в условиях воспалительного очага и локальным действием этиологического фактора.

Измерение протонного градиента и pH

Протонный градиент является основой работы АТФ-синтазы и необходим для синтеза АТФ. Считается, что протонный градиент формируется в результате работы ЭТЦ. Однако ряд исследователей утверждают, что сопряжение этих процессов лишь относительное, как и взаимосвязь формирования протонного градиента с электрическим зарядом внутренней мембраны митохондрии [11, 28]. Тем не менее прямое измерение pH матрикса и межмембранного пространства возможно только в экспериментальных условиях с применением спектроскопии и спектрального анализа, что неприменимо в клинической практике.

Определение интенсивности синтеза аденозинтрифосфата

Конечным продуктом работы гликолиза, цикла трикарбоновых кислот, ЭТЦ и накачки протонов в межмембранное пространство, необходимых для работы АТФ-синтазы, является продукция АТФ. Определение запасов внутриклеточного АТФ является необходимым для точной оценки работы всей энергетической станции клетки. С этой целью в исследованиях наиболее часто используется метод, основанный на люциферол-люциферазной реакции [60]. Тест пригоден для клинической практики и может быть применим, например, для оценки клеток крови или клеток бронхиального лаважа. Особенно информативным такое исследование будет в сочетании с измерением электрического потенциала внутренней мембраны митохондрии и определением АФК, т. к. само по себе определение АТФ не указывает на причину МД и возможные методы коррекции в клинической практике, кроме потенциально перспективного метода пересадки митохондрий, который разрабатывается в настоящее время для клинического применения.

Исследование уровня потребления кислорода

Исследование уровня потребления кислорода часто применяется вместе с определением уровня потребле-

ния глюкозы, что позволяет оценить эффективность работы окислительного фосфорилирования клетки и коррелирует с величиной продукции АТФ [60]. Данный метод может быть эквивалентом диагностики накопления клеточной АТФ, но также не указывает на причины и механизмы формирования МД и нуждается в дополнительных тестах для клинического применения.

Определение активных форм кислорода

По мнению многих ученых, важно определение АФК, т. к. окислительный стресс считается основной причиной МД, поскольку оказывает влияние на величину электрического потенциала внутренней мембраны митохондрии, регуляцию кальциевых мембранных транспортеров, запускает митофагию и апоптоз, регенеративную активность эпителиальных клеток респираторной системы [38].

Между тем следует различать накопление АФК в матриксе митохондрий, цитозоле и биологических жидкостях, аналогично и оценку состояния антиокислительных систем этих биологических компартментов, что имеет, по всей видимости, разное клиническое значение [37]. При детальном изучении процессов накопления АФК показано, что такая реакция отражает разобщение окислительного фосфорилирования в результате различных патологических процессов в различных комплексах ЭТЦ, мембранных каналах, субъединицах АТФ-синтазы, но может быть следствием дыхательной недостаточности или других известных в клинической практике процессов. В связи с этим казалось бы разумным применение антиоксидантов, действующих на различные звенья сложной цепи биохимических и электрофизиологических процессов синтеза АТФ, но достоверных результатов в решении большинства клинических задач не показано. Возможно, научные исследования, направленные на выявление других наиболее общих закономерностей нарушения синтеза АТФ, окажутся более перспективными и принесут в дальнейшем пользу в клинической практике. В настоящее время исследований для определения различий в клиническом значении методов диагностики накопления АФК и методов определения АТФ в клетках недостаточно; преобладает точка зрения, что накопление АФК является причиной снижения их продукции.

Накопление ионов кальция в митохондриальном матриксе является важным механизмом регуляции электрического потенциала внутренней мембраны митохондрии и регуляции других функций митохондрии. Сегодня недостаточно информации о том, как этот механизм соотносится с активностью синтеза АТФ, учитывая возможные волновые процессы поддержания нормального функционирования митохондрии. Клинические возможности регистрации кальциевого потока через внутреннюю мембрану митохондрии ограничены.

Исследование генетических мутаций митохондриальной или ядерной ДНК имеет значение для диагности-

ки причин определенных генетических заболеваний человека [12]. Несмотря на известные методы исследования генетических аллелей с применением полимеразной цепной реакции, их клиническое значение остается пока недостаточно изученным. Безусловно, генетические аллели могут изменять временные функции работы ферментов дыхательной цепи и в дальнейшем, после внедрения методов оценки клеточных осцилляций, станет понятно их влияние на течение заболеваний у человека.

Изучение активности митофагии и активности белков-посредников митофагии (PINK1, PARK2, Parkin) сегодня не имеет большого клинического значения, т. к. описываемые процессы имеют значение как в нормальном функционировании клетки, так и при патологических состояниях [38].

Определение концентрации митохондриальной ДНК в биологических средах и внутриклеточных компартментах. В ходе многих клинических исследований при анализе этого показателя, легко определяемого в клинических условиях, он соотносится с нарушением регенерации клетки, снижением ее энергетического потенциала и продукции АТФ, процессами митофагии и апоптоза [57]. Вместе с тем степень соответствия перечисленных процессов при различных клинических состояниях неизвестна. Следует ожидать, что будущие клинические наблюдения позволят уточнить клиническое значение показателя при различных заболеваниях органов дыхания. Однако теоретически трудно выявить различия в происхождении фрагментов митохондриальной ДНК в биологических средах, опосредованные функцией различных клеточных популяций, играющих различную роль в патогенезе заболевания, что необходимо для дифференциальной диагностики. Если показатель в будущем будет широко доступен, его можно предложить для динамического наблюдения за известными патологическими состояниями.

Изучение волновых характеристик работы элементов дыхательной цепи в настоящее время только развивается и предложенные методы, например метод динамической регистрации флуоресцентных спайков методом лазерной микроскопии, мало пригодны для клинической практики. Однако успехи в понимании электромагнитной природы работы компонентов дыхательной цепи, использовании методов регистрации фотонных облаков электронов, что уже применимо в исследовании поляронов, открывают перспективы для возможной реализации методов магнитного резонанса и парамагнитного резонанса в научных исследованиях, а в недалеком будущем — в клинических целях.

Таким образом, при обзоре методов, применимых в последние годы для изучения функции дыхательной цепи митохондрий для клинических целей, указывается на перспективы клинического изучения роли электрического потенциала внутренней мембраны митохондрии различных клеточных популяций органов дыхания (включая исследование компонентов выдыхаемого воздуха человека) и крови в сочетании с оценкой интенсивности синтеза АТФ, продукции

АФК и высвобождения митохондриальной ДНК. Развитие методов оценки электромагнитной активности компонентов дыхательной цепи помогут дать ответы на многие вопросы и, вероятно, способны изменить структуру методов, применяемых в клинической практике респираторной медицины.

Перспективные методы коррекции митохондриальной дисфункции у больных с заболеваниями органов дыхания

МД, снижение продукции АТФ, мембранного потенциала внутренней мембраны митохондрии, интенсивная митофагия и увеличение продукции АФК являются общими чертами повреждения эпителиальных клеток дыхательных путей и / или альвеоцитов при многих заболеваниях органов дыхания. Противоположные изменения часто наблюдаются в воспалительных клетках крови, откуда агрессивные факторы проникают в органы дыхания, у больных с различными формами пневмофиброза отмечается увеличение энергетического обеспечения фибробластов. Этот дисбаланс энергетического обеспечения патогенетически агрессивных и эффекторных клеток, с одной стороны, и клеток-мишеней патологического процесса — с другой, вероятно, служит причиной неэффективности системного применения многих форм антиоксидантов и корректоров энергетического баланса, таких как коэнзим Q, мексидол и других лекарственных препаратов и фармакологических кандидатов. Вместе с тем хорошие предварительные результаты отмечены при ингаляционном применении молекулярного водорода.

Ингаляции водорода предложены для коррекции избыточного накопления гидроксильных радикалов ($\bullet\text{OH}$) и пероксинитрита (ONOO^-), играющих существенную роль в развитии синдрома хронической усталости у больных, перенесших коронавирусную инфекцию. Методика применения ингаляционной формы водорода предусматривает использование носовой канюли (*Intersurgical Ltd*, Великобритания), соединенной с аппаратом *Suisonia*, (Япония). Ингаляционная терапия проводится ежедневно в течение 90 мин в течение 10 суток. Положительными результатами лечения считаются уменьшение скрытой гипоксемии, повышение толерантности к физической нагрузке, снижение эндотелиальной дисфункции. Одновременно под влиянием ингаляционной терапии отмечается нормализация метаболизма лактата и снижение фракции внутрилегочного шунтирования крови справа налево [3, 61]. Известно, что под влиянием ингаляционной терапии молекулярным водородом меняется протеом конденсата выдыхаемого воздуха, установлено снижение провоспалительных маркеров, нормализация показателей фагоцитарной активности лейкоцитов [62, 63].

Большой интерес вызывают единичные публикации, направленные на изучение механизмов обмена митохондриями клеток в экспериментальных условиях (в культурах клеток) или живых организмах. Осторожно высказывается точка зрения о возможно-

сти применения трансфера митохондрий в качестве нового метода лечения отдельных клинических состояний, связанных с МД [64]. Более того, описаны методы пересадки митохондрий, испытанные на моделях животных [66].

По результатам изучения научных публикаций по проблеме МД у больных респираторными заболеваниями выявлен ряд однотипных нарушений в эпителиальных клетках дыхательных путей, альвеоцитах и эндотелиальных клетках малого круга кровообращения в случае ЛГ. Различия между нозологическими формами заключаются в увеличении энергообеспечения воспалительных клеток (различных субпопуляций лейкоцитов), фибробластов или ГМК, играющих патогенетическую роль в развитии заболевания.

Вопросами, подлежащими исследованию в ближайшее время, остаются механизмы изменения функциональной активности митохондрий, определение диагностических тестов для клинической практики, опираясь на которые, можно определять показания к новым методам терапии и оценивать их эффективность в динамике. В частности, наиболее доступным в настоящее время является метод косвенного измерения электрического потенциала мембраны митохондрии с применением различных трекеров, например тетраметилродамина этилового эфира [31, 60, 65]. Методом проточной цитометрии оценивается количество клеток, проявивших люминесцентное свечение в результате градиента накопления трекера в межмембранном пространстве, что определяется зарядом мембраны. Низкий отрицательный электрический потенциал внутренней мембраны митохондрии, < 150 мВ, не обеспечивает достаточного накопления трекера (клетка не проявляет люминесцентного свечения). При этом светящаяся клетка является полноценной и здоровой, т. к. известно, что снижение электрического мембранного потенциала ассоциируется со снижением продукции АТФ. Однако такой точке зрения противоречат результаты, показавшие увеличение мембранного потенциала внутренней мембраны митохондрии в клетках злокачественных опухолей одновременно с увеличением потребления кислорода, глюкозы и накоплением АФК (эффект *Warburg*) [10, 21, 67]. Следовательно, не все светящиеся клетки, выявленные с применением трекера, можно считать здоровыми. Возникают вопросы и к методам лечения, при которых увеличивается электрический потенциал внутренней митохондриальной мембраны, в частности, может ли при их использовании увеличиваться риск развития злокачественных новообразований?

Дополнительные исследования должны показать механизмы регуляции электрического потенциала внутренней митохондриальной мембраны, зависимость от мембранных ионных каналов. Необходимо выяснить, каким образом предлагаемые методы лечения влияют на трансмембранные потоки кальция, магния, калия и натрия, какое соотношение цинка и меди следует считать оптимальным для нормальной функции энергообеспечения клетки?

Заключение

По результатам обзора научных публикаций выявлена новая мишень патогенетической терапии, позволяющая разрабатывать препараты и методы лечения универсального действия при распространенных и труднокурабельных в настоящее время респираторных заболеваниях. Предложены методы ингаляций молекулярного водорода для коррекции синдрома МД в клинической картине респираторных заболеваний.

Таким образом, показано, что перспективы применения клинических методов пересадки митохондрий определяются научными исследованиями. По результатам ближайших исследований должны быть уточнены некоторые важные особенности механизмов эффективности предложенных методов, возможности их комбинированного применения, а также методы определения клинических показаний к их назначению и оценки эффективности.

Литература

1. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России: статистический сборник. М.; 2021. Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>
2. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение России: статистический сборник. М.; 2023. Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf>
3. 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.
4. Путилина М.В. Митохондриальная дисфункция. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова*. 2022; 122 (9): 48–53. DOI: 10.17116/jnevro202212209148.
5. Chen W., Zhao H., Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023; 8 (1): 333. DOI: 10.1038/s41392-023-01547-9.
6. 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.
7. Teodoro J.S., Machado I.F., Castela A.C. et al. The evaluation of mitochondrial membrane potential using fluorescent dyes or a membrane-permeable cation (TPP⁺) electrode in isolated mitochondria and intact cells. In: Mishra S., eds. *Immunometabolism. Methods and protocols*. New York: Humana; 2020: 197–213. DOI: 10.1007/978-1-0716-0802-9_14.
8. Read A.D., Bentley R.E., Archer S.L., Dunham-Snary K.J. Mitochondrial iron-sulfur clusters: Structure, function, and an emerging role in vascular biology. *Redox Biol.* 2021; 47: 102164. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102164.
9. Crowley L.C., Christensen M.E., Waterhouse N.J. Measuring mitochondrial transmembrane potential by TMRE staining. *Cold Spring Harb. Protoc.* 2016; 2016 (12). DOI: 10.1101/pdb.prot087361.
10. Rovini A., Heslop K., Hunt E. et al. Quantative analysis of mitochondrial membrane potential heterogeneity in unsynchronized and synchronized cancer cells. *FASEB J.* 2021; 35 (1): e21148. DOI: 10.1096/fj.202001693R.
11. Lee J.W. Mitochondrial energetics with transmembrane electrostatically localized protons: do we have a thermotrophic feature? *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 14575. DOI: 10.1038/s41598-021-93853-x.
12. Vasan K., Clutter M., Fernandez Dunne S. et al. Genes involved in maintaining mitochondrial membrane potential upon electron transport chain disruption. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022; 10: 781558. DOI: 10.3389/fcell.2022.781558.
13. Traba J., Froschauer E.M., Wiesenberger G. et al. Yeast mitochondria import ATP through the calcium-dependent ATP-Mg/Pi carrier Sal1p, and are ATP consumers during aerobic growth in glucose. *Mol. Microbiol.* 2008; 69 (3): 570–585. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2008.06300.x.
14. Zhang J., Riquelme M.A., Hua R. et al. Connexin 43 hemichannels regulate mitochondrial ATP generation, mobilization, and mitochondrial homeostasis against oxidative stress. *Elife*. 2022; 11: e82206. DOI: 10.7554/eLife.82206.
15. Poznanski R.R., Cacha L.A., Ali J. et al. Induced mitochondrial membrane potential for modelling solitonic conduction of electrotonic signals. *PLoS One*. 2017; 12 (9): e0183677. DOI: 10.1371/journal.pone.0183677.
16. Aon M.A., Cortassa S., O'Rourke B. Mitochondrial oscillations in physiology and pathophysiology. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 641: 98–117. DOI: 10.1007/978-0-387-09794-7_8.
17. Bennett J.P. Jr., Onyango I.G. Energy, entropy and quantum tunneling of protons and electrons in brain mitochondria: relation to mitochondrial impairment in aging-related human brain diseases and therapeutic measures. *Biomedicine*. 2021; 9 (2): 225. DOI: 10.3390/biomedicine9020225.
18. Lemesko V.V. The mitochondrial outer membrane potential as an electrical feedback control of cell energy metabolism. In: Rostovtseva T., eds. *Molecular basis for mitochondrial signaling. Biological and medical physics, biomedical*. Cham: Springer; 2017: 217–250. DOI: 10.1007/978-3-319-55539-3_9.
19. Read A.D., Bentley R.E., Archer S.L., Dunham-Snary K.J. Mitochondrial iron-sulfur clusters: structure, function, and an emerging role in vascular biology. *Redox Biol.* 2021; 47: 102164. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102164.
20. Lee Y.X., Lin P.H., Rahmawati E. et al. Chapter 20 – mitochondria research. In: Leung P.C.K., Adashi E.Y., eds. *Human Reproduction*. Academic Press; 2019: 327–335. DOI: 10.1016/B978-0-12-813209-8.00020-0.
21. Begum H.M., Shen K. Intracellular and microenvironmental regulation of mitochondrial membrane potential in cancer cells. *WIREs Mech. Dis.* 2023; 15 (3): e1595. DOI: 10.1002/wsbm.1595.
22. Dupont C.H., Mazat J.P., Guerin B. The role of adenine nucleotide translocation in the energization of the inner membrane of mitochondria isolated from rho⁺ and rho⁻ degree strains of *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1985; 132 (3): 1116–1123. DOI: 10.1016/0006-291x(85)91922-9.
23. Crowley L.C., Christensen M.E., Waterhouse N.J. Measuring mitochondrial transmembrane potential by TMRE staining. *Cold Spring Harb. Protoc.* 2016; 2016 (12). DOI: 10.1101/pdb.prot087361.
24. Korshunov S.S., Skulachev V.P., Starkov A.A. High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS Lett.* 1997; 416 (1): 15–18. DOI: 10.1016/S0014-5793(97)01159-9.
25. Lee I., Bender E., Arnold S., Kadenbach B. New control of mitochondrial membrane potential and ROS formation – a hypothesis. *Biol. Chem.* 2001; 382 (12): 1629–1636. DOI: 10.1515/BC.2001.198.
26. Shin K.T., Nie Z.W., Zhou W. et al. Connexin 43 knockdown induces mitochondrial dysfunction and affects early developmental competence in porcine embryos. *Microsc. Microanal.* 2020; 26 (2): 287–296. DOI: 10.1017/S1431927620000033.
27. Ghosh S., Kumar A., Chandna S. Connexin-43 downregulation in G2/M phase enriched tumour cells causes extensive low-dose hyper-radiosensitivity (HRS) associated with mitochondrial apoptotic events. *Cancer Lett.* 2015; 363 (1): 46–59. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.03.046.
28. Kim N., Ripple M.O., Springett R. Measurement of the mitochondrial membrane potential and pH gradient from the redox poise of the hemes of the bc1 complex. *Biophys. J.* 2012; 102 (5): 1194–1203. DOI: 10.1016/j.bpj.2012.02.003.
29. Lee Ch.H., Wallace D.C., Burke P.J. Super-resolution imaging of voltages in the interior of individual, vital mitochondria. *ACS Nano*. 2024; 18 (2): 1345–1356. DOI: 10.1021/acsnano.3c02768.
30. Nivala M., Korge P., Nivala M. et al. Linking flickering to waves and whole-cell oscillations in a mitochondrial network model. *Biophys. J.* 2011; 101 (9): 2102–2111. DOI: 10.1016/j.bpj.2011.09.038.
31. Ashok D., O'Rourke B. MitoWave: spatiotemporal analysis of mitochondrial membrane potential fluctuations during I/R. *Biophys. J.* 2021; 120 (16): 3261–3271. DOI: 10.1016/j.bpj.2021.05.033.
32. Xu W., Barrientos T., Andrews N.C. Iron and copper in mitochondrial diseases. *Cell Metab.* 2013; 17 (3): 319–328. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.02.004.

33. Horn D., Barrientos A. Mitochondrial copper metabolism and delivery to cytochrome c oxidase. *IUBMB Life*. 2008; 60 (7): 421–429. DOI: 10.1002/iub.50.
34. Ramsay R.R. Electron carriers and energy conservation in mitochondrial respiration. *ChemTexts*. 2019; 5: 9. DOI: 10.1007/s40828-019-0085-4.
35. Zorova L.D., Popkov V.A., Plotnikov E.Y. et al. Mitochondrial membrane potential. *Anal. Biochem.* 2018; 552: 50–59. DOI: 10.1016/j.ab.2017.07.009.
36. Zhou W.C., Qu J., Xie S.Y. et al. Mitochondrial dysfunction in chronic respiratory diseases: implications for the pathogenesis and potential therapeutics. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021; 5188306. DOI: 10.1155/2021/5188306.
37. Невзорова В.А., Бродская Т.А., Плехова Н.Г. и др. Клеточный метаболизм и дисфункция митохондрий при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 84–91. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3108.
38. Ito S., Araya J., Kurita Y. et al. PARK2-mediated mitophagy is involved in regulation of HBEC senescence in COPD pathogenesis. *Autophagy*. 2015; 11 (3): 547–559. DOI: 10.1080/15548627.2015.1017190.
39. Girodet P.O., Allard B., Thumerel M. et al. Bronchial smooth muscle remodeling in nonsevere asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (6): 627–633. DOI: 10.1164/rccm.201507-1404OC.
40. Jaffer O.A., Carter A.B., Sanders P.N. et al. Mitochondrial-targeted antioxidant therapy decreases transforming growth factor- β -mediated collagen production in a murine asthma model. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015; 52 (1): 106–115. DOI: 10.1165/rcmb.2013-0519OC.
41. Theiler A., Bärnthaler T., Platzter W. et al. Butyrate ameliorates allergic airway inflammation by limiting eosinophil trafficking and survival. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144 (3): 764–776. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.002.
42. Ramakrishnan R., Bajbouj K., Hachim M.Y. et al. Enhanced mitophagy in bronchial fibroblasts from severe asthmatic patients. *PLoS One*. 2020; 15 (11): e0242695. DOI: 10.1371/journal.pone.0242695.
43. Triantafyllidis T., Benard G., Begueret H. et al. Bronchial smooth muscle remodeling involves calcium-dependent enhanced mitochondrial biogenesis in asthma. *J. Exp. Med.* 2007; 204 (13): 3173–3181. DOI: 10.1084/jem.20070956.
44. Sebag S.C., Koval O.M., Paschke J.D. et al. Inhibition of the mitochondrial calcium uniporter prevents IL-13 and allergen-mediated airway epithelial apoptosis and loss of barrier function. *Exp. Cell Res.* 2018; 362 (2): 400–411. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.12.003.
45. Coluccia R., Raffa S., Ranieri D. et al. Chronic heart failure is characterized by altered mitochondrial function and structure in circulating leucocytes. *Oncotarget*. 2018; 9 (80): 35028–35040. DOI: 10.18632/oncotarget.26164.
46. Li P., Wang B., Sun F. et al. Mitochondrial respiratory dysfunctions of blood mononuclear cells link with cardiac disturbance in patients with early-stage heart failure. *Sci. Rep.* 2015; 5: 10229. DOI: 10.1038/srep10229.
47. Ijsselmuiden A.J.J., Musters R.J.P., de Ruiter G. et al. Circulating white blood cells and platelets amplify oxidative stress in heart failure. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2008; 5 (12): 811–820. DOI: 10.1038/nccardio.1364.
48. Kong C.W., Hsu T.G., Lu F.J. et al. Leukocyte mitochondria depolarization and apoptosis in advanced heart failure: clinical correlations and effect of therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38 (6): 1693–1700. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01601-1.
49. Kong C.W., Huang C.H., Hsu T.G. et al. Leukocyte mitochondrial alterations after cardiac surgery involving cardiopulmonary bypass: clinical correlations. *Shock*. 2004; 21 (4): 315–319. DOI: 10.1097/00024382-200404000-00005.
50. Song B., Li T., Chen S. et al. Correlations between MTP and ROS levels of peripheral blood lymphocytes and readmission in patients with chronic heart failure. *Heart Lung Circ.* 2016; 25 (3): 296–302. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.09.004.
51. Dromparis P., Sutendra G., Michelakis E.D. The role of mitochondria in pulmonary vascular remodeling. *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2010; 88 (10): 1003–1010. DOI: 10.1007/s00109-010-0670-x.
52. Dromparis P., Michelakis E.D. Mitochondria in vascular health and disease. *Annu. Rev. Physiol.* 2013; 75: 95–126. DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183804.
53. Mittal M., Roth M., König P. et al. Hypoxia-dependent regulation of nonphagocytic NADPH oxidase subunit NOX4 in the pulmonary vasculature. *Circ. Res.* 2007; 101 (3): 258–267. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.148015.
54. Vignais P.V. The superoxide-generating NADPH oxidase: structural aspects and activation mechanism. *Cell. Mol. Life Sci.* 2002; 59 (9): 1428–1459. DOI: 10.1007/s00018-002-8520-9.
55. Babior B.M. The NADPH oxidase of endothelial cells. *IUBMB Life*. 2000; 50 (4–5): 267–269. DOI: 10.1080/713803730.
56. Jaitovich A., Jourdain D. A brief overview of nitric oxide and reactive oxygen species signaling in hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 967: 71–81. DOI: 10.1007/978-3-319-63245-2_6.
57. Riou M., Alfatni A., Charles A.L. et al. New Insights into the Implication of mitochondrial dysfunction in tissue, peripheral blood mononuclear cells, and platelets during lung diseases. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (5): 1253. DOI: 10.3390/jcm9051253.
58. Chen W., Zhao H., Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Signal Transduct. Target Ther.* 2023; 8 (1): 333. DOI: 10.1038/s41392-023-01547-9.
59. Glancy B., Kim Y., Katti P., Willingham T.B. The functional impact of mitochondrial structure across subcellular scales. *Front. Physiol.* 2020; 11: 541040. DOI: 10.3389/fphys.2020.541040.
60. Фрелих Г.А., Полomeева Н.Ю., Васильев А.С., Удуд В.В. Современные методы оценки функционального состояния митохондрий. *Сибирский медицинский журнал*. 2013; (3): 7–13. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-metody-otsenki-funktsionalnogo-sostoyaniya-mitochondriy> [Дата обращения: 13.03.2024].
61. Чучалин А.Г. Роль оксида азота в современной клинической практике: научный доклад на V Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия» (13 декабря 2017 г.). *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 503–511. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-503-511.
62. Рябконов 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): 50–59. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3517.
63. Свитич О.А., Баранова И.А., Крюкова Н.О. и др. Влияние водорода на механизмы мукозального иммунитета у пациентов, перенесших заболевание COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (3): 372–377. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201398.
64. Clemente-Suárez V.J., Martín-Rodríguez A., Yáñez-Sepúlveda R., Tornero-Aguilera J.F. Mitochondrial transfer as a novel therapeutic approach in disease diagnosis and treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (10): 8848. DOI: 10.3390/ijms24108848.
65. Esteras N., Adjubo-Hermans M.J.W., Abramov A. Y., Koopman W. J. H. Chapter 9 – visualization of mitochondrial membrane potential in mammalian cells. In: Pon L.A., Schon E.A., eds. *Methods in cell biology*. New York: Academic Press; 2020. Vol. 155: 221–245. DOI: 10.1016/bs.mcb.2019.10.003.
66. Stevens J.F., Revel J.S., Maier C.S. Mitochondria-centric review of polyphenol bioactivity in cancer models. *Antioxid. Redox Signal.* 2018; 29 (16): 1589–1611. DOI: 10.1089/ars.2017.7404.
67. Dubinin M.V., Mikheeva I.B., Stepanova A.E. et al. Mitochondrial transplantation therapy ameliorates muscular dystrophy in *mdx* mouse model. *Biomolecules*. 2024; 14 (3): 316. DOI: 10.3390/biom14030316.

Поступила: 14.05.24
Принята к печати: 17.07.24

References

1. Federal State Statistics Service. [Healthcare in Russia: Statistical report]. Moscow; 2021. Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf> (in Russian).
2. Federal State Statistics Service. [Healthcare in Russia: Statistical report]. Moscow; 2023. Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf> (in Russian).
3. 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).
4. Putilina M.V. [Mitochondrial dysfunction]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova*. 2022; 122 (9): 48–53. DOI: 10.17116/jnevro202212209148 (in Russian).

5. Chen W., Zhao H., Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023; 8 (1): 333. DOI: 10.1038/s41392-023-01547-9.
6. 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. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-7-18 (in Russian).
7. Teodoro J.S., Machado I.F., Castela A.C. et al. The evaluation of mitochondrial membrane potential using fluorescent dyes or a membrane-permeable cation (TPP+) electrode in isolated mitochondria and intact cells. In: Mishra S., eds. *Immunometabolism. Methods and protocols.* New York: Humana; 2020: 197–213. DOI: 10.1007/978-1-0716-0802-9_14.
8. Read A.D., Bentley R.E., Archer S.L., Dunham-Snary K.J. Mitochondrial iron-sulfur clusters: Structure, function, and an emerging role in vascular biology. *Redox Biol.* 2021; 47: 102164. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102164.
9. Crowley L.C., Christensen M.E., Waterhouse N.J. Measuring mitochondrial transmembrane potential by TMRE staining. *Cold Spring Harb. Protoc.* 2016; 2016 (12). DOI: 10.1101/pdb.prot087361.
10. Rovini A., Heslop K., Hunt E. et al. Quantitative analysis of mitochondrial membrane potential heterogeneity in unsynchronized and synchronized cancer cells. *FASEB J.* 2021; 35 (1): e21148. DOI: 10.1096/fj.202001693R.
11. Lee J.W. Mitochondrial energetics with transmembrane electrostatically localized protons: do we have a thermotrophic feature? *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 14575. DOI: 10.1038/s41598-021-93853-x.
12. Vasan K., Clutter M., Fernandez Dunne S. et al. Genes involved in maintaining mitochondrial membrane potential upon electron transport chain disruption. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022; 10: 781558. DOI: 10.3389/fcell.2022.781558.
13. Traba J., Froschauer E.M., Wiesenberger G. et al. Yeast mitochondria import ATP through the calcium-dependent ATP-Mg/Pi carrier Sal1p, and are ATP consumers during aerobic growth in glucose. *Mol. Microbiol.* 2008; 69 (3): 570–585. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2008.06300.x.
14. Zhang J., Riquelme M.A., Hua R. et al. Connexin 43 hemichannels regulate mitochondrial ATP generation, mobilization, and mitochondrial homeostasis against oxidative stress. *Elife.* 2022; 11: e82206. DOI: 10.7554/eLife.82206.
15. Poznanski R.R., Cacha L.A., Ali J. et al. Induced mitochondrial membrane potential for modelling solitonic conduction of electrotonic signals. *PLoS One.* 2017; 12 (9): e0183677. DOI: 10.1371/journal.pone.0183677.
16. Aon M.A., Cortassa S., O'Rourke B. Mitochondrial oscillations in physiology and pathophysiology. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 641: 98–117. DOI: 10.1007/978-0-387-09794-7_8.
17. Bennett J.P. Jr., Onyango I.G. Energy, entropy and quantum tunneling of protons and electrons in brain mitochondria: relation to mitochondrial impairment in aging-related human brain diseases and therapeutic measures. *Biomedicine.* 2021; 9 (2): 225. DOI: 10.3390/biomedicine9020225.
18. Lemesshko V.V. The mitochondrial outer membrane potential as an electrical feedback control of cell energy metabolism. In: Rostovtseva T., eds. *Molecular basis for mitochondrial signaling. Biological and medical physics, biomedical.* Cham: Springer; 2017: 217–250. DOI: 10.1007/978-3-319-55539-3_9.
19. Read A.D., Bentley R.E., Archer S.L., Dunham-Snary K.J. Mitochondrial iron-sulfur clusters: structure, function, and an emerging role in vascular biology. *Redox Biol.* 2021; 47: 102164. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102164.
20. Lee Y.X., Lin P.H., Rahmawati E. et al. Chapter 20 – mitochondria research. In: Leung P.C.K., Adashi E.Y., eds. *Human Reproduction.* Academic Press; 2019: 327–335. DOI: 10.1016/B978-0-12-813209-8.00020-0.
21. Begum H.M., Shen K. Intracellular and microenvironmental regulation of mitochondrial membrane potential in cancer cells. *WIREs Mech. Dis.* 2023; 15 (3): e1595. DOI: 10.1002/wsbm.1595.
22. Dupont C.H., Mazat J.P., Guerin B. The role of adenine nucleotide translocation in the energization of the inner membrane of mitochondria isolated from rho + and rho degree strains of *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1985; 132 (3): 1116–1123. DOI: 10.1016/0006-291x(85)91922-9.
23. Crowley L.C., Christensen M.E., Waterhouse N.J. Measuring mitochondrial transmembrane potential by TMRE staining. *Cold Spring Harb. Protoc.* 2016; 2016 (12). DOI: 10.1101/pdb.prot087361.
24. Korshunov S.S., Skulachev V.P., Starkov A.A. High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS Lett.* 1997; 416 (1): 15–18. DOI: 10.1016/S0014-5793(97)01159-9.
25. Lee I., Bender E., Arnold S., Kadenbach B. New control of mitochondrial membrane potential and ROS formation – a hypothesis. *Biol. Chem.* 2001; 382 (12): 1629–1636. DOI: 10.1515/BC.2001.198.
26. Shin K.T., Nie Z.W., Zhou W. et al. Connexin 43 knockdown induces mitochondrial dysfunction and affects early developmental competence in porcine embryos. *Microsc. Microanal.* 2020; 26 (2): 287–296. DOI: 10.1017/S1431927620000033.
27. Ghosh S., Kumar A., Chandna S. Connexin-43 downregulation in G2/M phase enriched tumour cells causes extensive low-dose hyper-radiosensitivity (HRS) associated with mitochondrial apoptotic events. *Cancer Lett.* 2015; 363 (1): 46–59. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.03.046.
28. Kim N., Ripple M.O., Springett R. Measurement of the mitochondrial membrane potential and pH gradient from the redox poise of the hemes of the bc1 complex. *Biophys. J.* 2012; 102 (5): 1194–1203. DOI: 10.1016/j.bpj.2012.02.003.
29. Lee Ch.H., Wallace D.C., Burke P.J. Super-resolution imaging of voltages in the interior of individual, vital mitochondria. *ACS Nano.* 2024; 18 (2): 1345–1356. DOI: 10.1021/acsnano.3c02768.
30. Nivala M., Korge P., Nivala M. et al. Linking flickering to waves and whole-cell oscillations in a mitochondrial network model. *Biophys. J.* 2011; 101 (9): 2102–2111. DOI: 10.1016/j.bpj.2011.09.038.
31. Ashok D., O'Rourke B. MitoWave: spatiotemporal analysis of mitochondrial membrane potential fluctuations during I/R. *Biophys. J.* 2021; 120 (16): 3261–3271. DOI: 10.1016/j.bpj.2021.05.033.
32. Xu W., Barrientos T., Andrews N.C. Iron and copper in mitochondrial diseases. *Cell Metab.* 2013; 17 (3): 319–328. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.02.004.
33. Horn D., Barrientos A. Mitochondrial copper metabolism and delivery to cytochrome c oxidase. *IUBMB Life.* 2008; 60 (7): 421–429. DOI: 10.1002/iub.50.
34. Ramsay R.R. Electron carriers and energy conservation in mitochondrial respiration. *ChemTexts.* 2019; 5: 9. DOI: 10.1007/s40828-019-0085-4.
35. Zorova L.D., Popkov V.A., Plotnikov E.Y. et al. Mitochondrial membrane potential. *Anal. Biochem.* 2018; 552: 50–59. DOI: 10.1016/j.ab.2017.07.009.
36. Zhou W.C., Qu J., Xie S.Y. et al. Mitochondrial dysfunction in chronic respiratory diseases: implications for the pathogenesis and potential therapeutics. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021; 5188306. DOI: 10.1155/2021/5188306.
37. Nevzorova V.A., Brodskaya T.A., Plehova N.G. et al. [Cellular metabolism and mitochondrial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (1): 84–91. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3108 (in Russian).
38. Ito S., Araya J., Kurita Y. et al. PARK2-mediated mitophagy is involved in regulation of HBEC senescence in COPD pathogenesis. *Autophagy.* 2015; 11 (3): 547–559. DOI: 10.1080/15548627.2015.1017190.
39. Girodet P.O., Allard B., Thumerel M. et al. Bronchial smooth muscle remodeling in nonsevere asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (6): 627–633. DOI: 10.1164/rccm.201507-1404OC.
40. Jaffer O.A., Carter A.B., Sanders P.N. et al. Mitochondrial-targeted antioxidant therapy decreases transforming growth factor- β -mediated collagen production in a murine asthma model. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015; 52 (1): 106–115. DOI: 10.1165/rncmb.2013-0519OC.
41. Theiler A., Bärnthal T., Platzer W. et al. Butyrate ameliorates allergic airway inflammation by limiting eosinophil trafficking and survival. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144 (3): 764–776. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.002.
42. Ramakrishnan R., Bajbouj K., Hachim M.Y. et al. Enhanced mitophagy in bronchial fibroblasts from severe asthmatic patients. *PLoS One.* 2020; 15 (11): e0242695. DOI: 10.1371/journal.pone.0242695.
43. Trian T., Benard G., Begueret H. et al. Bronchial smooth muscle remodeling involves calcium-dependent enhanced mitochondrial biogenesis in asthma. *J. Exp. Med.* 2007; 204 (13): 3173–3181. DOI: 10.1084/jem.20070956.
44. Sebag S.C., Koval O.M., Paschke J.D. et al. Inhibition of the mitochondrial calcium uniporter prevents IL-13 and allergen-mediated

- airway epithelial apoptosis and loss of barrier function. *Exp. Cell Res.* 2018; 362 (2): 400–411. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.12.003.
45. Coluccia R., Raffa S., Ranieri D. et al. Chronic heart failure is characterized by altered mitochondrial function and structure in circulating leucocytes. *Oncotarget.* 2018; 9 (80): 35028–35040. DOI: 10.18632/oncotarget.26164.
 46. Li P., Wang B., Sun F. et al. Mitochondrial respiratory dysfunctions of blood mononuclear cells link with cardiac disturbance in patients with early-stage heart failure. *Sci. Rep.* 2015; 5: 10229. DOI: 10.1038/srep10229.
 47. Ijsselmuiden A.J.J., Musters R.J.P., de Ruiter G. et al. Circulating white blood cells and platelets amplify oxidative stress in heart failure. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2008; 5 (12): 811–820. DOI: 10.1038/ncpcardio1364.
 48. Kong C.W., Hsu T.G., Lu F.J. et al. Leukocyte mitochondria depolarization and apoptosis in advanced heart failure: clinical correlations and effect of therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38 (6): 1693–1700. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01601-1.
 49. Kong C.W., Huang C.H., Hsu T.G. et al. Leukocyte mitochondrial alterations after cardiac surgery involving cardiopulmonary bypass: clinical correlations. *Shock.* 2004; 21 (4): 315–319. DOI: 10.1097/00024382-200404000-00005.
 50. Song B., Li T., Chen S. et al. Correlations between MTP and ROS levels of peripheral blood lymphocytes and readmission in patients with chronic heart failure. *Heart Lung Circ.* 2016; 25 (3): 296–302. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.09.004.
 51. Dromparis P., Sutendra G., Michelakis E.D. The role of mitochondria in pulmonary vascular remodeling. *J. Mol. Med. (Berl.).* 2010; 88 (10): 1003–1010. DOI: 10.1007/s00109-010-0670-x.
 52. Dromparis P., Michelakis E.D. Mitochondria in vascular health and disease. *Annu. Rev. Physiol.* 2013; 75: 95–126. DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183804.
 53. Mittal M., Roth M., König P. et al. Hypoxia-dependent regulation of nonphagocytic NADPH oxidase subunit NOX4 in the pulmonary vasculature. *Circ. Res.* 2007; 101 (3): 258–267. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.148015.
 54. Vignais P.V. The superoxide-generating NADPH oxidase: structural aspects and activation mechanism. *Cell. Mol. Life Sci.* 2002; 59 (9): 1428–1459. DOI: 10.1007/s00018-002-8520-9.
 55. Babior B.M. The NADPH oxidase of endothelial cells. *IUBMB Life.* 2000; 50 (4–5): 267–269. DOI: 10.1080/713803730.
 56. Jaitovich A., Jourdain D. A brief overview of nitric oxide and reactive oxygen species signaling in hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 967: 71–81. DOI: 10.1007/978-3-319-63245-2_6.
 57. Riou M., Alfatni A., Charles A.L. et al. New Insights into the Implication of mitochondrial dysfunction in tissue, peripheral blood mononuclear cells, and platelets during lung diseases. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (5): 1253. DOI: 10.3390/jcm9051253.
 58. Chen W., Zhao H., Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Signal Transduct. Target Ther.* 2023; 8 (1): 333. DOI: 10.1038/s41392-023-01547-9.
 59. Glancy B., Kim Y., Katti P., Willingham T.B. The functional impact of mitochondrial structure across subcellular scales. *Front. Physiol.* 2020; 11: 541040. DOI: 10.3389/fphys.2020.541040.
 60. Frelikh G.A., Polomeeva N.Yu., Vasiliev A.S., Udut V.V. [Modern methods for assessing the functional state of mitochondria]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; (3): 7–13. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-metody-otsenki-funktsionalnogo-sostoyaniya-mitohondriy> [Accessed: March 13, 2024] (in Russian).
 61. Chuchalin A.G. [A role of nitric oxide for the modern clinical practice: a scientific report at the 5th Pan-Russian Congress on pulmonary hypertension, December 13, 2017]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (4): 503–511. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-503-511 (in Russian).
 62. Ryabokon A.M., Zakharova N.V., Indeikina M.I. et al. [Changes in the proteome of exhaled air condensate under the influence of inhaled hydrogen in patients with post-COVID syndrome]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2023; 22 (3): 50–59. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3517 (in Russian).
 63. Svitich O.A., Baranova I.A., Kryukova N.O. et al. [Hydrogen effect on the mechanisms of mucosal immunity in patients with COVID-19]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2022; 94 (3): 372–377. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201398 (in Russian).
 64. Clemente-Suárez V.J., Martín-Rodríguez A., Yáñez-Sepúlveda R., Tornero-Aguilera J.F. Mitochondrial transfer as a novel therapeutic approach in disease diagnosis and treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (10): 8848. DOI: 10.3390/ijms24108848.
 65. Esteras N., Adjobo-Hermans M.J.W., Abramov A. Y., Koopman W. J. H. Chapter 9 — visualization of mitochondrial membrane potential in mammalian cells. In: Pon L.A., Schon E.A., eds. *Methods in cell biology.* New York: Academic Press; 2020. Vol. 155: 221–245. DOI: 10.1016/bs.mcb.2019.10.003.
 66. Stevens J.F., Revel J.S., Maier C.S. Mitochondria-centric review of polyphenol bioactivity in cancer models. *Antioxid. Redox Signal.* 2018; 29 (16): 1589–1611. DOI: 10.1089/ars.2017.7404.
 67. Dubinin M.V., Mikheeva I.B., Stepanova A.E. et al. Mitochondrial transplantation therapy ameliorates muscular dystrophy in *mdx* mouse model. *Biomolecules.* 2024; 14 (3): 316. DOI: 10.3390/biom14030316.

Received: May 14, 2024

Accepted for publication: July 17, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Мишланов Виталий Юрьевич — д. м. н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (950) 467-76-96; e-mail: permmed@hotmail.com (Author ID: 14042209800; Web of Science Researcher ID: AAI-1576-2021; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8428-6020>)

Vitaliy Ju. Mishlanov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases No.1, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training “Perm State Medical University named after Academician E.A.Wagner” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (950) 467-76-96; e-mail: permmed@hotmail.com (Author ID: 14042209800; Web of Science Researcher ID: AAI-1576-2021; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8428-6020>)

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>)

Черешнев Валерий Александрович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой микробиологии и иммунологии биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; член президиума регионального отделения Уральского отделения Российской академии наук; e-mail: v.a.chereshnev@urfu.ru (Scopus ID: 6602886513; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4329-147X>)

Valeriy A. Chereshnev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Biology, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training “Perm State Medical University named after Academician E.A.Wagner” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Director, Federal State Budgetary Institution of Science “Institute of Immunology and Physiology” of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: v.a.chereshnev@urfu.ru (Scopus ID: 6602886513; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4329-147X>)

Участие авторов

Мишланов В.Ю. — концепция и дизайн исследования, сбор и статистическая обработка материала, написание и редактирование текста (33,3 %)

Чучалин А.Г. — концепция и дизайн исследования, сбор и статистическая обработка материала, написание и редактирование текста (33,3 %)

Черешнев В.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и статистическая обработка материала, написание и редактирование текста (33,3 %)

Все авторы внесли равный 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

Mishlanov V.Ju. — concept and design of the study, collection and statistical processing of material, writing and editing the text (33.3%)

Chuchalin A.G. — concept and design of the study, collection and statistical processing of material, writing and editing the text (33.3%)

Chereshnev V.A. — concept and design of the study, collection and statistical processing of material, writing and editing the text (33.3%)

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

Эффективность и безопасность ингаляционной терапии молекулярным водородом у пациентов с дыхательной недостаточностью на фоне обострения хронической обструктивной болезни легких в постковидном периоде

Л.В.Шогенова¹ ✉, Х.Ф.Гуфранов²

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации: 119992, Россия, Москва, Ленинские горы, 1

Резюме

Молекулярный водород (H_2) является мощным антиоксидантом и антиапоптотическим агентом. В последние годы H_2 изучался по данным клинических исследований. **Целью** данной работы явилось изучение эффективности и безопасности ингаляционной терапии H_2 у пациентов с гипоксемической и гиперкапнической дыхательной недостаточностью (ДН) на фоне обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в постковидном периоде. **Материалы и методы.** В рандомизированное проспективное в параллельных группах сравнительное исследование включены пациенты ($n = 60$: 40 мужчин в возрасте $71,2 \pm 1,8$ года, 20 женщин в возрасте $70,9 \pm 2,8$ года) с обострением ХОБЛ, развившимся после перенесенного COVID-19 (*Corona Virus Disease 2019*), осложненного гипоксемической / гиперкапнической ДН. Пациенты были распределены на 2 группы: 1-я (основная) ($n = 30$: 18 мужчин, 12 женщин), 2-я (контрольная) ($n = 30$: 18 мужчин, 12 женщин). Для поддержания сатурации артериальной крови не менее чем 90 % пациентам обеих групп оказывалась респираторная поддержка (неинвазивная вентиляция легких) при использовании аппарата Prisma 25ST (Lowenstein Medical, Германия) в режиме BiPAP S / T (*BiLevel Positive Airway Pressure* — создание двухуровневого положительного давления в дыхательных путях в спонтанно-принудительном режиме) 20–24 / 4–6 см вод. ст. и O_2 соответственно; фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси составляла ≥ 24 %. Помимо стандартного лечения, пациенты основной группы получали дополнительно терапию H_2 (аппарат *Suisonia*, Япония) через носовую канюлю по 90 мин ежедневно в течение 14 дней. **Результаты.** У пациентов основной группы выявлено снижение индекса ригидности сосудов с $14,6 \pm 1,2$ до $6,2 \pm 0,6$ м / с, уровня лактата артериальной крови — с $2,84 \pm 0,1$ до $0,02 \pm 0,1$ ммоль / л ($p < 0,001$), расчетного показателя фракции шунта Q_s / Q_t (венозное примешивание) — с $27,21 \pm 3,4$ до $7,14 \pm 1,23$ ($p < 0,01$) и увеличение следующих параметров: индекса отражения — с $42,2 \pm 2,0$ до $66,2 \pm 4,9$ % ($p < 0,05$), вирус-специфического иммуноглобулина G — с 134 ± 125 до 669 ± 164 ($p < 0,05$), скорости кровотока в артериолах — с 473 ± 108 до 868 ± 64 мкм / с ($p < 0,05$), скорости кровотока в венах — с 299 ± 56 до 862 ± 69 мкм / с ($p < 0,05$), расстояния, пройденного при выполнении 6-минутного шагового теста, — с $57,1 \pm 4,4$ до $328,9 \pm 33,7$ м ($p < 0,05$). **Заключение.** При включении ингаляций H_2 в стандартную терапию пациентов с гипоксемической и гиперкапнической ДН на фоне обострения ХОБЛ в постковидном периоде отмечены безопасность и существенный дополнительный лечебный эффект.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, дыхательная недостаточность, гипоксемия, гиперкапния, молекулярный водород, COVID-19.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось за счет бюджетных средств Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Этическая экспертиза. Разработанный протокол исследования одобрен Этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 209 от 28.06.21).

© Шогенова Л.В., Гуфранов Х.Ф., 2024

Для цитирования: Шогенова Л.В., Гуфранов Х.Ф. Эффективность и безопасность ингаляционной терапии молекулярным водородом у пациентов с дыхательной недостаточностью на фоне обострения хронической обструктивной болезни легких в постковидном периоде. *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 655–667. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-655-667

Efficacy and safety of inhaled molecular hydrogen therapy in patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease exacerbation in post-COVID period

Lyudmila V. Shogenova¹ ✉, Khaydar F. Gufranov²

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 Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University: Leninskiye gory 1, build. 40, Moscow, 119992, Russia

Abstract

Molecular hydrogen (H_2) is a powerful antioxidant and anti-apoptotic agent. H_2 has been studied in a number of clinical studies in the recent years. **The aim** of this research was to investigate the efficacy and safety of H_2 inhalation therapy in patients with hypoxemic and hypercapnic respiratory failure (RF) against exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the post-COVID (Corona Virus Disease 2019) period. **Methods.** The randomized prospective parallel comparative study included patients ($n = 60$: 40 men aged 71.2 ± 1.8 years, 20 women aged 70.9 ± 2.8 years) with a post-COVID-19 exacerbation of COPD complicated by hypoxemic/hypercapnic RF. The patients were divided into 2 groups: group 1 (main) ($n = 30$: 18 men, 12 women), group 2 (control) ($n = 30$: 18 men, 12 women). To maintain arterial blood saturation $\geq 90\%$, patients in both groups received respiratory support (non-invasive ventilation) using the Prisma 25ST device (Lowenstein Medical, Germany) in the BiPAP S/T mode (BiLevel Positive Airway Pressure Spontaneous/Time spontaneous/forced mode 20–24/4–6 cm H_2O and O_2 , respectively; the fractional oxygen concentration in the inhaled gas mixture was $\geq 24\%$). In addition to standard treatment, patients in the main group received additional H_2 therapy (Suisonia device, Japan) through a nasal cannula for 90 minutes daily for 14 days. **Results.** In patients of the main group, a decrease in the stiffness index was detected from 14.6 ± 1.2 to 6.2 ± 0.6 m/s, and the arterial blood lactate level – from 2.84 ± 0.1 to 0.02 ± 0.1 mmol/l ($p < 0.001$), the calculated shunt fraction Q_s/Q_t (venous admixture) – from 27.21 ± 3.4 to 7.14 ± 1.23 ($p < 0.01$) and an increase in the following parameters: reflection index – from 42.2 ± 2.0 to $66.2 \pm 4.9\%$ ($p < 0.05$), virus-specific IgG level – from 134 ± 125 to 669 ± 164 ($p < 0.05$), blood flow velocity in arterioles – from 473 ± 108 to 868 ± 64 $\mu\text{m/s}$ ($p < 0.05$), blood flow velocity in venules – from 299 ± 56 to 862 ± 69 $\mu\text{m/s}$ ($p < 0.05$), the 6-minute walk distance – from 57.1 ± 4.4 to 328.9 ± 33.7 m ($p < 0.05$). **Conclusion.** H_2 inhalations were safe and increased the therapeutic effect when added to standard therapy for patients with hypoxemic and hypercapnic RF during exacerbation of COPD in the post-COVID period.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, respiratory failure, hypoxemia, hypercapnia, molecular hydrogen, COVID-19.

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

Funding. The study was carried out at the expense of the budget funds of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Ethical review. The developed study protocol was approved by the Ethics Committee of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (No.209 of 06.28.21).

© Shogenova L.V., Gufranov Kh.F., 2024

For citation: Shogenova L.V., Gufranov Kh.F. Efficacy and safety of inhaled molecular hydrogen therapy in patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease exacerbation in post-COVID period. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (5): 655–667 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-655-667

Среди всех медицинских газов, используемых в терапевтической практике, молекулярный водород (H_2), обладающий уникальными антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами, занял особое место. Этот самый легкий химический элемент, распространенный повсеместно, благодаря своему размеру и минимальной молекулярной массе может проникать через любой биологический барьер [1].

В отличие от других антиоксидантов, H_2 не нуждается в специальном переносчике для проникновения в клетку и оказания эффекта. Возможность проявления его биологического действия обеспечивается высокой биодоступностью [2].

Продemonстрированы высокие уровни токсичности многих клинически протестированных антиоксидантов, что ограничивает их применение в узком диапазоне терапевтических доз и обуславливает неэффективность профилактики заболеваний, связанных с окислительным стрессом (ОС) [3]. Говоря о преимуществе H_2 как антиоксиданта, следует обратить внимание на отсутствие подобной токсичности.

Возможность использования уникальных свойств водорода при различных заболеваниях вызывает живой интерес исследователей. Наибольшее количество публикаций посвящено изучению эффективности и безопасности применения водорода, в т. ч. в виде ингаляций, перорального применения воды и внутривенного — растворов, обогащенных водородом.

По результатам эксперимента на крысах продемонстрировано, что после вдыхания смеси водорода с закисью азота (O_2 и N_2) происходит дозозависимое повышение уровня H_2 , растворенного в артериальной крови, превышающее таковое в венозной крови, что подтверждает его захват тканями [4]. Ингаляции H_2

и внутривенное применение обогащенного водородом раствора оказывают нейропротективный эффект при ишемическом и травматическом повреждении мозга, при этом улучшаются когнитивные функции, восстанавливается сон при его депривации [5]. По данным ряда исследований продемонстрированы положительные эффекты водорода в сочетанной терапии сердечно-сосудистых заболеваний: улучшение липидного профиля — у пациентов с гиперхолестеринемией [6], процессов ремоделирования сердца — у экспериментальных животных с индуцированным инфарктом миокарда, а также уменьшение эндотелиальной дисфункции. Проводятся работы по изучению эффективности применения ингаляционного водорода в кардиохирургии [7], трансплантологии для уменьшения ишемии / реперфузии пересаженных легких [8] и у пациентов с COVID-19 [9]. Положительное влияние водорода отмечено также на животных моделях бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [10]. H_2 обладает потенциалом для защиты тканей легких при легочной гипертензии [11] и повреждении при вдыхании табачного дыма [12], предупреждая развитие индуцированной табачным дымом эмфиземы у лабораторных животных.

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности ингаляционной терапии H_2 у пациентов с гипоксемической и гиперкапнической дыхательной недостаточностью (ДН) на фоне обострения ХОБЛ в постковидном периоде.

Материалы и методы

Проведено рандомизированное проспективное сравнительное исследование в параллельных группах в пе-

риод с февраля 2021 по март 2023 гг. с участием пациентов, получавших стационарное лечение в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы». У всех пациентов выявлено обострение ХОБЛ с признаками гипоксемической / гиперкапнической ДН, развившейся в постковидном периоде.

Отбор пациентов осуществлялся в соответствии с критериями включения и исключения.

Критерии включения:

- наличие ХОБЛ (группа E, стадия тяжелого обострения по классификации Глобальной инициативы по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*, 2023);
- гипоксемическая (парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2) < 60 мм рт. ст.) / гиперкапническая ДН (парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2) > 45 мм рт. ст.);
- перенесенная документированная COVID-19 (*Corona Virus Disease 2019*)-ассоциированная пневмония;
- на момент включения — отрицательный тест к иммуноглобулину (Ig) M SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome related COronavirus 2*), проведенный методом полимеразной цепной реакции;
- наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- PaO_2 / фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2) ≥ 300 ;
- систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) > 25 мм рт. ст.;
- выраженные нарушения сознания (< 10 баллов по шкале Глазго);
- нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление (САД) < 90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) < 50 / > 160 в минуту);
- обильная секреция мокроты (дискриния);
- рвота, препятствующая ношению маски;
- тромбоэмболия легочной артерии.

Скрининговое обследование проводилось у 95 пациентов, из которых критериям включения соответствовали 60 больных (40 мужчин в возрасте $71,2 \pm 1,8$ года, 20 женщин в возрасте $70,9 \pm 2,8$ года). Пациенты были рандомизированы на 2 сопоставимые по исходным показателям группы:

- 1-я (основная) ($n = 30$: 18 мужчин, 12 женщин);
- 2-я (контрольная) ($n = 30$: 18 мужчин, 12 женщин).

В каждой группе проводилось лечение тяжелого обострения ХОБЛ в соответствии с рекомендациями GINA (2023) (антибактериальные препараты, бронходилататоры, ингаляционные глюкокортикостероиды, мукоактивные препараты).

На момент включения группы пациентов были сопоставимы по основным демографическим, жизненно важным медицинским показателям, тяжести ХОБЛ и проводимой амбулаторной терапии, давности и объему поражения при COVID-19-ассоциированной пневмонии (табл. 1).

Пациентам обеих групп оказывалась респираторная поддержка — неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) с использованием аппарата *Prisma 25ST* (*Lowenstein Medical*, Германия) в режиме BiPAP S / T (*BiLevel Positive Airway Pressure* — создание двухуровневого положительного давления в дыхательных путях (ДП) в спонтанно-принудительном режиме) 20–24 / 4–6 см вод. ст., а также кислородотерапия ($\text{FiO}_2 > 24\%$), которая подавалась в контур дыхательной трубки (поток — 1–6 л / мин в течение 15–24 ч в сутки для поддержания сатурации артериальной крови (SaO_2) $\geq 90\%$).

Помимо стандартного лечения, пациенты основной группы получали дополнительно терапию H_2 на аппарате *Suisonia* (Япония). Ингаляции водорода проводились через носовую канюлю по 90 мин ежедневно в течение 14 дней. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

На фоне терапии нежелательных побочных эффектов не выявлено. В то же время в основной группе отмечены 2 случая выбытия пациентов (на 1-е и 2-е сутки), а в контрольной — 1 случай (на 5-е сутки), связанные с нарушениями пациентами протокола исследования.

Критериями оценки эффективности проводимой терапии в обеих группах сравнения служили:

- общее клиническое состояние пациентов, оцениваемое по основным жизненным показателям (частота дыхательных движений (ЧДД), ЧСС, артериальное давление, показатели пульсоксиметрии) и визуальной аналоговой шкале;
- выраженность одышки, оцениваемая по шкале mMRC (*Medical Research Council Scale*);
- выраженность показателей воспаления в биохимическом анализе крови (С-реактивного белка (СРБ), уровня сывороточного ферритина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, Д-димера, билирубина), вычисление которых производилось на автоматическом биохимическом экспресс-анализаторе *Fuji Dri-Chem 4000ie Fujifilm* (Япония);
- динамика IgM и IgG к SARS-CoV-2, оцениваемая при помощи измерения уровня IgM и IgG сыворотки крови на иммунохемилюминесцентном анализаторе (*Mindray 6000*, США);
- исследование газового состава и кислотно-щелочного состояния крови (рН, парциальное напряжение кислорода (PaO_2) и углекислого газа (PaCO_2) в артериальной крови, насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (SaO_2), концентрация бикарбоната (HCO_3), лактат). Исследование газового состава и кислотно-щелочного состояния крови проводилось экспресс-методом на автоматическом анализаторе *ABL-500 (Radiometer Copenhagen, Дания)*;
- состояние центральной гемодинамики (сердечный индекс, СДЛА, фракция выброса левого желудочка, размеры правого предсердия, конечный систолический и конечный диастолический объем, систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана, измеренная в М-режиме), оценивались при помощи доплер-эхокар-

Таблица 1
Общая характеристика пациентов на момент включения в исследование

Table 1
General characteristics of the patients at baseline

Показатели	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	p
Возраст, годы	72 (65,3; 78,4)	69 (63,5; 74,8)	> 0,05
Пол, n:			
• мужской	18	17	
• женский	12	13	
Витальные показатели:			
• ЧДД, в минуту	22 (20; 24)	23 (19; 24)	> 0,05
• ЧСС, в минуту	95 (91; 100)	97 (93; 105)	
• SpO ₂ , %	73 (71; 78)	79 (75; 84)	
Особенности терапии ХОБЛ, n:		19	> 0,05
• НИВЛ	17	24	
• ДКТ	22		
Особенности перенесенной инфекции SARS-CoV-2			
Продолжительность постинфекционного периода, месяцы	4 (1; 5)	3 (2; 4)	> 0,05
Объем КТ-поражения легких на фоне COVID-19-ассоциированной пневмонии (ретроспективно), л:	37,4 (25,9; 45,3)	42,8 (21,8; 52,6)	
• ≤ 25 %	13	17	> 0,05
• 25–50 %	10	6	
• 50–75 %	54	60	
• 75–95 %	23	17	
IgG к SARS-CoV-2, ед. / мл	134,3 (44,5; 177,9)	175,3 (15,1; 220,7)	> 0,05

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом; НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких; ДКТ – длительная кислородотерапия на дому; КТ – компьютерная томография.

диографии на ультразвуковом анализаторе *Vivid-7* (*General Electric*, США) с помощью секторного фазированного датчика 2,5–5,0 МГц. Исследование проводилось с применением стандартных доступов: левого парастернального, апикального, субкостального;

- состояние эндотелиальной функции сосудов (индекс ригидности сосудов (*Stiffness Index* – SI) и индекс отражения (*Reflection Index* – RI), диаметры и объемная скорость кровотока в артериолах и венах конъюнктивы глаза, количество сладж эритроцитов). Исследование проводилось при помощи капилляроскопа «Око» (Россия);
- показатели функции внешнего дыхания (ФВД) (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), ОФВ₁ / ФЖЕЛ), рассчитываемые при выполнении спирометрии на компьютерном спироанализаторе *Flowscreen* (*Erich Jaeger, Wurzburg*, Германия) и портативном спирометре *Micro Labc* (Великобритания). Оценка полученных результатов проводилась при сопоставлении данных с должными величинами Глобальной инициативы по функции легких (*The Global Lung Function Initiative* – GLI, 2012);
- толерантность к физической нагрузке (ТФН) определялась при помощи 6-минутного шагового

теста (6-МШТ), который проводился в соответствии со стандартным протоколом (*Enright P.L., Sherill D.L.*, 1998). с использованием пульсоксиметра *Spirodoc Oxi*.

Статистический анализ. Рандомизация групп и статистический анализ полученных результатов выполнялись с использованием программного обеспечения *GraphPad Prism 8* и *Statistica 12.0*. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для формирования равноценных групп рандомизация пациентов осуществлялась случайным образом. Для установления одновременного влияния 2 факторов и оценки взаимодействия между ними использовался двухфакторный дисперсионный анализ *Two-way ANOVA*. При выявлении различий для попарного сравнения групп использовались парный и непарный t-тест для анализа зависимых и независимых выборок соответственно. При попарном сравнении групп с распределением, отличным от нормального, для зависимых выборок использовался критерий Уилкоксона, для независимых – критерий Манна–Уитни. Количественные переменные представлены в виде средних значений (*Mean*) ± стандартное отклонение (SD) или медианы с указанием интерквартильного интервала (Q25; Q75). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

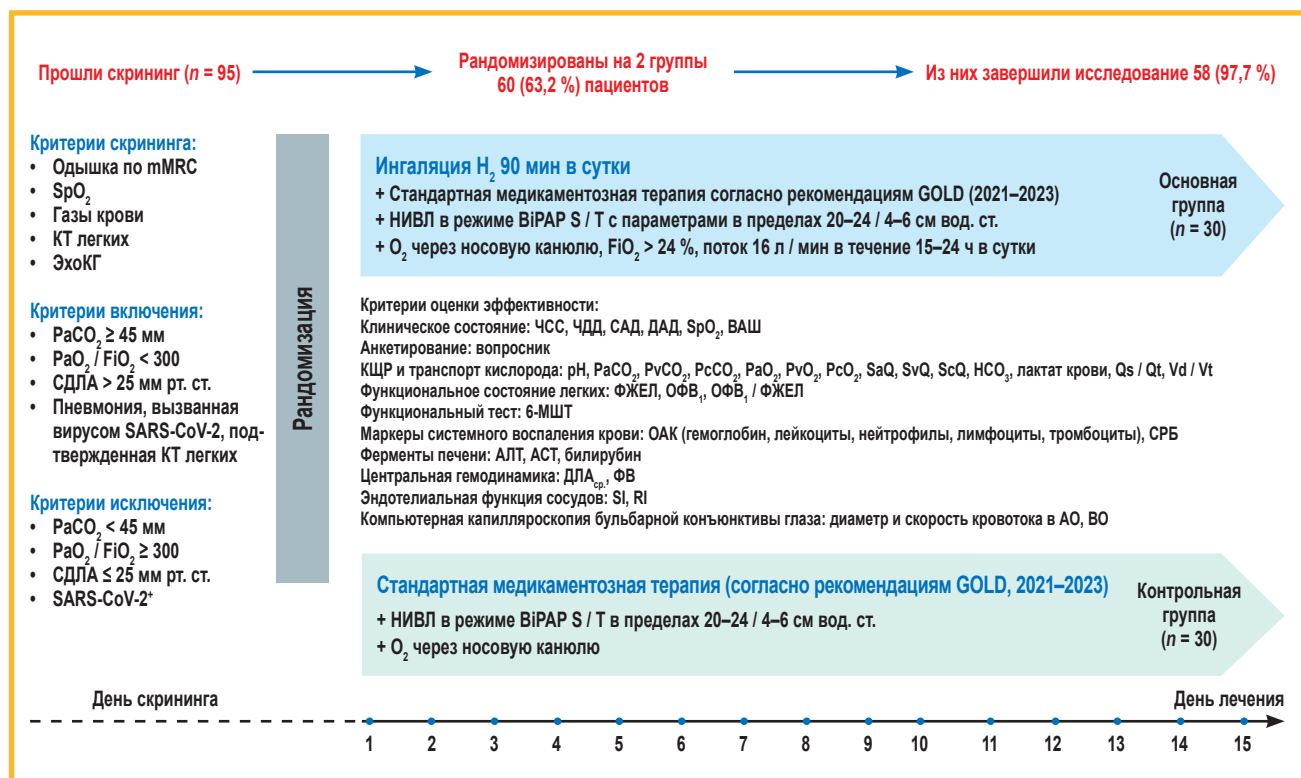


Рис. 1. Дизайн исследования

Примечание: mMRC (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*) — шкала модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета; SaO₂ — насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом, SvO₂ — насыщение гемоглобина венозной крови кислородом; SpO₂ — насыщение крови кислородом; парциальное напряжение: PaO₂ — кислорода в артериальной крови, PaCO₂ — углекислого газа в артериальной крови, PvO₂ — кислорода в смешанной венозной крови, PvCO₂ — углекислого газа в смешанной венозной крови, P_aO₂ — кислорода капиллярной крови, P_aCO₂ — углекислого газа капиллярной крови; КТ — компьютерная томография; ЭхоКГ — эхокардиография; FiO₂ — фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси; СДЛА — среднее давление в легочной артерии; GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) — Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких; pH — концентрация ионов (активность) H⁺; НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧДД — частота дыхательных движений; САД — систолическое, ДАД — диастолическое артериальное давление; ВАШ — визуальная аналоговая шкала; КЩР — кислотно-щелочное равновесие; HCO₃ — концентрация бикарбоната; Qs / Qt — фракция шунта (венозного перемешивания); ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; 6-МШТ — 6-минутный шаговый тест; ОАК — общий анализ крови; СРБ — С-реактивный белок; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ДЛА_{ср} — среднее давление в легочной артерии; ФВ — фракция выброса; SI (*Stiffness Index*) — индекс ригидности сосудов; RI (*Reflection Index*) — индекс отражения; АО — объемная скорость кровотока в артериолах; ВО — объемная скорость кровотока в венах; BiPAP S / T (*Biphasic Positive Airway Pressure*) — создание двухфазного положительного давления в дыхательных путях в спонтанно-принудительном режиме.

Figure 1. Study design

Результаты

На момент включения в исследование основная и контрольная группы пациентов были сопоставимы по основным гемодинамическим, микроциркуляторным и функциональным показателям (табл. 2).

На фоне проводимой комплексной терапии положительная динамика основных исследуемых показателей была более значимой и ранней в основной группе пациентов.

Клиническое состояние. У пациентов основной группы отмечены более значимые, статистически достоверные изменения основных жизненных показателей. Целевые уровни ЧДД и ЧСС были достигнуты в основной группе уже на 2-й день наблюдения, а в группе контроля — только на 3-й день, при этом межгрупповое статистически значимое различие ($p < 0,05$) отмечено, начиная со 2-го дня терапии. При сравнении показателей шкалы одышки mMRC показано, что уменьшение одышки произошло уже на 3-й день в обеих группах. Однако в основной группе выявлено ее по-

следующее уменьшение, тогда как в группе контроля такового не отмечено, при этом статистически достоверные различия между группами ($p < 0,05$) отмечались на 14-й день лечения: $2,41 \pm 0,5$ и $2,75 \pm 0,4$ в основной и контрольной группах соответственно.

Биологические маркеры системного воспаления. Средние показатели СРБ с каждым последующим измерением статистически значимо снижались в обеих группах, однако в основной группе интенсивнее, о чем свидетельствует различие между группами на 7-й день — $20,8 \pm 7,2$ и $28,7 \pm 7,0$ мг / л в основной и контрольной группе соответственно ($p < 0,05$). По данному показателю пациенты основной и контрольной группы к концу наблюдения достигли уровня референсного интервала — $4,3 \pm 4,0$ и $5,0 \pm 2,9$ мг / л соответственно.

Относительное содержание лимфоцитов в 1-й день наблюдения в обеих группах в среднем составляло $19,8 \pm 4,5$ %. На фоне лечения в обеих группах наблюдался статистически значимый рост этого показателя, более выраженный в основной группе. Между

Таблица 2

Исходная характеристика показателей артериальной ригидности, центральной гемодинамики, эндотелиальной функции сосудов и толерантности к физической нагрузке у пациентов основной и контрольной группы; медиана (Q25; Q75)

Table 2

Baseline characterization of arterial stiffness, central hemodynamic parameters, vascular endothelial function, and exercise tolerance in the Main group and the Control group; median (Q25; Q75)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
Показатели артериальной ригидности, %:			
• SI	14,7 (12,8; 17,21)	14,6 (11,7; 18,2)	
• RI	42,3 (38,1; 47,4)	42,1 (37,4; 45,6)	0,05
Показатели центральной и легочной гемодинамики:			
• Qs / Qt, %	27,21 ± 3,4	28,17 ± 2,05	0,05
• СДЛА, мм рт. ст.	55 (45; 61)	52 (48; 58)	0,05
• ПП, мм	40 × 58 (38 × 54; 46 × 59)	40 × 56 (35 × 50; 44 × 58)	0,05
• ФВЛЖ, %	57 (54; 62)	55 (52; 60)	0,05
• КДО, мл	53 (48; 56)	50 (45; 55)	0,05
• КСО, мл	25 (21; 27)	22 (18; 25)	0,05
• TAPSE, мм	12 (10; 18)	14 (9; 16)	0,05
Показатели микроциркуляции, мкм:			
• диаметр АО	8 (5; 11)	9 (4; 12)	0,05
• диаметр ВО	17 (13; 22)	18 (8; 25)	0,05
Скорость кровотока, мкм / с:			
• АО	473 (392; 580)	463 (385; 570)	0,05
• ВО	300 (250; 320)	315 (289; 340)	0,05
Наличие сладжей эритроцитов	++	++	
ТФН			
6-МШТ, м	58,6 (47,5; 65,4)	55,6 (48,1; 52,3)	0,05

Примечание: SI (Stiffness Index) – индекс ригидности сосудов; RI (Reflection Index) – индекс отражения; Qs / Qt – фракция шунта (венозного перемешивания); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ПП – правое предсердие; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; КДО – конечный диастолический, КСО – конечный систолический объем; TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана; АО – объемная скорость кровотока в артериолах; ВО – объемная скорость кровотока в венах; ТФН – толерантность к физической нагрузке; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест.

группами статистически значимое отличие отмечено на 14-й день (32 ± 4 и 28 ± 4 % в основной и контрольной группе соответственно; $p < 0,05$), однако восстановление нормального титра лимфоцитов отмечено только у пациентов основной группы.

Изучение динамики IgG к SARS-CoV-2. Статистически значимые межгрупповые различия выявлены на 14-й день: отмечено значимое повышение уровня вирус-специфического IgG в основной группе по сравнению с группой контроля (669 ± 164 и 519 ± 143 ед. / мл соответственно; $p < 0,05$).

Динамика состояния транспортной системы кислорода и внутрилегочного шунта. Результаты показателей кислотно-основного равновесия, транспорта кислорода и внутрилегочного шунтирования представлены в табл. 3. На 14-е сутки на фоне ингаляционной терапии молекулярным водородом отмечено достоверное увеличение PaO_2 ($p < 0,001$) и снижение уровня лактата в крови ($p < 0,0001$). Уровень лактата артериальной крови в основной группе был ниже в сравнении с контрольной ($p < 0,0001$). Кроме того, в основной группе наблюдалось достоверное снижение фракции внутрилегочного шунта более чем на 26 % ($p < 0,01$).

Динамика показателей центральной гемодинамики.

Исходно СДЛА было повышено в обеих группах исследования и составило $55,1 \pm 8,4$ мм рт. ст. в основной и $52,2 \pm 6,4$ мм рт. ст. – в контрольной группе. К концу исследования отмечено статистически значимое выраженное снижение величины СДЛА ($p < 0,05$), более выраженное у пациентов основной группы. Оно составило $33,0 \pm 6,8$ мм рт. ст. в основной и $21,6 \pm 4,5$ мм рт. ст. – в контрольной группе ($p < 0,05$). Нормальные значения СДЛА были достигнуты только в основной группе.

Исходно значения фракции выброса левого желудочка у пациентов в обеих группах были сопоставимы. На 14-й день в обеих группах отмечено достоверное увеличение данного параметра ($p < 0,05$) до $61,5 \pm 4,9$ в основной группе и до $60,9 \pm 3,6$ % – в группе контроля.

Состояние эндотелиальной функции сосудов. Исходно показатель RI существенно не различался у пациентов обеих групп, составляя в среднем $42,2 \pm 2,0$ %. На фоне проводимой терапии отмечено его увеличение в обеих группах на 7-й и 14-й день, приобретающее межгрупповые статистические различия

Таблица 3

Динамика показателей кислотно-основного равновесия, транспорта кислорода и внутрилегочного шунтирования

Table 3

Changes in the acid-base equilibrium, oxygen transport and intrapulmonary shunt parameters

Показатель	Основная группа (n = 28)		Контрольная группа (n = 29)	
	1-й день	14-й день	1-й день	14-й день
Артериальная кровь				
pH	7,28 ± 0,02	7,35 ± 0,04	7,28 ± 0,01	7,32 ± 0,01
PaO ₂ , мм рт. ст.	46,1 ± 9,1	76,9 ± 5,4	44,28 ± 4,2*	71,5 ± 3,5
PaCO ₂ , мм рт. ст.	56,2 ± 1,3	40,4 ± 5,1	54,22 ± 3,20	42,5 ± 4,1
SaO ₂ , %	73,5 ± 2,4**	92,4 ± 1,8	75,5 ± 4,1***	86,5 ± 3,2
HCO ₃ ⁻ , ммоль / л	34,5 ± 4,3	21,13 ± 1,20	31,75 ± 1,50	23,3 ± 2,1
Лактат, ммоль / л	2,84 ± 0,10	0,02 ± 0,10***	2,95 ± 0,50***	0,12 ± 0,4

Примечание: PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови; SaO₂ – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; HCO₃⁻ – концентрация бикарбоната; 1-й день vs 14-го дня: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,05$; *** – $p < 0,0001$.

Note: 1st day vs 14th day: * – $p < 0.001$; ** – $p < 0.05$; *** – $p < 0.0001$.

к 14-му дню. В основной группе RI был значительно выше, чем в группе контроля, и составлял $66,2 \pm 4,9$ % vs $55,7 \pm 3,9$ % соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2).

Исходно индекс ригидности сосудов (*Stiffness Index* – SI) у обследуемых между группами значимо не различался, составляя в среднем $14,6 \pm 1,2$ м / с. На фоне проводимой терапии в обеих группах наблюдалось достоверное снижение SI, при сравнении параметра между группами наименьший SI на 7-й и 14-й дни отмечен в основной группе ($8,5 \pm 1,1$ и $6,2 \pm 0,6$ м / с vs $10,9 \pm 1,4$ и $7,6 \pm 0,8$ м / с – в контрольной; $p < 0,05$) (рис. 3).

При проведении капилляроскопии бульбарной конъюнктивы глаза в начале, на 1, 7 и 14-й дни исследования пациенты обеих групп были сопоставимы по диаметру артериол и венул бульбарной конъюн-

ктивы глаза. Напротив, при исследовании динамики скорости кровотока в артериолах, сопоставимой в начале исследования (473 ± 108 мкм / с – в основной vs 463 ± 100 мкм / с – в контрольной группе), выявлено статистически значимое различие в пользу основной группы по увеличению этого показателя на 7-й и 14-й день исследования (соответственно 704 ± 97 мкм / с и 868 ± 64 мкм / с – в основной vs 595 ± 100 мкм / с и 752 ± 91 мкм / с – в группе контроля; $p < 0,05$).

Аналогичная динамика выявлена и при изучении скорости кровотока в венах (в основной группе: исходно – 299 ± 56 мкм / с, на 7-й день – 583 ± 68 мкм / с, на 14-й день – 862 ± 69 мкм / с; в контрольной: 299 ± 56 мкм / с, 432 ± 64 мкм / с и 580 ± 81 мкм / с соответственно; $p < 0,05$).

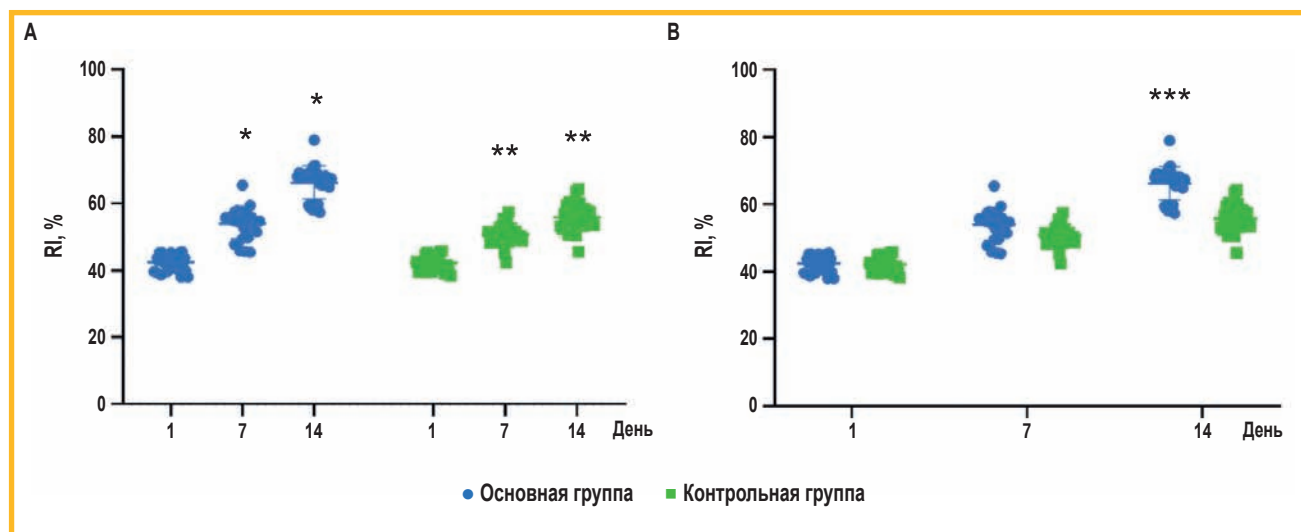


Рис. 2. Динамика изменения индекса отражения сосудов на 1, 7 и 14-е сутки: А – внутригрупповое сравнение; В – межгрупповое сравнение

Примечание: RI (*Reflection Index*) – индекс отражения; *, ** – 7-й, 14-й день по сравнению с предыдущими измерениями ($p < 0,05$); *** – на 14-й день в основной группе по сравнению с контрольной ($p < 0,05$).

Figure 2. Changes in the vascular reflection index on Days 1, 7 and 14: A, intragroup comparison; B – intergroup comparison

Note: *, **, Day 7, Day 14 compared with previous measurements ($p < 0.05$); *** – Day 14, the main group vs the control group ($p < 0.05$)

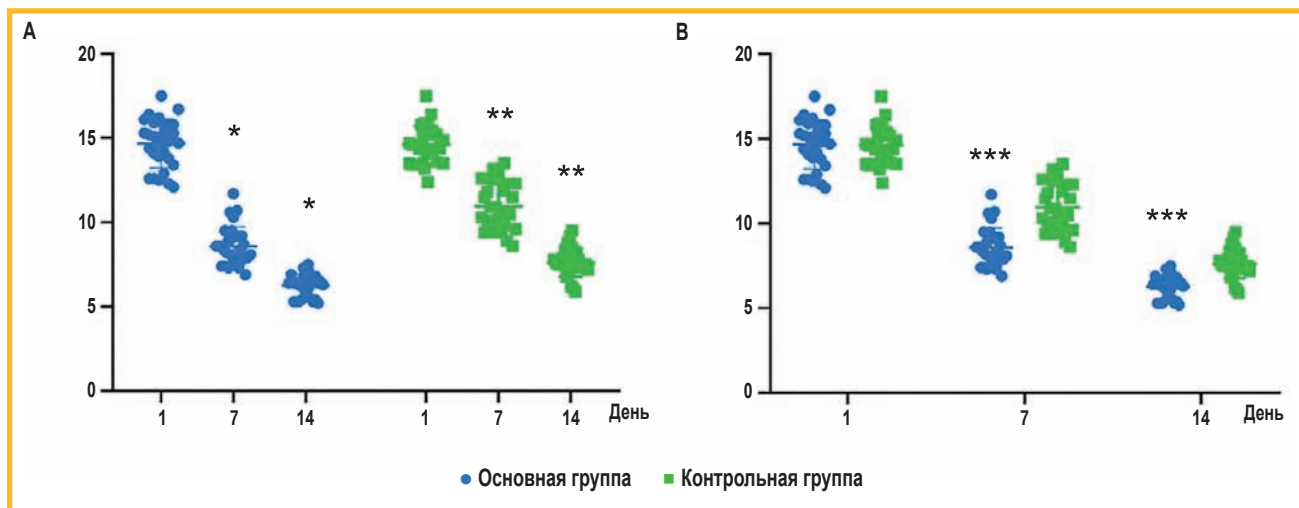


Рис. 3. Динамика изменения индекса ригидности сосудов в 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 и 14-й дни: А – внутригрупповое сравнение; В – межгрупповое сравнение

Примечание: SI (Stiffness Index) – индекс ригидности сосудов; *, ** – 7-й, 14-й день по сравнению с предыдущими измерениями ($p < 0,05$); *** – на 14-й день (в основной группе по сравнению с контрольной; $p < 0,05$)

Figure 3. Changes in the vascular stiffness index on Days 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 and 14: A, intragroup comparison; B – intergroup comparison
Note: *, **, Day 7, Day 14 compared with previous measurements ($p < 0,05$); *** – Day 14, the main group vs the control group ($p < 0,05$)

Показатели функции внешнего дыхания. На момент начала наблюдения обе группы были сопоставимы по показателю ОФВ₁. На 14-е сутки наибольшая величина ОФВ₁ наблюдалась в основной группе – $58,13 \pm 18,6\%$ _{долж.} и достоверно отличалась от таковой в группе контроля – $53,7,8 \pm 15,4\%$ _{долж.} ($p < 0,05$), однако уровни референсного интервала ни в основной, ни в контрольной группе не достигнуто.

На 7-й и 14-й день исследования наблюдалось значимое увеличение ЖЕЛ, достигающее в этих точках межгруппового различия в пользу основной группы ($67,35 \pm 21,1$ и $71,35 \pm 21,5\%$ _{долж.} – в основной группе vs $63,32 \pm 21,7$ и $65,14 \pm 19,4\%$ _{долж.} – в группе контроля соответственно; $p < 0,05$), однако данная величина также не достигла пределов референсного интервала.

Исходно значения индекса Тиффно в основной и контрольной группе были сопоставимы. При сравнении исходных значений индекса Тиффно с результатами исследования на 7-й и 14-й день, достоверный рост наблюдался только в основной группе – с $53,4 \pm 25,1$ до $59,7 \pm 21,1$ и $65,5 \pm 12,4\%$ соответственно ($p < 0,05$). При межгрупповом сравнении различий не выявлено.

Показатели толерантности к физической нагрузке. Дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ, в 1-й день была сопоставима у всех обследуемых и в среднем составила $57,1 \pm 4,4$ м, однако к концу исследования значительно увеличилась ($p < 0,05$). На фоне ингаляционной терапии Н₂ пройденное расстояние к концу наблюдения ($328,9 \pm 33,7$ м) достоверно превышало аналогичный показатель в контрольной группе ($289,6 \pm 43,7$ м); $p < 0,05$ (рис. 4).

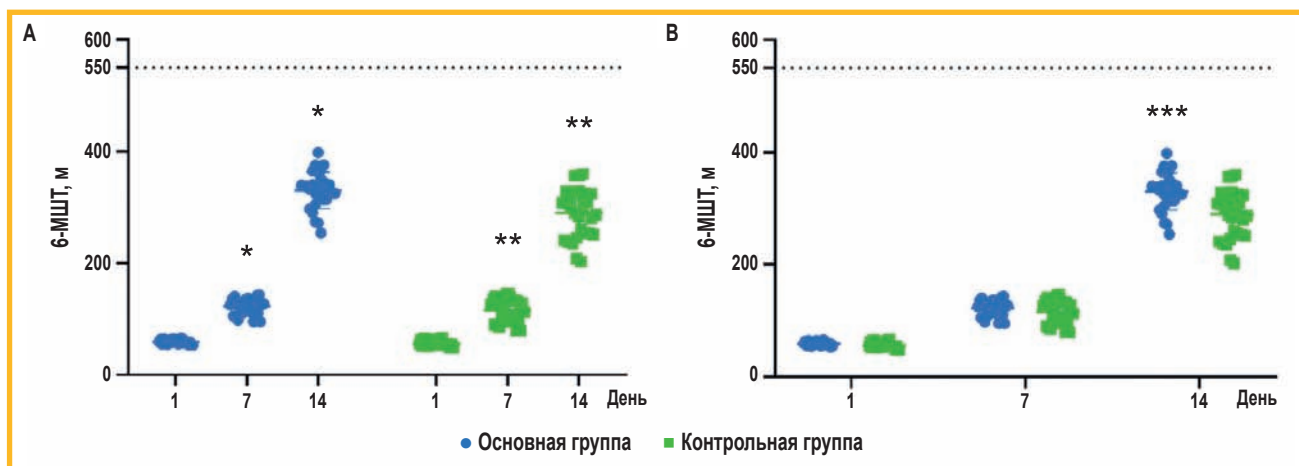


Рис. 4. Дистанция, пройденная при выполнении 6-минутного шагового теста на 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 и 14-й дни: А – внутригрупповое сравнение; В – межгрупповое сравнение

Примечание: *, ** – 7-й, 14-й день по сравнению с предыдущими измерениями ($p < 0,05$); *** – на 14-й день в основной vs контрольной группы ($p < 0,05$).

Figure 4. The 6-minute walk distance on Days 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 and 14: A, intragroup comparison; B, intergroup comparison.

Note: *, **, Day 7, Day 14 compared with previous measurements ($p < 0,05$); *** – Day 14, the main group vs the control group ($p < 0,05$)

Обсуждение

Согласно стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ХОБЛ включена в список хронических неинфекционных заболеваний и является социально значимой болезнью с высокими распространенностью и смертностью [13]. Ключевым событием течения ХОБЛ является развитие обострений.

Обострение ХОБЛ, сопровождающееся тяжелой гипоксемией и развитием вторичной легочной гипертензии (III класс по классификации ВОЗ), является основной причиной обращения больных в стационар за неотложной медицинской помощью [14]. Основной причиной смерти больных ХОБЛ является тяжелое обострение с развитием гипоксемической и гиперкапнической ДН. Много вопросов о ведении пациентов с ХОБЛ вызвала пандемия коронавируса SARS-CoV-2. Стало ясно, что требуются модификации терапии ХОБЛ с учетом фенотипа ДН и степени тяжести.

Оптимальное использование кислорода (O_2) и НИВЛ остаются стандартом лечения гипоксемической и гиперкапнической ДН [15, 16]. Однако при применении O_2 от малых потоков до высоких доз возникают вопросы развития резистентности к терапии и кислород-индуцированной гиперкапнии в зависимости от степени обострения основного заболевания пациента, формы и степени тяжести ДН. НИВЛ не позволяет избежать эндотрахеальной интубации примерно у 25 % пациентов, а смертность у пациентов, получающих НИВЛ, через 1 год составляет 40 %, через 3 года — 50 % [17, 18], поэтому любая вспомогательная терапия, способная повысить эффективность НИВЛ, будет неопределимой и полезной.

Для лечения ХОБЛ применяются медицинские газы, включающие кислород, оксид азота и гелий, в течение длительного времени. Инновационным терапевтическим средством для лечения ХОБЛ является водород, который также относится к медицинским газам [19].

Впервые гипотеза о том, что H_2 может быть уникальным, эффективным и специфичным методом лечения ХОБЛ из-за его особых преимуществ, выдвинута *S.Liu et al.* [20]. Признано, что H_2 обладает потенциалом для профилактического и терапевтического применения против многих заболеваний благодаря его обширным антиоксидантным, противовоспалительным, антиапоптотическим эффектам [21].

Обострение хронического воспаления нижних ДП у пациентов с ХОБЛ и COVID-19 в анамнезе сопровождается активацией макрофагов, эозинофилов, нейтрофилов, Т-лимфоцитов и фибробластов [22, 23], дисбалансом протеаз и антипротеаз, а также ОС, подавляющим антиоксидантную защиту. В свою очередь, ОС играет ключевую роль в возникновении обострений ХОБЛ [24, 25]. В исследованиях *P.N.Dekhuijzen et al.*, *W.Maziak et al.*, *Y.Praticò et al.*, *P.Montuschi et al.* обнаружены маркеры ОС, такие как H_2O_2 и NO, в жидкости, выстилающей эпителий, дыханий и моче пациентов с ХОБЛ [26–29]. Пероксинитрит, образующийся в результате реакции NO с супероксиданионом, в высокой степени коррелирует с ХОБЛ [30].

Y.Kishimoto et al. и *W.Lu et al.* предоставлены доказательства противовоспалительного и антиоксидантного действия H_2 при легочной гипертензии и ХОБЛ [31, 32]. Таким образом, для подавления воспалительной реакции и ОС антиоксидантная терапия является логичным подходом к лечению ХОБЛ. В связи с этим рядом исследователей предложено использовать H_2 , известный своими мощными антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами, в лечении COVID-19 [33] и обострений ХОБЛ [34]. Также накоплен опыт применения медицинского H_2 в реабилитации пациентов с постковидным синдромом [35]. В совокупности благоприятное противовоспалительное и антиоксидантное действие H_2 в ДП можно объяснить превосходным влиянием на течение симптомов во время обострения ХОБЛ.

По сравнению с другими антиоксидантами, H_2 обладает рядом преимуществ, среди которых выделяются следующие:

- низкая молекулярная масса, которая позволяет проникнуть через биомембраны и диффундировать в цитозоль, митохондрии и ядро;
- способность избирательно реагировать с $\bullet OH$ и $\bullet ONOO^-$, не нарушая окислительно-восстановительные реакции организма;
- большая тканевая совместимость по сравнению с многими другими средствами, которые поглощают окислители.

По результатам настоящего исследования продемонстрировано, что ингаляции 1–4%-ного H_2 характеризуются хорошим профилем переносимости и безопасности, ни у одного из пациентов нежелательных побочных эффектов не отмечено.

Ингаляции водорода сопровождались достоверным снижением лабораторных показателей воспаления — СРБ, лейкоцитоза и повышением содержания лимфоцитов, что является следствием антиоксидантного и противовоспалительного эффекта активной формы водорода.

При рассмотрении динамики синтеза IgG и IgM в основной группе, где применялся H_2 на фоне стандартной терапии, по сравнению с таковой в контрольной группе продемонстрированы также активация иммунной системы и стимуляция образования специфических антител к IgG к SARS-CoV-2. Однако требуется дальнейшее исследование механизма наблюдаемого эффекта стимуляции иммунного ответа при воздействии H_2 .

Исходно у всех пациентов обеих групп, включенных в исследование, наблюдались явления гипоксемии, гиперкапнии, нарушение транспорта кислорода, метаболизма лактата, высокий показатель внутрилегочного шунта крови. Наблюдаемые на фоне терапии водородом статистически достоверное повышение показателей PaO_2 , SaO_2 , снижение фракции шунта крови могут быть объяснены ее физическими свойствами, высокой диффузионной способностью, противовоспалительными, антиоксидантными свойствами [20]. Водород имеет сходные физические характеристики с ингаляционным гелием. Следовательно, вдыхание H_2 будет оказывать сходное воздействие, а именно —

снижать сопротивление ДП. В работе *Z.Q.Zhou et al.* сообщалось, что водород способен снизить усилие вдоха на 100 с [36]. Соответственно улучшение симптомов в основном обусловлено физическими свойствами водорода, при которых его низкая плотность могла снизить сопротивление потоку в ДП и, в свою очередь, уменьшить работу дыхания. Снижение сопротивления ДП, купирование симптомов воспаления респираторного тракта на фоне обострения ХОБЛ при проведении ингаляционной терапии H_2 обуславливает статистически достоверные изменения показателей ФВД (ЖЕЛ, ОФВ₁).

Биологические функции водорода, включая противовоспалительные и антиоксидантные, оказали положительное влияние на центральную гемодинамику и микроциркуляцию [37]. По результатам исследования бульбарного ложа конъюнктивы глаза на фоне ингаляций водорода убедительно продемонстрировано его положительное влияние на кровоток в артериолах и венолах конъюнктивы глаза. Нормальные значения СДЛА были достигнуты только в группе применения H_2 .

У всех пациентов исследуемой когорты изначально отмечались признаки эндотелиальной дисфункции как проявления прямого повреждения эндотелия и гиперкоагуляции, развивающихся на фоне новой коронавирусной инфекции. Улучшение показателей эндотелиальной функции сосудов (SI и RI) также является следствием антиоксидантного и противовоспалительного эффектов терапии H_2 за счет уменьшения ОС, восстановления барорефлекторной функции, сохранения функции митохондрий и повышения биодоступности оксида азота [38].

Комплексные эффекты ингаляционного H_2 , которые проявляются улучшением показателей ФВД, гемодинамики и микроциркуляции, эндотелиальной дисфункции, уменьшением признаков ОС и воспаления, обуславливают снижение анаэробной нагрузки на организм, уменьшение одышки и повышение ТФН. Следствием эффективности стандартной терапии с применением H_2 явилось снижение потребности в кислородотерапии. Кроме того, у пациентов с обострением ХОБЛ ингаляционная терапия H_2 характеризуется высоким профилем безопасности [39].

Заключение

Таким образом, по результатам исследования установлено, что включение ингаляций H_2 в стандартную терапию пациентов с гипоксемической и гиперкапнической ДН на фоне обострения ХОБЛ в постковидном периоде безопасно и оказывает существенный дополнительный лечебный эффект. Однако тонкие механизмы этого патогенетического эффекта нуждаются в дальнейшем изучении по результатам широкомасштабных клинических исследований.

Список сокращений

АЛТ — аланинаминотрансфераза
АО — объемная скорость кровотока в артериолах

АО — объемная скорость кровотока в артериолах
АСТ — аспартатаминотрансфераза
ВАШ — визуальная аналоговая шкала
ВО — объемная скорость кровотока в венолах
ДАД — диастолическое артериальное давление
ДКТ — длительная кислородотерапия на дому
ДЛА_{ср.} — среднее давление в легочной артерии
ДН — дыхательная недостаточность
КДО — конечный диастолический объем
КСО — конечный систолический объем
КТ — компьютерная томография
КЩР — кислотно-щелочное равновесие
ЛЖ — левый желудочек
НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких
ОАК — общий анализ крови
ОС — окислительный стресс
ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПП — правое предсердие
САД — систолическое артериальное давление
СДЛА — систолическое давление в легочной артерии
СРБ — С-реактивный белок
ТФН — толерантность к физической нагрузке
ФВ — фракция выброса
ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ЧДД — частота дыхательных движений
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭхоКГ — эхокардиография
ФВД — функция внешнего дыхания
6-МШТ — 6-минутный шаговый тест
BiPAP S / T (*BiLevel Positive Airway Pressure*) — создание двухуровневого положительного давления в дыхательных путях в спонтанно-принудительном режиме
FiO₂ — фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси
GINA (*Global Initiative for Asthma*) — Глобальная инициатива по бронхиальной астме
GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) — Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких
 H_2 — молекулярный водород
HCO₃ — концентрация бикарбоната
Ig — иммуноглобулин
mMRC (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*) — шкала модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета
pH — концентрация ионов (активность) H^+
Qs / Qt — фракция шунта (венозного перемешивания)
RI (*Reflection Index*) — индекс отражения
SaO₂ — насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом
SI (*Stiffness Index*) — индекс ригидности сосудов
SpO₂ — насыщение гемоглобина крови кислородом
SvO₂ — насыщение гемоглобина венозной крови кислородом
TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана
PaCO₂ — парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови
PaO₂ — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови

PvCO₂ — парциальное напряжение углекислого газа в смешанной венозной крови

PvO₂ — парциальное напряжение кислорода в смешанной венозной крови

PcCO₂ — парциальное напряжение углекислого газа капиллярной крови

PcO₂ — парциальное напряжение кислорода капиллярной крови

Литература

- Hirano S.I., Ichikawa Y., Kurokawa R. et al. A “philosophical molecule,” hydrogen may overcome senescence and intractable diseases. *Med. Gas Res.* 2020; 10 (1): 47–49. DOI: 10.4103/2045-9912.279983.
- Ichihara M., Sobue S., Ito M. et al. Beneficial biological effects and the underlying mechanisms of molecular hydrogen—comprehensive review of 321 original articles. *Med. Gas Res.* 2015; 5: 12. DOI: 10.1186/s13618-015-0035-1.
- Artamonov M.Yu., Martusevich A.K., Pyatakovich F.A. et al. Molecular hydrogen: from molecular effects to stem cells management and tissue regeneration. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12 (3): 636. DOI: 10.3390/antiox12030636.
- 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.
- Cui J., Chen X., Zhai X. et al. Inhalation of water electrolysis-derived hydrogen ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats — a possible new hydrogen resource for clinical use. *Neuroscience*. 2016; 335: 232–241. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.08.021.
- Zhang Y., Xu J., Yang H. Hydrogen: an endogenous regulator of liver homeostasis. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 877. DOI: 10.3389/fphar.2020.00877.
- Данилова Д.А., Бричкин Ю.Д., Медведев А.П. и др. Использование молекулярного водорода при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения. *Современные технологии в медицине*. 2021; 13 (1): 71–77. DOI: 10.17691/stm2021.13.1.09.
- Kawamura T., Huang C.S., Tochigi N. et al. Inhaled hydrogen gas therapy for prevention of lung transplant-induced ischemia/reperfusion injury in rats. *Transplantation*. 2010; 90 (12): 1344–1351. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181fe1357.
- Russell G., Rehman M., LeBaron T.W. et al. An overview of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection and the importance of molecular hydrogen as an adjunctive therapy. *Reactive Oxygen Species*. 2020; 10 (28): 150–165. Available at: <https://www.rosj.org/index.php/ros/article/view/271>
- Liu Z., Geng W., Jiang C. et al. Hydrogen-rich saline inhibits tobacco smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease by alleviating airway inflammation and mucus hypersecretion in rats. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2017; 242 (15): 1534–1541. DOI: 10.1177/1535370217725249.
- Wang T., Zhao L., Liu M. et al. Oral intake of hydrogen-rich water ameliorated chlorpyrifos-induced neurotoxicity in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2014; 280 (1): 169–176. DOI: 10.1016/j.taap.2014.06.011.
- Chen X., Liu Q., Wang D. et al. Protective effects of hydrogen-rich saline on rats with smoke inhalation injury. *Oxid. Med. Cell. Longevity*. 2015; 2015: 106836. DOI: 10.1155/2015/106836.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023_WMV.pdf [Accessed: January 25, 2024].
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385 (9963): 117–171. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
- Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (2): 397–412. DOI: 10.1183/09031936.06.00025805.
- Mathers C.D., Loncar D. Projections of mortality and causes of death, 2016 and 2060, online information available here. *PLoS Med.* 2006; 3 (11): e442. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442.
- Adeloye D., Chua S., Lee C. et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health*. 2015; 5 (2): 020415. DOI: 10.7189/jogh.05.020415.
- Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. COPD collaborative research group: COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011; 139 (4): 752–763. DOI: 10.1378/chest.10-1253.
- Berganza C.J., Zhang J.H. The role of helium gas in medicine. *Med. Gas Res.* 2013; 3 (1): 18. DOI: 10.1186/2045-9912-3-18.
- Liu S., Liu K., Sun Q. et al. Hydrogen therapy may be a novel and effective treatment for COPD. *Front. Pharmacol.* 2011; 2: 19. DOI: 10.3389/fphar.2011.00019.
- 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.
- Steinhuyl S.R. Why have antioxidants failed in clinical trials? *Am. J. Cardiol.* 2008; 101 (10A): 14–19D. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.02.003.
- Fischer B.M., Voynow J.A., Ghio A.J. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 261–276. DOI: 10.2147/COPD.S42414.
- Schaberg T., Klein U., Rau M. et al. Subpopulations of alveolar macrophages in smokers and nonsmokers: relation to the expression of CD11/CD18 molecules and superoxide anion production. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (5): 1551–1558. DOI: 10.1164/ajrccm.151.5.7735614.
- Dekhuijzen P.N., Aben K.K., Dekker I. et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (3, Pt 1): 813–816. DOI: 10.1164/ajrccm.154.3.8810624.
- Maziak W., Loukides S., Culpitt S. et al. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (3, Pt 1): 998–1002. DOI: 10.1164/ajrccm.157.3.97-05009.
- Praticò D., Basili S., Vieri M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with an increase in urinary levels of isoprostane F_{2a}-III, an index of oxidant stress. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (6): 1709–1714. DOI: 10.1164/ajrccm.158.6.9709066.
- Montuschi P., Collins J.V., Ciabattini G. et al. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (6): 1709–1714. DOI: 10.1164/ajrccm.158.6.9709066.
- Kanazawa H., Shoji S., Yoshikawa T. et al. Increased production of endogenous nitric oxide in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Exp. Allergy*. 1998; 28 (10): 1244–1250. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1998.00342.x.
- 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.
- Lu W., Li D., Hu J. et al. Hydrogen gas inhalation protects against cigarette smoke-induced COPD development in mice. *J. Thorac. Dis.* 2018; 10 (6): 3232–3243. DOI: 10.21037/jtd.2018.05.93.
- Barnes P.J. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Drug Discovery*. 2013; 12 (7): 543–559. DOI: 10.1038/nrd4025.
- Cazzola M., Page C.P., Calzetta L., Matera M.G. Emerging anti-inflammatory strategies for COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (3): 724–741. DOI: 10.1183/09031936.00213711.
- Paredi P., Kharitonov S.A., Leak D. et al. Exhaled ethane, a marker of lipid peroxidation, is elevated in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (2, Pt 1): 369–373. DOI: 10.1164/ajrccm.162.2.9909025.
- Li Y., Wang Z., Lian N. et al. Molecular hydrogen: a promising adjunctive strategy for the treatment of the COVID-19. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 671215. DOI: 10.3389/fmed.2021.671215.
- Zheng Z.G., Sun W.Z., Hu J.Y. et al. Hydrogen/oxygen therapy for the treatment of an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: results of a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *Respir. Res.* 2021; 22 (1): 149. DOI: 10.1186/s12931-021-01740-w.

37. Шогенова Л.В., Туге Т.Ч., 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.
38. Koyama Y., Taura K., Hatano E. et al. Effects of oral intake of hydrogen water on liver fibrogenesis in mice. *Hepatol. Res.* 2014; 44 (6): 663–677. DOI: 10.1111/renp.12165.
39. Zhang Y., Sun Q., He B. et al. Anti-inflammatory effect of hydrogen-rich saline in a rat model of regional myocardial ischemia and reperfusion. *Int. J. Cardiol.* 2011; 48 (1): 91–95. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.08.058.

Поступила: 11.01.24

Принята к печати: 24.04.24

References

1. Hirano S.I., Ichikawa Y., Kurokawa R. et al. A “philosophical molecule,” hydrogen may overcome senescence and intractable diseases. *Med. Gas Res.* 2020; 10 (1): 47–49. DOI: 10.4103/2045-9912.279983.
2. Ichihara M., Sobue S., Ito M. et al. Beneficial biological effects and the underlying mechanisms of molecular hydrogen—comprehensive review of 321 original articles. *Med. Gas Res.* 2015; 5: 12. DOI: 10.1186/s13618-015-0035-1.
3. Artamonov M.Yu., Martusevich A.K., Pyatakovich F.A. et al. Molecular hydrogen: from molecular effects to stem cells management and tissue regeneration. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12 (3): 636. DOI: 10.3390/antiox12030636.
4. 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.
5. Cui J., Chen X., Zhai X. et al. Inhalation of water electrolysis-derived hydrogen ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats — a possible new hydrogen resource for clinical use. *Neuroscience*. 2016; 335: 232–241. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.08.021.
6. Zhang Y., Xu J., Yang H. Hydrogen: an endogenous regulator of liver homeostasis. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 877. DOI: 10.3389/fphar.2020.00877.
7. Danilova D.A., Brichkin Y.D., Medvedev A.P. et al. [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).
8. Kawamura T., Huang C.S., Tochigi N. et al. Inhaled hydrogen gas therapy for prevention of lung transplant-induced ischemia/reperfusion injury in rats. *Transplantation*. 2010; 90 (12): 1344–1351. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181fe1357.
9. Russell G., Rehman M., LeBaron T.W. et al. An overview of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection and the importance of molecular hydrogen as an adjunctive therapy. *Reactive Oxygen Species*. 2020; 10 (28): 150–165. Available at: <https://www.rosj.org/index.php/ros/article/view/271>
10. Liu Z., Geng W., Jiang C. et al. Hydrogen-rich saline inhibits tobacco smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease by alleviating airway inflammation and mucus hypersecretion in rats. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2017; 242 (15): 1534–1541. DOI: 10.1177/1535370217725249.
11. Wang T., Zhao L., Liu M. et al. Oral intake of hydrogen-rich water ameliorated chlorpyrifos-induced neurotoxicity in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2014; 280 (1): 169–176. DOI: 10.1016/j.taap.2014.06.011.
12. Chen X., Liu Q., Wang D. et al. Protective effects of hydrogen-rich saline on rats with smoke inhalation injury. *Oxid. Med. Cell. Longevity*. 2015; 2015: 106836. DOI: 10.1155/2015/106836.
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023_WMV.pdf [Accessed: January 25, 2024].
14. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385 (9963): 117–171. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
15. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (2): 397–412. DOI: 10.1183/09031936.06.00025805.
16. Mathers C.D., Loncar D. Projections of mortality and causes of death, 2016 and 2060, online information available here. *PLoS Med.* 2006; 3 (11): e442. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442.
17. Adeloye D., Chua S., Lee C. et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health*. 2015; 5 (2): 020415. DOI: 10.7189/jogh.05.020415.
18. Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. COPD collaborative research group: COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011; 139 (4): 752–763. DOI: 10.1378/chest.10-1253.
19. Berganza C.J., Zhang J.H. The role of helium gas in medicine. *Med. Gas Res.* 2013; 3 (1): 18. DOI: 10.1186/2045-9912-3-18.
20. Liu S., Liu K., Sun Q. et al. Hydrogen therapy may be a novel and effective treatment for COPD. *Front. Pharmacol.* 2011; 2: 19. DOI: 10.3389/fphar.2011.00019.
21. 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.
22. Steinhilber S.R. Why have antioxidants failed in clinical trials? *Am. J. Cardiol.* 2008; 101 (10A): 14–19D. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.02.003.
23. Fischer B.M., Voynow J.A., Ghio A.J. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 261–276. DOI: 10.2147/COPD.S42414.
24. Schaberg T., Klein U., Rau M. et al. Subpopulations of alveolar macrophages in smokers and nonsmokers: relation to the expression of CD11/CD18 molecules and superoxide anion production. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (5): 1551–1558. DOI: 10.1164/ajrccm.151.5.7735614.
25. Dekhuijzen P.N., Aben K.K., Dekker I. et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (3, Pt 1): 813–816. DOI: 10.1164/ajrccm.154.3.8810624.
26. Maziak W., Loukides S., Culpitt S. et al. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (3, Pt 1): 998–1002. DOI: 10.1164/ajrccm.157.3.97-05009.
27. Praticò D., Basili S., Vieri M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with an increase in urinary levels of isoprostane F2a-III, an index of oxidant stress. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (6): 1709–1714. DOI: 10.1164/ajrccm.158.6.9709066.
28. Montuschi P., Collins J.V., Ciabattini G. et al. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (6): 1709–1714. DOI: 10.1164/ajrccm.158.6.9709066.
29. Kanazawa H., Shoji S., Yoshikawa T. et al. Increased production of endogenous nitric oxide in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Exp. Allergy*. 1998; 28 (10): 1244–1250. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1998.00342.x.
30. 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.
31. Lu W., Li D., Hu J. et al. Hydrogen gas inhalation protects against cigarette smoke-induced COPD development in mice. *J. Thorac. Dis.* 2018; 10 (6): 3232–3243. DOI: 10.21037/jtd.2018.05.93.
32. Barnes P.J. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Drug Discovery*. 2013; 12 (7): 543–559. DOI: 10.1038/nrd4025.
33. Cazzola M., Page C.P., Calzetta L., Matera M.G. Emerging anti-inflammatory strategies for COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (3): 724–741. DOI: 10.1183/09031936.00213711.
34. Paredi P., Kharitonov S.A., Leak D. et al. Exhaled ethane, a marker of lipid peroxidation, is elevated in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (2, Pt 1): 369–373. DOI: 10.1164/ajrccm.162.2.9909025.
35. Li Y., Wang Z., Lian N. et al. Molecular hydrogen: a promising adjunctive strategy for the treatment of the COVID-19. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 671215. DOI: 10.3389/fmed.2021.671215.

36. Zheng Z.G., Sun W.Z., Hu J.Y. et al. Hydrogen/oxygen therapy for the treatment of an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: results of a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *Respir. Res.* 2021; 22 (1): 149. DOI: 10.1186/s12931-021-01740-w.
37. Shogenova L.V., Truong T.T., Kryukova N.O. et al. [Inhalation hydrogen in the rehabilitation program of medical workers who underwent COVID-19]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021; 20 (6): 24–32. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2986 (in Russian).
38. Koyama Y., Taura K., Hatano E. et al. Effects of oral intake of hydrogen water on liver fibrogenesis in mice. *Hepatol. Res.* 2014; 44 (6): 663–677. DOI: 10.1111/renp.12165.
39. Zhang Y., Sun Q., He B. et al. Anti-inflammatory effect of hydrogen-rich saline in a rat model of regional myocardial ischemia and reperfusion. *Int. J. Cardiol.* 2011; 48 (1): 91–95. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.08.058.

Received: January 11, 2024

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Шогенова Людмила Владимировна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: Luda_Shog@list.ru (SPIN-код: 6210-7482; ORCID: <https://orcid.org/0000000192859303>)

Lyudmila V. Shogenova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: Luda_Shog@list.ru (SPIN: 6210-7482; ORCID: <https://orcid.org/0000000192859303>)

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.: (495) 989-23-38; e-mail: haidar@formed.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

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; tel.: (495) 989-23-38; e-mail: haidar@formed.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Участие авторов

Шогенова Л.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и статистическая обработка материала, написание и редактирование текста

Гуфранов Х.Ф. — концепция и дизайн исследования

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

Shogenova L.V. — concept and design of the study, collection and statistical processing of material, writing and editing the text

Gufranov Kh.F. — study concept and design

Both authors made significant contributions to the search and analytical work 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.



suisonia.ru



Генератор ингаляционный аэрозольный смеси пара и стабилизированного водорода SUISONIA модель FRJ-220V, Япония

Доказана клиническая эффективность и безопасность

Генератор водорода SUISONIA FRJ-220V
признан медицинским изделием*



- для комплексного лечения пациентов с заболеваниями органов дыхания
- для антиоксидации и профилактики хронических заболеваний
- для восстановления спортсменов в процессе и после интенсивных нагрузок
- в лечебных, санаторно-курортных и домашних условиях

Гибридная система по производству оксида азота и водорода

В.Д.Селемир , А.С.Шишин, С.Н.Буранов, Ю.В.Валуева, В.В.Голованов, Д.П.Смирнов, В.Н.Тырзов

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

Резюме

В настоящее время в медицинскую практику для ингаляционной терапии оксидом азота (NO) внедрен аппарат «Тианокс», производящий NO в неравновесной плазме искрового диффузного разряда в воздухе при атмосферном давлении. При развитии медицинских методик наблюдается тенденция к использованию для ингаляций лечебной газовой смеси с NO высокой концентрации. Это сопряжено с возможностью развития оксидативного стресса за счет перехода NO в активные промежуточные соединения: диоксид азота, пероксинитрит, нитротирозин. Использование водорода (H_2) как антиоксиданта, при помощи которого снижаются уровни гидроксильных радикалов и пероксинитрита, защищает клетки от окислительного повреждения. Положительное воздействие смеси NO и H_2 показано в экспериментах с животными. **Целью** работы явилась демонстрация разработки специалистов Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики» первой гибридной системы по производству NO и H_2 . Система создана на базе плазмохимического генератора «Тианокс» и генератора H_2 на основе электролизера с твердым полимерным электролитом и оснащена монитором H_2 , NO, NO_2 . При помощи системы обеспечивается непрерывный мониторинг концентрации этих газов и безопасность медицинских процедур путем отключения генераторов NO и H_2 при превышении концентрации газов заданных максимальных значений (H_{2max} , NO_{max} , NO_{2max}). **Заключение.** Впервые разработанная гибридная система по производству NO и H_2 апробирована в исследованиях с участием пациентов. По результатам предклинических исследований доказана ее эффективность и безопасность.

Ключевые слова: оксид азота, водород, плазмохимический синтез оксида азота, электролизер, твердый полимерный электролит, генератор озона, генератор водорода.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Акционерного общества «Русатом РДС».

© Селемир В.Д. и соавт., 2024

Для цитирования: Селемир В.Д., Шишин А.С., Буранов С.Н., Валуева Ю.В., Голованов В.В., Смирнов Д.П., Тырзов В.Н. Гибридная система по производству оксида азота и водорода. *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 669–675. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-669-675

Hybrid system for nitric oxide and hydrogen production

Victor D. Selemir , Alexander S. Shirshin, Sergey N. Buranov, Julia V. Valueva, Valery V. Golovanov, Dmitry P. Smirnov, Vyacheslav N. Tyrzov

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 device for nitric oxide inhalation therapy TIANOX has been put into use in clinical practice. It produces NO in nonequilibrium plasma of a diffusive spark discharge in the air at atmospheric pressure. There is a tendency to use a therapeutic gas mixture with high NO concentration for inhalation in the developing medical treatment methods. Nitric oxide transition into active compounds such as nitric dioxide, peroxyntirite, and nitrotyrosine can lead to oxidative stress. The use of hydrogen as an antioxidant that decreases the levels of hydroxyl radicals and peroxyntirite can protect cells from oxidative damage. Positive effect of the nitric oxide mixture and hydrogen is shown in the experiments with animals. **The aim** of the article is to describe development and performance the first hybrid system producing nitric oxide and hydrogen that was created in Federal State Unitary Enterprise “Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics”. The system is based on the plasmachemical generator Tianox and the hydrogen generator, which is based on the electrolyzer with a solid polymeric electrolyte. It is fitted with H_2 , NO, and NO_2 monitor and provides a continuous monitoring of concentrations of these gases and helps ensure safety of medical procedures by disconnecting NO and H_2 generators at the moment when the gas concentrations exceed maximum levels (H_{2max} , NO_{max} , NO_{2max}). **Conclusion.** This hybrid system for nitrogen and hydrogen production passed the first study in human successfully. The preclinical studies also demonstrated its efficacy and safety.

Key words: nitric oxide, hydrogen, plasmachemical synthesis of the nitric oxide, electrolyzer, solid polymeric electrolyte, ozone generator, hydrogen generator.

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

Funding. The work was carried out with the support of the Joint Stock Company “Rusatom RDS”.

© Selemir V.D. et al., 2024

For citation: Selemir V.D., Shirshin A.S., Buranov S.N., J.V.Valueva, Golovanov V.V., Smirnov D.P., Tyrzov V.N. Hybrid system for nitric oxide and hydrogen production. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (5): 669–675 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-669-675

С 2020 г. после серии технических и клинических испытаний, по результатам которых доказаны безопасность и клиническая эффективность терапевтического аппарата ингаляционной терапии оксида азота (NO) «Тианокс», разработанного сотрудниками Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики» (ФГУП «РФЯЦ — ВНИИЭФ») [1–5], и решения Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения о разрешении использования аппарата на территории Российской Федерации существенно возросла активность по разработке новых лечебных методик с применением NO.

Мощное эндогенное сосудорасширяющее средство — NO — может играть активную терапевтическую роль при различных заболеваниях. При назначении ингаляционного NO обеспечивается избирательная легочная вазодилатация, улучшается несоответствие вентиляции и перфузии легких, снижаются легочное сопротивление и легочная гипертензия [6]. Вдыхание NO вызывает ингибирование тромбоцитов и нейтрофилов, расширение сосудов в ишемизированных тканях [7, 8], уменьшение размера инфаркта и улучшение сердечной функции после ишемии-реперфузии миокарда [9, 10]. NO регулирует иммунитет и воспалительные реакции, ингибирует реакции окисления, увеличивая активность антиоксидантных ферментов и экспрессию кодирующих генов.

Однако при больших концентрациях вдыхаемый NO переходит в активные промежуточные соединения, включая пероксинитрит, нитротирозин и диоксид азота, что может привести к нежелательным побочным эффектам. Логичным представляется использование водорода (H_2) как антиоксиданта, способствующего снижению уровня гидроксильных радикалов и пероксинитрита, тем самым защищая клетки от окислительного повреждения. При вдыхании газообразного H_2 подавляется обусловленное ишемией-реперфузией повреждение головного мозга [11], обеспечивается кардиозащита при повреждении ишемией-реперфузией миокарда [12], уменьшается размер инфаркта [13].

Впервые исследование совместного действия H_2 и NO на мышинной модели ишемии-реперфузии миокарда предпринято *T.Shinbo et al.* [14]. Показано, что

при ингаляции H_2 и NO уменьшаются повреждение сердца и синтез миокардиального нитротирозина, ускоряется восстановление функции левого желудочка.

В близком по идеологии исследовании [15] показано, что вдыхание смеси $H_2 + NO$ мышами с воспалением легких, вызванным липополисахаридом и полимикробным сепсисом, эффективно для защиты легких. Однако библиография по комбинированному воздействию NO и H_2 ограничивается указанными выше двумя работами, таким образом, актуальность работы определена отсутствием в настоящее время в литературе результатов клинических исследований, посвященных комбинированному применению NO и H_2 .

Важно отметить, что при разработке новых методик лечения наблюдается тенденция к повышению концентрации NO в лечебной газовой смеси для ингаляций. Для повышения эффективности и безопасности таких методик академиком Российской академии наук *А.Г.Чучалиным* (Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации — ФГАОУ РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России) (2021) инициирована разработка гибридной системы по производству NO и H_2 .

Целью работы явилась демонстрация разработки специалистов ФГУП «РФЯЦ — ВНИИЭФ» первой гибридной системы по производству NO и H_2 . Работа выполнена специалистами ФГУП «РФЯЦ — ВНИИЭФ» при поддержке Акционерного общества «Русатом РДС». Научно-исследовательская работа «Разработка экспериментального образца модификации аппарата «Тианокс» с применением водорода» завершилась в 2023 г. Приводятся основные результаты, полученные в ходе выполнения этой работы. Блок-схема экспериментального образца модификации аппарата «Тианокс» с применением H_2 показана на рис. 1.

Экспериментальный образец состоит из трех основных узлов:

- генератор NO с блоком очистки;
- генератор H_2 ;
- блок мониторинга H_2 , NO и NO_2 с нейтрализатором.

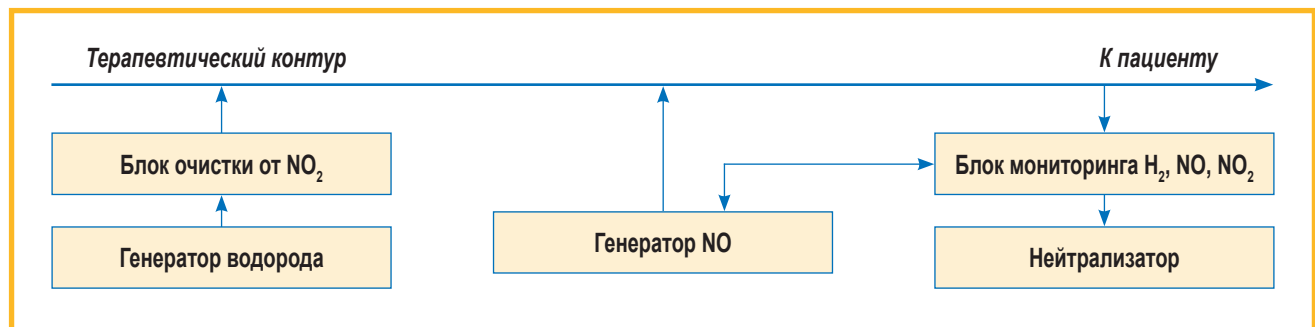


Рис. 1. Блок-схема экспериментального образца модификации аппарата «Тианокс» с применением водорода

Figure 1. Block diagram of an experimental modification of the Tianox apparatus with hydrogen production

Синтез NO осуществляется в газоразрядной камере генератора NO в импульсно-периодическом диффузном разряде из окружающего воздуха. Воздух подается в разрядную камеру поршневого насоса со скоростью потока $0,45 \pm 0,2$ л / мл. Электрический разряд в камере инициируется импульсами напряжения чередующейся полярности с высокостабильными параметрами. Это обеспечивает точность и стабильность концентрации NO в выходной газовой смеси. Регулировка концентрации NO осуществляется изменением частоты следования импульсов. Для очистки выходной газовой смеси от примесей двуокиси азота (NO_2) используется блок очистки с натронной известью. Подробное описание и характеристики генератора NO приведены в [3–5]. В гибридной системе по производству NO и H_2 экспериментально исследовались как генератор аппарата «Тианокс», так и его модификация с повышенной до 3 раз по сравнению с базовой моделью концентрацией NO.

В настоящее время для получения H_2 в медицинских целях используются мембранные технологии с электролитическим методом разложения воды [16, 17]. Простота эксплуатации, надежность, экологичность, возможность создания генераторов с необходимой производительностью и высокая частота производимого H_2 — основные достоинства использования электролитического метода в генераторах H_2 медицинского назначения. При выборе оптимального электролитического метода разложения воды в разрабатываемой гибридной системе рассмотрены следующие способы:

- водно-щелочной [18];
- на основе использования твердооксидных электролитов [19];
- с использованием твердого полимерного электролита [20–22].

В водно-щелочном электролизере в качестве электролита используются водные растворы KOH или NaOH с концентрацией ≤ 40 %. Процесс водно-щелочного электролиза осуществляется при прохождении электрического тока через раствор электролита с выделением H_2 на аноде и кислорода на катоде. Катодные и анодные объемы разделяет пористая диафрагма из асбеста или композиционного пористого материала. Электролизеры такого типа технологически отработаны, их стоимость невысока, однако из-за больших габаритов, массы и недостаточной чистоты H_2 их применение в медицинской аппаратуре проблематично.

В электролизерах с твердым оксидным электролитом производство H_2 осуществляется с использованием водяного пара. H_2 выделяется на катоде со значительной примесью водяного пара. К достоинствам метода следует отнести его экономичность. Однако длительное время запуска и остановки, обусловленное временем нагрева и охлаждения рабочих объемов, необходимость теплоизоляции этих объемов и недостаточная развитость технологии не позволяют использовать этот метод в генераторах H_2 гибридной системы. Структурная схема ячейки электролизера с твердым полимерным электролитом [17] представлена на рис. 2.

В электролизере используется перфторированная мембрана с функциональными сульфогруппами (рис. 3) [17, 21].

В результате насыщения мембраны водой происходит диссоциация ионногенных групп. Ионы перемещаются от анода к катоду по системе фиксированных сульфогрупп в перфторированном полимере. Для увеличения производительности H_2 в электролизерах с твердым полимерным электролитом используются высокодисперсные катализаторы: на аноде — иридий, на катоде — платина. Толщина используемой мембраны составляет 100–300 мкм, беспоровая пленка.

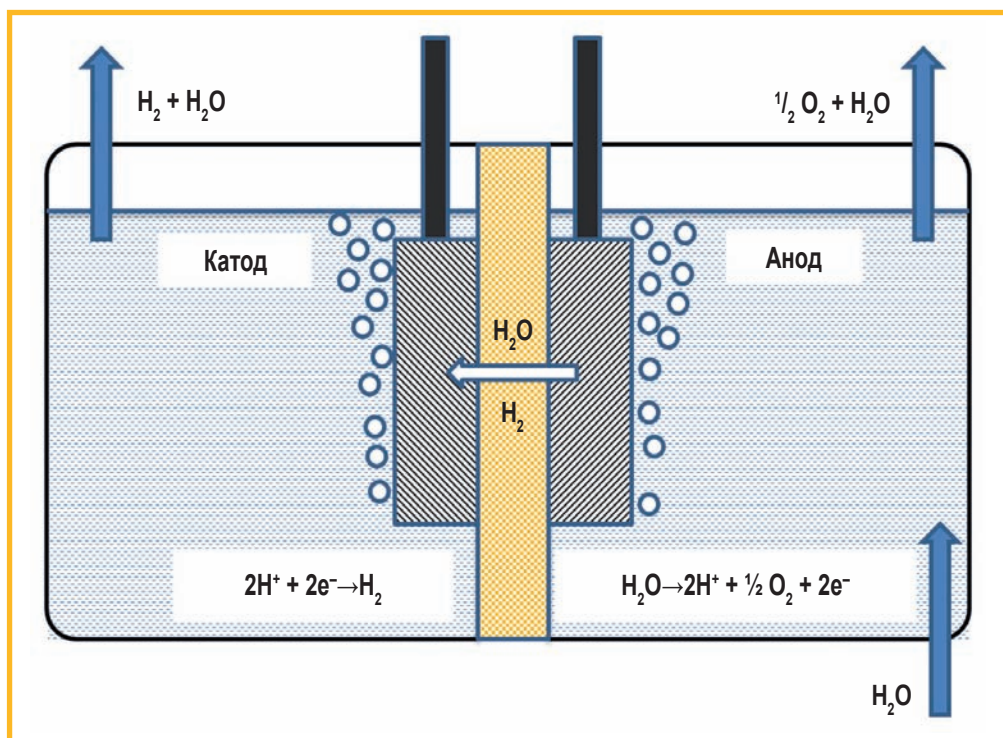


Рис. 2. Структурная схема ячейки электролизера с твердым полимерным электролитом

Figure 2. Structural diagram of an electrolyzer cell with solid polymer electrolyte

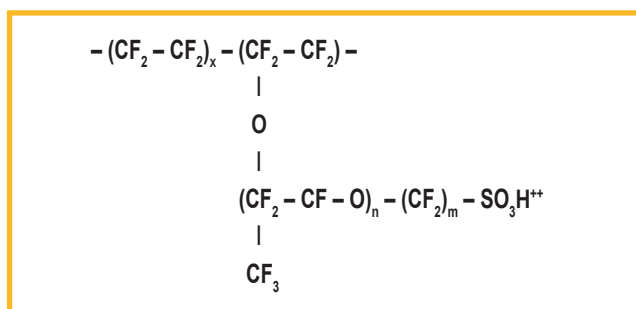


Рис. 3. Функциональные сульфогруппы перфторированной ионообменной мембраны

Figure 3. Functional sulfogroups of a perfluorinated ion exchange membrane

При использовании в ячейке бидистиллированной или дистиллированной воды обеспечивается как долговечность мембраны, так и чистота полученного H_2 с концентрацией $\geq 99,999$ %об.

Сравнительно высокая стоимость электролизера с твердым полимерным электролитом из-за малых используемых объемов H_2 не является существенным препятствием для применения подобных электролизеров в гибридной системе. При создании генератора H_2 использованы электролизер производства Акционерного Общества «Подольский механический завод» [23] и модифицированная электрическая схема генератора H_2 «Кулон» с блоками управления, разработанные ООО «Кулон» (Дзержинск, Нижегородская обл., Россия) [24].

Для управления характеристиками гибридной системы по производству NO и H_2 использован модернизированный блок мониторинга аппарата «Тианокс» [5], предназначенный для мониторинга концентрации H_2 , NO и NO_2 в дыхательном контуре пациента. В блоке мониторинга применяются электрохимические измерительные датчики. Датчики установлены в сенсорной камере, в которую при помощи поршневого насоса подается газовая проба. Сигналы с датчиков, преобразуются аналого-цифровым преобразователем и поступают на обработку в микропроцессорный контроллер. Результаты измерений выводятся на дисплей блока мониторинга (рис. 4).

Блок мониторинга оснащен реле аварийного режима, которые срабатывают в случае превышения пороговых значений концентрации $\text{H}_{2\text{max}}$, NO_{max} и $\text{NO}_{2\text{max}}$.

Генерируется звуковой сигнал, а сигналы с реле аварийного режима подаются на генераторы H_2 и NO для их отключения. Этим достигается безопасность гибридной системы, исключающая подачу в контур пациента газовой смеси с несанкционированным составом.

На рис. 5 представлена гибридная система по производству NO и H_2 в процессе проведения предклинических испытаний.

Заключение

Впервые специалистами ФГУП «РФЯЦ – ВНИИЭФ» разработана гибридная система по производству NO и H_2 . Под руководством академика Российской академии наук А.Г.Чучалина (ФГАОУ РНИМУ



Рис. 4. Внешний вид панели блока мониторинга

Figure 4. Appearance of the monitoring unit panel



Рис. 5. Гибридная система по производству оксида азота и водорода в процессе проведения предклинических испытаний

Figure 5. Hybrid system for the production of nitric oxide and hydrogen in the preclinical studies

им. Н.И.Пирогова» Минздрава России) и профессора В.В.Пичугина (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт — специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева») завершены предклинические исследования безопасности и эффективности применения гибридной системы [25, 26]. Результаты исследований представлены по материалам конгресса «Инновационные технологии применения медицинских газов в современной клинической практике» (2023).

Литература

- Буранов С.Н., Карелин В.И., Селемир В.Д., Ширшин А.С. Устройство для получения окиси азота. Патент RU № 2553290. Доступно на: <https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=e10d4b252c79b39c12ea31ccaabc9b20>
- Буранов С.Н., Горохов В.В., Карелин В.И. и др. Импульсно-периодический диффузный разряд с автоионизацией в потоке газа. *Журнал технической физики*. 2020; 90 (5): 755–759. DOI: 10.21883/JTF.2020.05.49175.220-19.
- Буранов С.Н., Карелин В.И., Селемир В.Д. и др. Аппарат ингаляционной терапии оксидом азота «Тианокс» и первый опыт его клинического применения в кардиохирургии. В кн.: Материалы научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии». СПб.; 2018: 4–9. Доступно на: <https://spboar.ru/materialy/sborniki-materialov/sbornik-tezisev-aktualnye-voprosy-i-innovatsionnye-tehnologii-v-anestezologii-i-reanimatologii/>
- Буранов С.Н., Карелин В.И., Селемир В.Д., А.С. Ширшин. Аппарат для ингаляционной NO-терапии. *Приборы и техника эксперимента*. 2019; (5): 158–159. DOI: 10.1134/S0032816219040037.
- Селемир В.Д., Буранов С.Н., Ширшин А.С. Современные инженерные решения создания оригинального отечественного генератора оксида азота (Тианокс). В кн.: Российский конгресс с международным участием «Инновационные технологии применения медицинских газов в современной клинической практике». М.; 2023. Доступно на: <https://spulmo.ru/kongressy/33-kongress/1-rossiyskiy-kongress-innovatsionnye-tehnologii-primeneniya-meditsinskih-gazov-v-sovremennoy-klini/>
- Dzierba A.L., Abel E.E., Buckley M.S., Lat I. A review of inhaled nitric oxide and aerosolized epoprostenol in acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Pharmacotherapy*. 2014; 34 (3): 279–290. DOI: 10.1002/phar.1365.
- Fox-Robichaud A., Payne D., Hasan S.U. et al. Inhaled NO as a viable antiadhesive therapy for ischemia/reperfusion injury of distal microvascular beds. *J. Clin. Invest.* 1998; 101 (11): 2497–2505. DOI: 10.1172/JCI2736.
- McMahon T.J., Doctor A. Extrapulmonary effects of inhaled nitric oxide: role of reversible S-nitrosylation of erythrocytic hemoglobin. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3 (2): 153–160. DOI: 10.1513/pats.200507-066BG.
- Hataishi R., Rodrigues A.C., Neilan T.G. et al. Inhaled nitric oxide decreases infarction size and improves left ventricular function in a murine model of myocardial ischemiareperfusion injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291 (1): H379–384. DOI: 10.1152/ajpheart.01172.2005.
- Liu X., Huang Y., Pokreisz P. et al. Nitric oxide inhalation improves microvascular flow and decreases infarction size after myocardial ischemia and reperfusion. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (8): 808–817. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.069.
- 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.
- Hayashida K., Sano M., Ohsawa I. et al. Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008; 373 (1): 30–35. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.05.165.
- Yoshida A., Asanuma H., Sasaki H. et al. H(2) mediates cardioprotection via involvements of K(ATP) channels and permeability transition pores of mitochondria in dogs. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2012; 26 (3): 217–226. DOI: 10.1007/s10557-012-6381-5.
- 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): 542–550. DOI: 10.1152/ajpheart.00844.2012.
- 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.
- Радченко Р.В., Мокрушин А.С., Тюльба В.В. Водород в энергетике: учебное пособие. Екатеринбург: Издательство Уральского университета; 2014. Доступно на: <https://elar.urfu.ru/bitsstream/10995/30843/1/978-5-7996-1316-7.pdf?ysclid=bkx5u55dy492068729>
- Григорьев С.А., Порембский В.И., Фатеев В.Н. и др. Получение водорода электролизом воды: современное состояние, проблемы и перспективы. *Транспорт на альтернативном топливе*. 2008; 3 (3): 62–69. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/poluchenie-vodoroda-elektrolizom-vody-sovremennoe-sostoyanie-problemy-i-perspek?ysclid=bkx5u55dy492068729>
- Navarro R.M., Guil R., Fierro J.L.G. 2 Introduction to hydrogen production. In: Subramani V., Angelo Basile A., Veziroğlu T.N., eds. *Compendium of Hydrogen Energy*. Woodhead Publishing; 2015; 21–61. DOI: 10.1016/B978-1-78242-361-4.00002-9.
- Коробцев С.В. Разработка основ технологии производства и использования водорода на основе высокотемпературных твердооксидных электрохимических обратимых систем: доклад. В кн.: Международный форум «Российские исследования и разработки в области водородных технологий». М.; 2006.
- Фатеев В.Н., Арчаков О.В., Лютикова Е.К. и др. Электролиз воды в системах с твердым полимерным электролитом. *Электрохимия*. 1993; 29 (4): 551–557. Доступно на: <https://elibrary.ru/azxngt?ysclid=bkx5u55dy492068729>
- Григорьев С.А., Халиуллин М.М., Кулешов Н.В., Фатеев В.Н. Электролиз воды в системе с твердым полимерным электролитом. *Электрохимия*. 2001; 37 (8): 953–957. Доступно на: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44584520>
- Пахомов В.П., Фатеев В.Н. Электролиз воды с твердым полимерным электролитом. М.: ИАЭ имени И.В.Курчатова; 1990.
- Акимов А.А., Алексеев С.В., Рогов Ю.Н., Школяренко В.В. Электрохимическое устройство. Патент RU 2211885. 2003. Доступно на: <https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=53e47761a8216a582e405467f74e866e>
- Паспорт — руководство по эксплуатации «Генератор водорода «Кулон», КЛН.4.970.001 РЭ. Доступно на: <https://kulon.nnov.ru/main/4/7>
- 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.
- Пичугин В.В., Дерюгина А.В., Домнин С.Е. и др. 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.

Поступила: 28.09.23
Принята к печати: 24.04.24

References

- Buranov S.N., Karelin V.I., Selemir V.D., Shirshin A.S. [Device for producing nitric oxide]. Patent RU No.2553290. Available at: <https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=e10d4b252c79b39c12ea31ccaabc9b20> (in Russian).
- Buranov S.N., Gorokhov V.V., Karelin V.I. et al. [Pulse-periodic diffuse discharge with self-ionization in a gas flow]. *Zhurnal tekhnicheskoy fiziki*. 2020; 90 (5): 755–759. DOI: 10.1134/S1063784220050060 (in Russian).
- Buranov S.N., Karelin V.I., Selemir V.D. et al. [Device for inhalation therapy with nitric oxide «Tianox» and the first experience of its clinical use in cardiac surgery]. In: [Proceedings of the scientific and educational conference “Topical issues and innovative technologies in anesthesiology and resuscitation”]. St. Petersburg; 2018: 4–9. Available at: <https://spboar.ru/materialy/sborniki-materialov/sbornik-tezisev-aktualnye-voprosy-i-innovatsionnye-tehnologii-v-anestezologii-i-reanimatologii/> (in Russian).
- Buranov S.N., Karelin V.I., Selemir V.D., Shirshin A.S. [Device for inhalation NO-therapy]. 2019; (5): 158–159. DOI: 10.1134/S0032816219040037 (in Russian).
- Selemir V.D., Buranov S.N., Shirshin A.S. [Modern engineering solutions for creating an original domestic nitrogen oxide generator (Tianox)]. In: Russian congress with international participation “Innovative technologies for the use of medical gases in modern clinical practice”. Moscow; 2023. Available at: <https://spulmo.ru/kongressy/33-kongress/1-rossiyskiy-kongress-innovatsionnye-tehnologii-primeneniya-meditsinskih-gazov-v-sovremennoy-klini/?ysclid=bkx5u55dy492068729> (in Russian).

6. Dzierba A.L., Abel E.E., Buckley M.S., Lat I. A review of inhaled nitric oxide and aerosolized epoprostenol in acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Pharmacotherapy*. 2014; 34 (3): 279–290. DOI: 10.1002/phar.1365.
7. Fox-Robichaud A., Payne D., Hasan S.U. et al. Inhaled NO as a viable antiadhesive therapy for ischemia/reperfusion injury of distal microvascular beds. *J. Clin. Invest.* 1998; 101 (11): 2497–2505. DOI: 10.1172/JCI2736.
8. McMahon T.J., Doctor A. Extrapulmonary effects of inhaled nitric oxide: role of reversible S-nitrosylation of erythrocytic hemoglobin. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3 (2): 153–160. DOI: 10.1513/pats.200507-066BG.
9. Hataishi R., Rodrigues A.C., Neilan T.G. et al. Inhaled nitric oxide decreases infarction size and improves left ventricular function in a murine model of myocardial ischemiareperfusion injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291 (1): H379–384. DOI: 10.1152/ajpheart.01172.2005.
10. Liu X., Huang Y., Pokreisz P. et al. Nitric oxide inhalation improves microvascular flow and decreases infarction size after myocardial ischemia and reperfusion. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (8): 808–817. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.069.
11. 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.
12. Hayashida K., Sano M., Ohsawa I. et al. Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008; 373 (1): 30–35. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.05.165.
13. Yoshida A., Asanuma H., Sasaki H. et al. H(2) mediates cardioprotection via involvements of K(ATP) channels and permeability transition pores of mitochondria in dogs. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2012; 26 (3): 217–226. DOI: 10.1007/s10557-012-6381-5.
14. 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): 542–550. DOI: 10.1152/ajpheart.00844.2012.
15. 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.
16. Radchenko R.V., Mokrushin A.S., Tyul'pa V.V. [Hydrogen in energy: textbook]. Ekaterinburg: Izdatel'stvo Ural'skogo universiteta; 2014. Available at: <https://elar.urfu.ru/bitstream/10995/30843/1/978-5-7996-1316-7.pdf?ysclid=lxkc5u55dy492068729> (in Russian).
17. Grigor'ev S.A., Porembskiy V.I., Fateev V.N. et al. [Hydrogen production by electrolysis of water: current state, problems and prospects]. *Transport na al'ternativnom toplive*. 2008; 3 (3): 62–69. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/poluchenie-vodoroda-elektrolizom-vody-sovremennoe-sostoyanie-problemy-i-perspekty-sclid=lxkcjz3dwj950534704> (in Russian).
18. Navarro R.M., Guil R., Fierro J.L.G. 2 Introduction to hydrogen production. In: Subramani V., Angelo Basile A., Veziroğlu T.N., eds. *Compendium of Hydrogen Energy*. Woodhead Publishing; 2015; 21–61. DOI: 10.1016/B978-1-78242-361-4.00002-9.
19. Korobtsev S.V. [Development of the fundamentals of technology for the production and use of hydrogen based on high-temperature solid oxide electrochemical reversible systems. Report]. In: International forum “Russian research and development in the field of hydrogen technologies”. Moscow; 2006 (in Russian).
20. Fateev V.N., Archakov O.V., Lyutikova E.K. et al. [Electrolysis of water in a system with a solid polymer electrolyte at elevated pressure]. *Elektrokhimiya*. 1993; 29 (4): 551–557. Доступно на: <https://elibrary.ru/azxngt?ysclid=lxkdmkwgc1940856586> (in Russian).
21. Grigor'ev S.A., Khaliullin M.M., Kuleshov N.V., Fateev V.N. [Electrolysis of water in a system with a solid polymer electrolyte at elevated pressure]. *Elektrokhimiya*. 2001; 37 (8): 953–957. Доступно на: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44584520> (in Russian).
22. Pakhomov V.P., Fateev V.N. [Electrolysis of water with solid polymer electrolyte]. Moscow: IAE imeni I.V.Kurchatova, 1990 (in Russian).
23. Akimov A.A., Alekseev S.V., Rogov Yu.N., Shkolyarenko V.V. [Electrochemical facility]. Patent RU 2211885. 2003. Доступно на: <https://www.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=53e47761a8216a582e405467f74e866e> (in Russian).
24. Passport – operating manual “Hydrogen Generator “Kulon”, KLN.4.970.001 RE. Available at: <https://kulon.nnov.ru/main/4/7> (in Russian).
25. 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. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-42-49 (in Russian).
26. Pichugin V.V., Deryugina A.V., Domnin S.E. et al. [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. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-32-41 (in Russian).

Received: September 28, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Селемир Виктор Дмитриевич — д. ф.-м. н., член-корр. Российской академии наук, заместитель научного руководителя по электрофизическому направлению Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной физики»: 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>)

Шишин Александр Сергеевич — к. т. н., начальник научно-исследовательского отдела Научно-производственного центра физики Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной физики»: тел.: (831) 302-74-86; e-mail: shirshin@ntc.vniief.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3636-6210>)

Alexander S. Shirshin, Candidate in Technical, Head of the Research Department, Research and Production Center of Physics, Federal State Unitary Enterprise “Russian Federal Nuclear Center — All-Russian Research Institute of Experimental Physics”; tel.: (831) 302-74-86; e-mail: shirshin@ntc.vniief.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3636-6210>)

Буранов Сергей Николаевич — главный специалист по газоразрядным технологиям медицинской техники Научно-производственного центра физики Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийского научно-исследо-

вательского института экспериментальной физики»; тел.: (831) 302-73-22; e-mail: buranov@ntc.vniief.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0560-5854>)
Sergey N. Buranov, Chief Specialist in Gas-Discharge Technologies, Medical Equipment, Research and Production Center of Physics, Federal State Unitary Enterprise “Russian Federal Nuclear Center — All-Russian Research Institute of Experimental Physics”; tel.: (831) 302-73-22; e-mail: buranov@ntc.vniief.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0560-5854>)

Валуева Юлия Вячеславовна — к. б. н., ведущий научный сотрудник Научно-производственного центра физики Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной физики»; тел.: (831) 302-72-41; e-mail: yvvalueva@vniief.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7350-165x>)

Julia V. Valueva, Candidate of Biology, Leading Researcher, Scientific and Production Center of Physics, Federal State Unitary Enterprise “Russian Federal Nuclear Center — All-Russian Research Institute of Experimental Physics”; tel.: (831) 302-72-41; e-mail: yvvalueva@vniief.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7350-165x>)

Голованов Валерий Владимирович — старший научный сотрудник Научно-производственного центра физики Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной физики»: тел.: (831) 302-76-39; e-mail: vvgolovanov@vniief.ru
Valery V. Golovanov, Senior Researcher, Scientific and Production Center of Physics, Federal State Unitary Enterprise “Russian Federal Nuclear Center — All-Russian Research Institute of Experimental Physics”; tel.: (831) 302-76-39; e-mail: vvgolovanov@vniief.ru

Смирнов Дмитрий Петрович — инженер-исследователь Научно-производственного центра физики Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной физики»: тел.: (831) 302-73-22; e-mail: dpsmirnov@vniief.ru

Dmitry P. Smirnov, Research Engineer, Scientific and Production Center of Physics, Federal State Unitary Enterprise “Russian Federal Nuclear Center — All-Russian Research Institute of Experimental Physics”; tel.: (831) 302-73-22; e-mail: dpsmirnov@vniief.ru

Тырзов Вячеслав Николаевич — инженер-исследователь Научно-производственного центра физики Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной физики»: тел.: (831) 302-70-14; e-mail: vntyrzov@vniief.ru

Vyacheslav N. Tyrzov, Research Engineer, Scientific and Production Center of Physics, Federal State Unitary Enterprise “Russian Federal Nuclear Center — All-Russian Research Institute of Experimental Physics”; tel.: (831) 302-70-14; e-mail: vntyrzov@vniief.ru

Участие авторов

Селемир В.Д. — разработка концепции и дизайна исследования, обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации

Ширшин А.С. — разработка концепции и дизайна исследования, написание и редактирование текста статьи

Буранов С.Н. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи

Валуева Ю.В. — написание и редактирование текста статьи

Голованов В.В. — проведение экспериментальных исследований, обработка результатов

Смирнов Д.П. — проведение экспериментальных исследований, обработка результатов

Тырзов В.Н. — проведение экспериментальных исследований, обработка результатов

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

Selimir V.D. — development of the concept and design of the study, discussion of the manuscript and content verification, final approval of the manuscript for publication

Shirshin A.S. — development of the concept and design of the study, writing and editing the text of the article

Buranov S.N. — development of the concept and design of the study, editing the text of the article

Valueva J.V. — writing and editing the text of the article

Golovanov V.V. — conducting experimental studies, processing the results

Smirnov D.P. — conducting experimental studies, processing the results

Tyrzov V.N. — conducting experimental studies, processing the results

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.

Особенности течения хронической обструктивной болезни легких и ее терапии в Российской Федерации: результаты кросс-секционной оценки в рамках наблюдательного исследования CORSAIR

В.В.Архипов¹✉, С.Н.Авдеев^{2,3}, В.И.Трофимов⁴, Г.Л.Осипова^{3,5}, Е.М.Вишнева^{6,7}, О.А.Шангина^{8,9},
Н.А.Кириллова¹⁰, Т.А.Лагутина¹¹, Е.И.Ванькова¹², И.А.Шипилова¹³, Ю.М.Илькович¹⁴, О.Ю.Ананьева¹⁴

- ¹ 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
- ² 2 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- ³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- ⁴ 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
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И.Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России»: 123098, Россия, Москва, ул. Живописная, 46, стр. 8
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- ⁷ Общество с ограниченной ответственностью «Семейная клиника»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Ключевская, 15, офис 10–14
- ⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А
- ⁹ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи имени М.А.Подгорбунского» Министерства здравоохранения Кузбасса: 650991, Россия, Кемерово, ул. Николая Островского, 22
- ¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2
- ¹¹ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»: 308007, Россия, Белгород, ул. Некрасова, 8 / 9
- ¹² Государственное автономное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 2 г. Казани»: 420033, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Музыкальная, 13
- ¹³ Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1»: 394066, Россия, Воронеж, Московский проспект, 151
- ¹⁴ GSK Россия: 125167, Россия, Москва, Ленинградский проспект, 37А, корп. 4, Бизнес-центр «Аркус III»

Резюме

Актуальные данные о состоянии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в Российской Федерации необходимы для повышения эффективности медицинской помощи. В статье представлены результаты ретроспективной части и кросс-секционной оценки исследования CORSAIR. Целью исследования явилась оценка распределения пациентов с ХОБЛ в российской популяции по выраженности симптомов и риску обострений в соответствии с группами А, В, С, D классификации Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD, 2020). Материалы и методы. В наблюдательное многоцентровое исследование CORSAIR были включены кросс-секционная оценка, сбор данных за предшествующие 12 мес. (ретроспективная часть исследования) и последующее наблюдение в течение 12 мес. (проспективная часть исследования). В представленный анализ вошли данные пациентов ($n = 704$), полученные в 18 центрах с августа 2021 по ноябрь 2022 г. На 1-м визите врач регистрировал анамнез, клинические данные о течении заболевания, терапии ХОБЛ, оценивал соответствие предшествующей терапии национальным клиническим рекомендациям и необходимость ее изменения с учетом преобладающей *treatable traits* (одышка или обострение). Результаты. При включении в исследование у большинства пациентов выявлены выраженные симптомы ХОБЛ (оценка по модифицированной шкале Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (*modified Medical Research Council Dyspnea Scale* – mMRC) ≥ 2 баллов; по оценочному тесту ХОБЛ (*COPD Assessment Test*TM – CAT) ≥ 10 баллов и обструктивные нарушения тяжелой и очень тяжелой степени (GOLD III и GOLD IV; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду $< 50\%$ долж.).

У > 50 % пациентов отмечено как минимум 1 среднетяжелое или тяжелое обострение ХОБЛ в течение 12 мес. до 1-го визита. По классификации GOLD к группе В (низкий риск обострений, симптомы выражены) были отнесены 57,2 % пациентов, к группе D (высокий риск обострений, симптомы выражены) — 30,3 %. У 58,8 % участников исследования получаемая терапия не соответствовала национальным клиническим рекомендациям, актуальным на момент начала исследования. При этом у 31,7 % отсутствовал контроль над ХОБЛ. У 15,1 % пациентов содержание эозинофилов в крови превысило 300 кл. / мкл. **Заключение.** Более чем в 50 % случаев у пациентов отмечены выраженные симптомы ХОБЛ с частыми обострениями, а терапия не всегда соответствовала национальным клиническим рекомендациям. Данные кросс-секционной оценки будут проанализированы в совокупности с результатами проспективной части исследования.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), российская популяция, наблюдательное исследование, *treatable traits*, эозинофилия, обострения.

Конфликт интересов. Архипов В.В. сообщает о получении гонорара за научно-консультационные услуги от группы компаний «ГлаксоСмитКляйн», гонораров за лекции от компаний «Астра Зенека», «Берингер Ингельхайм», «Новартис», «Рош», «Замбон Фарма», «Къези Фрамасьютикалс». Авдеев С.Н. сообщает о получении гонорара за научно-консультационные услуги от группы компаний «ГлаксоСмитКляйн», гонораров за лекции от компании «Астра Зенека». Трофимов В.И., Осипова Г.Л., Вишнева Е.М., Шангина О.А., Кириллова Н.А., Лагутина Т.А., Ванькова Е.И., Шипилова И.А. сообщают о получении грантов от группы компаний «ГлаксоСмитКляйн». Илькович Ю.М., Ананьева О.Ю. являются сотрудниками группы компаний «ГлаксоСмитКляйн».

Финансовая и спонсорская поддержка. Спонсором исследования выступала компания GSK (исследование № 216983). Компания GSK принимала участие в разработке дизайна исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, в написании отчета и в принятии решения о публикации статьи.

Этическая экспертиза. Исследование CORSAIR одобрено независимым этическим комитетом «БиоЭтика» (Санкт-Петербург) и локальными этическими комитетами. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и правилами надлежащей клинической практики Международной конференции по гармонизации. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Благодарности. Поддержка в написании текста статьи была предоставлена ООО «Атлант Клиникал» и финансировалась компанией GSK.

© Архипов В.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Архипов В.В., Авдеев С.Н., Трофимов В.И., Осипова Г.Л., Вишнева Е.М., Шангина О.А., Кириллова Н.А., Лагутина Т.А., Ванькова Е.И., Шипилова И.А., Илькович Ю.М., Ананьева О.Ю. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких и ее терапии в Российской Федерации: результаты кросс-секционной оценки в рамках наблюдательного исследования CORSAIR. *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 676–687. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-676-687

Chronic obstructive pulmonary disease and its treatment in the Russian Federation: Results of a cross-sectional assessment from the CORSAIR observational study

Vladimir V. Arkhipov¹ ✉, Sergey N. Avdeev^{2,3}, Vasily I. Trofimov⁴, Galina L. Osipova^{3,5}, Elena M. Vishneva^{6,7}, Olga A. Shangina^{8,9}, Natalia A. Kirillova¹⁰, Tatyana A. Lagutina¹¹, Elena I. Van'kova¹², Irina A. Shipilova¹³, Julia M. Ilkovich¹⁴, Olga Y. Ananeva¹⁴

¹ 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

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

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

⁴ 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

⁵ Federal State Budgetary Institution “State Scientific Center Federal Medical Biophysical Center named after A.I.Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency”: ul. Zhivopisnaya 46, build. 8, Moscow, 123098, Russia

⁶ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

⁷ Limited Liability Company “Family Clinic”: ul. Klyuchevskaya 15, office 10 – 14, Ekaterinburg, 620109, Russia

⁸ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Voroshilova 22A, Kemerovo, 650056, Russia

⁹ State Autonomous Healthcare Institution “Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care named after M.A.Podgorbunsky”: Kuzbass Healthcare Ministry: ul. Nikolaya Ostrovskogo 22, Kemerovo, 650991, Russia

¹⁰ Federal State Funded Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: Moskovskiy trakt 2, Tomsk, 634050, Russia

¹¹ Regional State Budgetary Healthcare Institution “Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph”: ul. Nekrasova 8/9, Belgorod, 308007, Russia

- ¹² State Autonomous Healthcare Institution “Clinical Hospital No.2 of Kazan”: ul. Muzykal'naya 13, Kazan, 420033, Republic of Tatarstan, Russia
- ¹³ Budgetary Healthcare Institution of the Voronezh region “Voronezh Regional Clinical Hospital No.1”: Moskovskiy prospekt 151, Voronezh, 394066, Russia
- ¹⁴ GSK Russia: Leningradskiy prospect 37A, build. 4, Arcus III, Moscow, 125167, Russia

Abstract

Up-to-date data on patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Russian Federation are necessary to improve medical care effectiveness. This article presents the results of the retrospective part and the cross-sectional assessment of the CORSAIR study, which aimed to assess the distribution of COPD patients in the Russian population by symptom severity and exacerbation risk as per GOLD (2020) classification groups A, B, C, D. **Methods.** The observational multicenter study CORSAIR included a cross-sectional assessment with data collection during the previous 12 months (retrospective part) and subsequent follow-up for 12 months (prospective part). Data from 704 patients obtained at 18 study sites from August 2021 to November 2022 are presented. At the first visit, the physician recorded medical history, clinical data on the disease course, and COPD therapy, assessed compliance of treatment with national guidelines, and determined whether treatment change was needed considering the predominant treatable trait (dyspnea or exacerbation). **Results.** Upon inclusion, most patients had severe COPD symptoms (mMRC score ≥ 2 ; CAT score ≥ 10) and severe and very severe airflow obstruction (GOLD III and GOLD IV; $FEV_1 < 50\%$ of predicted). More than half of the patients had at least one moderate or severe COPD exacerbation within the previous 12 months. As per the GOLD (2020) classification, 57.2% of patients belonged to Group B (severe symptoms and low risk of exacerbations) and 30.3% to Group D (severe symptoms and high risk of exacerbations). 58.8% of patients received treatment that was not compliant with national clinical guidelines in force at the study initiation. 31.7% of patients had not COPD control. Blood eosinophil count was above 300 cells/ μ L in 15.1% of patients. **Conclusion.** In most cases, patients had severe COPD symptoms with frequent exacerbations, and the prescribed treatment did not comply with national clinical guidelines. These data will be analyzed alongside the prospective study results.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, COPD, Russian population, observational study, treatable traits, eosinophilia, exacerbations.

Conflict of interests. Arkhipov V.V. received fees for scientific consulting services from the GlaxoSmithKline group of companies, fees for lectures from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, Roche, Zambon Pharma, and Chiesi Farmaceutici. Avdeev S.N. received fees for scientific consulting services from the GlaxoSmithKline group of companies and fees for lectures from AstraZeneca. Trofimov V.I., Osipova G.L., Vishneva E.M., Shangina O.A., Kirillova N.A., Lagutina T.A., Vankova E.I., Shipilova I.A. received grants from the GlaxoSmithKline group of companies. Ilkovich J.M., Ananeva O.Y. are employees of the GlaxoSmithKline group of companies.

Funding. The sponsor of this study is GSK (study No.216983). GSK was involved in the study design, data collection, analysis, and interpretation, in the writing of the report, and the decision to publish the article.

Ethical review. The CORSAIR study was approved by the independent ethics committee “BioEtika” (Saint Petersburg) and local ethics committees, and was conducted in compliance with the principles laid down in the Declaration of Helsinki of the World Medical Association and good clinical practice of the International Council for Harmonization. All patients signed informed consent to participate in the study.

Acknowledgements. Writing support was provided by Atlant Clinical Ltd. and funded by GSK.

© Arkhipov V.V. et al., 2024

For citation: Arkhipov V.V., Avdeev S.N., Trofimov V.I., Osipova G.L., Vishneva E.M., Shangina O.A., Kirillova N.A., Lagutina T.A., Vankova E.I., Shipilova I.A., Ilkovich Ju.M., Ananeva O.Y. Chronic obstructive pulmonary disease and its treatment in the Russian Federation: Results of a cross-sectional assessment from the CORSAIR observational study. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (5): 676–687 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-676-687

Актуализация данных о клиническом течении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и подходах к ее лечению в Российской Федерации является важной медицинской и социальной задачей в связи с высокой распространенностью заболевания, его тяжелым бременем для пациентов и нагрузкой на систему здравоохранения [1]. Крупные наблюдательные исследования ХОБЛ в России были проведены более 7 лет назад, однако за это время произошли качественные изменения как в оценке заболевания, так и в подходах к терапии. В частности, появились и вошли в практику тройные комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) / длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) / длительно действующих антихолинэргических препаратов (ДДАХП) [2]; разработан и внедрен в практику алгоритм назначения / отмены иГКС на фоне терапии ДДБА и ДДАХП [3]; накоплены данные об эозинофилии как о прогностическом маркере эффективности терапии иГКС [4]; предложена оценка проводимой терапии через анализ достигнутого контроля над ХОБЛ [5, 6]. Кроме того, в парадигме терапии хронических заболеваний дыхательных путей получила развитие концепция *treatable traits*, которая предлагает персонализированный подход к лечению пациентов с ХОБЛ через выявление

и последующую направленную терапию преобладающих и поддающихся лечению клинических проявлений болезни [7].

Целью исследования CORSAIR – наблюдательного многоцентрового исследования клинических особенностей течения и терапии ХОБЛ в реальной клинической практике в Российской Федерации, включающего в себя ретроспективную часть с кросс-секционной оценкой и годичное наблюдение пациентов в рамках проспективной части, явилась оценка современного состояния российской популяции пациентов с ХОБЛ.

В статье представлены результаты ретроспективной части исследования и кросс-секционной оценки, выполненной на 1-м визите исследования.

Материалы и методы

В представленный анализ вошли данные, полученные в 18 центрах на территории Российской Федерации. Исследования CORSAIR одобрено независимым Этическим комитетом «БиоЭтика» (Санкт-Петербург) и локальными этическими комитетами. Исследование соответствует принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и правилам надлежащей клинической практики Международ-

ной конференции по гармонизации. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты. В анализ включены данные пациентов с ХОБЛ ($n = 704$) в возрасте 40 лет и старше. Статус курения составлял ≥ 10 пачко-лет.

Критерии включения в исследование:

- диагноз ХОБЛ, установленный не позднее, чем за 12 мес. до включения в исследование;
- получение поддерживающей терапии ХОБЛ ингаляционными бронхолитическими препаратами длительного действия $\pm$ иГКС.

Критерии невключения в исследование:

- обострения ХОБЛ и / или пневмония в течение 14 дней до Визита 1;
- острые инфекции верхних и нижних дыхательных путей;
- тяжелые клинически значимые заболевания органов дыхания (дефицит α_1 -антитрипсина, рак легких, муковисцидоз, активный туберкулез, легочный фиброз, саркоидоз и т. п.), проявления которых могли затруднить, по мнению исследователя, адекватную оценку ХОБЛ;
- неконтролируемые признаки других клинически значимых заболеваний;
- постоянный прием пероральных ГКС в течение ≥ 3 мес. до Визита 1 либо получение только «скорпомощных» препаратов для купирования симптомов ХОБЛ по мере необходимости;
- беременность и кормление грудью.

Дизайн исследования. В рамках исследования запланированы 3 очных визита к врачу:

- Визит 1;
- Визит 2 — через 24 ± 2 нед. после Визита 1;
- Визит 3 — через $52 (2 \pm 6)$ нед. после Визита 1.

Кроме того, проводились дистанционные визиты по телефону каждые 4 нед.

В настоящей статье представлены данные ретроспективной части исследования и кросс-секционной оценки на Визите 1, который проводился с августа 2021 по ноябрь 2022 г.

Процедуры и оценки. На Визите 1 после подписания пациентом информированного согласия регистрировался медицинский анамнез и другие данные, информация о предшествующей и текущей терапии ХОБЛ, оценивалась частота обострений ХОБЛ в течение предшествующего года. Выраженность симптомов ХОБЛ оценивалась при помощи модифицированной шкалы Британского медицинского научного общества (*modified Medical Research Council Dyspnea Scale* — mMRC), тяжесть одышки — в баллах от 0 до 4. Превалирующий фенотип ХОБЛ определялся по оценочному тесту ХОБЛ (*COPD Assessment Test*[™] — CAT), при выполнении которого пациента просят оценить кашель, мокроту, одышку, качество сна, уровень энергии, влияние ХОБЛ на повседневную деятельность (максимум 40 баллов).

В рамках оценки *treatable traits* определялось, требуется ли пациенту изменение терапии в связи с преобладанием в клинической картине одышки или обострений.

Влияние ХОБЛ на физическую активность оценивалось при помощи 10-ступенчатого опросника по физической активности (*Physical Functioning-10*, PF-10), в котором меньшая сумма баллов соответствует большему ограничению физической активности.

Также оценивалось соответствие предшествующей терапии национальным клиническим рекомендациям, актуальным на момент начала исследования (2018) [8], и контроль над ХОБЛ согласно критериям *J.J. Soler-Cataluña et al.* (2020) [5].

В соответствии с классификацией, представленной в Докладе рабочей группы Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* — GOLD, 2020), каждый пациент был отнесен к группе А, В, С или D, действующей во время проведения исследования (табл. 1) [9].

Таблица 1
Классификация хронической обструктивной болезни легких по GOLD (2020) [9]

Table 1
GOLD classification of chronic obstructive pulmonary disease (2020) [9]

Показатель	0–1 балл по шкале mMRC, < 10 баллов по CAT	≥ 2 баллов по шкале mMRC, ≥ 10 баллов по CAT
Обострения за год:		
≥ 2 без госпитализации	C	D
или		
≥ 1 с госпитализацией		
Обострения за год:		
≤ 1 без госпитализации	A	B

Примечание: CAT (*COPD Assessment Test*[™]) — оценочный тест по ХОБЛ; mMRC (*modified Medical Research Council Dyspnea Scale*) — модифицированная шкала Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки.

Обострения ХОБЛ оценивались как тяжелые, если при этом требовалась госпитализация, и как средней тяжести, если пациент нуждался в медицинской помощи и ему назначались амбулаторные курсы антибактериальных препаратов и / или системных ГКС и / или иГКС через небулайзер.

Также регистрировались результаты спирометрического исследования, включая пробу с короткодействующим бронхолитическим препаратом, и количество эозинофилов в крови (принимались результаты исследований, проведенных вне обострений, не ранее чем за 3 мес. до визита и не позднее 1-го месяца после визита). Степень бронхообструкции оценивалась согласно GOLD (2020) [9].

Статистическая обработка данных (описательная статистика) выполнялась с использованием программного обеспечения SAS версии 9.4.

Результаты

Характеристика популяции пациентов (возраст, пол, стаж курения, индекс массы тела (ИМТ), длитель-

ность заболевания, оценка в баллах по шкале mMRC и опроснику CAT, распределение по группам GOLD, фенотип ХОБЛ, коморбидные состояния / заболевания, количество эозинофилов в крови, данные спирографии) представлены в табл. 2.

У большинства пациентов на Визите 1 отмечались выраженные симптомы ХОБЛ как по шкале mMRC (2–4 балла у > 70 % пациентов), так и по опроснику CAT (≥ 10 баллов почти у 90 % пациентов). По классификации GOLD (2020) 57,2 и 30,3 % пациентов были

Таблица 2
Характеристика пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, кросс-секционная оценка
Table 2
Characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease, cross-sectional assessment

Параметр	n	Значение
Возраст, годы	704	64,4 $\pm$ 8,2
Мужской пол, n (%)	704	584 (83,0)
Стаж ХОБЛ, годы:		
• время от появления симптомов	684	10,4 $\pm$ 5,9
• время от установления диагноза	704	7,2 $\pm$ 5,4
Курение:	704	
• курят, n (%)		382 (54,3)
• бросили курить, n (%)		322 (45,7)
• стаж курения, пачко-лет		36,3 $\pm$ 18,8
ИМТ, кг / м ²	704	27,2 $\pm$ 5,2
Работающие (полная или частичная занятость), n (%)	704	221 (31,4)
Инвалидность, n (%)	704	157 (22,3)
Оценка по mMRC, баллы:	704	
• ≥ 2 (выраженная одышка), n (%)		516 (73,3)
Оценка по CAT, баллы	704	17,9 $\pm$ 7,1
• ≥ 10 (выраженное влияние ХОБЛ на самочувствие и повседневную жизнь), n (%)		630 (89,5)
Оценка по опроснику PF-10, баллы	704	20,2 $\pm$ 4,8
ОФВ ₁ после пробы с бронхолитическим препаратом:		
• литры	666	1,63 $\pm$ 0,65
• % _{доп.}	666	50,5 $\pm$ 17,0
ФЖЕЛ:		
• литры	666	3,00 $\pm$ 0,95
• % _{доп.}	666	70,97 $\pm$ 20,77
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	666	54,04 $\pm$ 12,53
Распределение пациентов по степени бронхообструкции согласно классификации GOLD (2020) [9], n (%):	666	
• I		39 (5,9)
• II		280 (42,0)
• III + IV		347 (52,1)
Распределение пациентов по количеству эозинофилов в крови, кл. / мкл, n (%):	684	
• < 100		287 (42,0)
• 100–300		294 (43,0)
• > 300		103 (15,1)
Распределение пациентов по фенотипам ХОБЛ, n (%):	704	
• бронхитический		101 (14,3)
• эмфизематозный		196 (27,8)
• смешанный		395 (56,1)
• невозможно оценить		12 (1,7)

Начало. Окончание табл. 2 см. на стр. 681

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 680

Распределение пациентов по группам согласно GOLD (2020) [9], n (%):	704	
• А		65 (9,2)
• В		403 (57,2)
• С		23 (3,3)
• D		213 (30,3)
Коморбидность, n (%):	704	
• артериальная гипертензия		357 (50,7)
• ишемическая болезнь сердца		176 (25,0)
• хроническая сердечная недостаточность		132 (18,8)
• бронхиальная астма		102 (14,5)
• сахарный диабет		57 (8,1)
• нарушения сердечного ритма		52 (7,4)
• инфаркт миокарда		38 (5,4)
• бронхоэктазы		31 (4,4)
• доброкачественная гиперплазия предстательной железы		23 (3,3)
• аллергические заболевания		21 (3,0)
• пневмония, ассоциированная с COVID-19		21 (3,0)
• инсульт		17 (2,4)
• пневмония, не ассоциированная с COVID-19		11 (1,6)
• рак легких*		7 (1,0)
• закрытоугольная глаукома		4 (0,6)
• остеопороз		4 (0,6)
Контролируемая ХОБЛ [†] , n (%)	704	481 (68,3)
Пациенты, у которых терапия соответствует требованиям клинических рекомендаций ^{***} , n (%)	704	287 (40,8)
Пациенты, у которых врачи считают нужным изменить проводимую терапию, n (%)	704	132 (18,7)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; CAT (COPD Assessment Test[™]) – оценочный тест по ХОБЛ; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких; mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale) – модифицированная шкала Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки; PF-10 (Physical Functioning-10 Questionnaire) – 10-ступенчатый опросник физической активности; данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение, либо n (%) – число пациентов (процентной доли от числа пациентов в группе / подгруппе, для которых имеются данные); * – пациенты со злокачественными опухолями в состоянии ремиссии в течение по крайней мере 5 лет могли быть включены в исследование; [†] – оценивался по данным за предыдущий месяц согласно критериям J.J.Soler-Cataluña et al. (2020) [5]; ^{***} – национальные клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких» (2018) [8].

Note: The data are presented as mean ± standard deviation or as n (%), i.e. the number of patients (percentage of patients in the group/subgroup for whom data are available); *, Patients with malignant tumors in remission for at least 5 years were eligible for inclusion in the study; [†], Assessed based on data from the previous month according to the criteria of J.J.Soler-Cataluña et al. (2020) [5]; ^{***}, National Clinical Guidelines "Chronic Obstructive Pulmonary Disease" (2018) [8].

отнесены к группам В и D соответственно (рис. 1). К группе А были отнесены 9,2 %, к группе С – 3,3 % пациентов; у > 50 % пациентов отмечены обструктивные нарушения тяжелой и очень тяжелой степени (GOLD III и IV; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду < 50 %_{долж.}), у 42,0 % – умеренной степени (GOLD II).

Данные по частоте обострений ХОБЛ представлены на рис. 2. В течение 1 года до включения в исследование лишь у 49,6 % пациентов не отмечено среднетяжелых и / или тяжелых обострений, у 50,4 % пациентов отмечалось как минимум 1 среднетяжелое или тяжелое обострение (см. рис. 2). У 33,8 % пациентов зарегистрированы ≥ 2 среднетяжелых и / или ≥ 1 тяжелое обострение, у 10,2 % – ≥ 2 среднетяжелых обострения в год, у 26,6 % – ≥ 1 тяжелого обострения в год.

Распределение пациентов по фенотипам ХОБЛ было следующим:

- смешанный – у 56,1 %;
- бронхитический – у 14,3 %;
- эмфизематозный – у 27,8 %.

У 684 пациентов получены данные о количестве эозинофилов в крови (см. рис. 1). У 41,8 % пациентов содержание эозинофилов составило < 100 кл. / мкл; более чем у 50 % – > 100 кл. / мкл, у 43,1 % из них – 100–300 кл. / мкл, у 15,1 % – > 300 кл. / мкл.

Большинство пациентов в течение 30 дней до включения в исследование в качестве поддерживающей терапии получали комбинацию иГКС / ДДБА. Несколько реже назначались комбинации ДДАХП / ДДБА или тройные комбинации иГКС / ДДБА / ДДАХП в нескольких устройствах доставки (табл. 3).

В течение 1 года до Визита 1 карбоцистеин и / или N-ацетилцистеин получали 7,1 % пациентов; вакцинированы от гриппа – 9,7 %, пневмококковой вакциной – 5,4 %, против COVID-19 – 29,5 %.

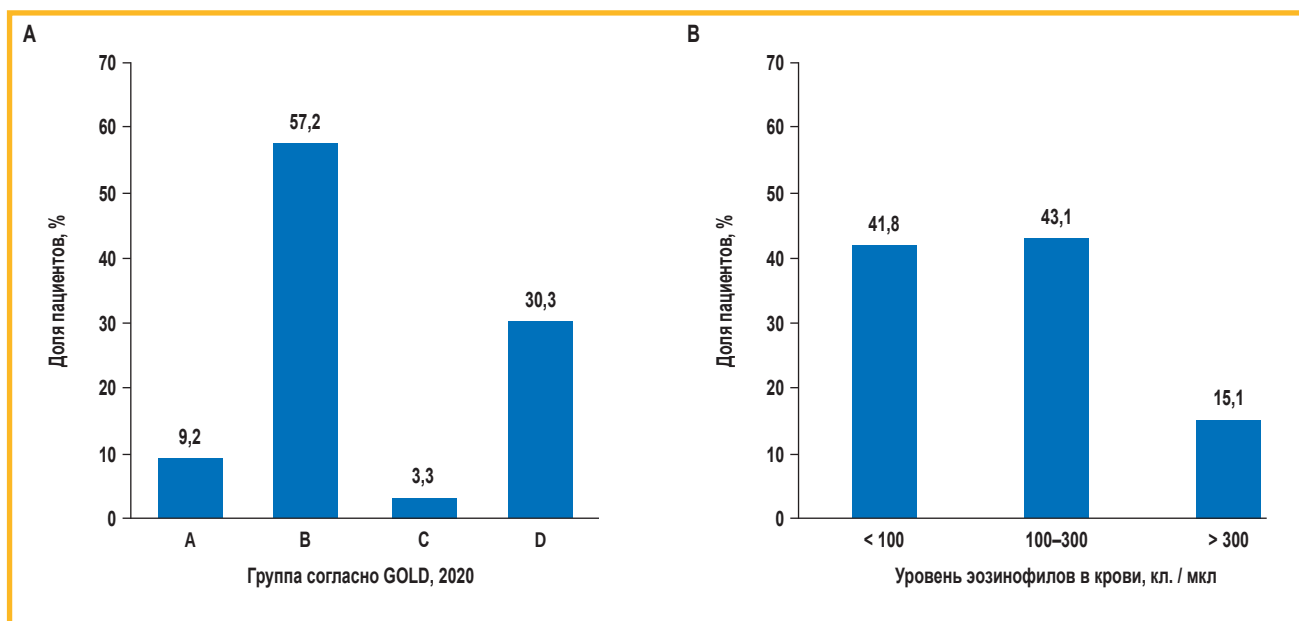


Рис. 1. Распределение пациентов (А) по группам А, В, С, D согласно GOLD (2020) ($n = 704$); (В) по количеству эозинофилов в крови ($n = 684$), кросс-секционная оценка

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

Figure 1. Distribution of patients by (A) GOLD (2020) A, B, C, D groups ($n = 704$); (B) blood eosinophil count ($n = 684$), cross-sectional assessment

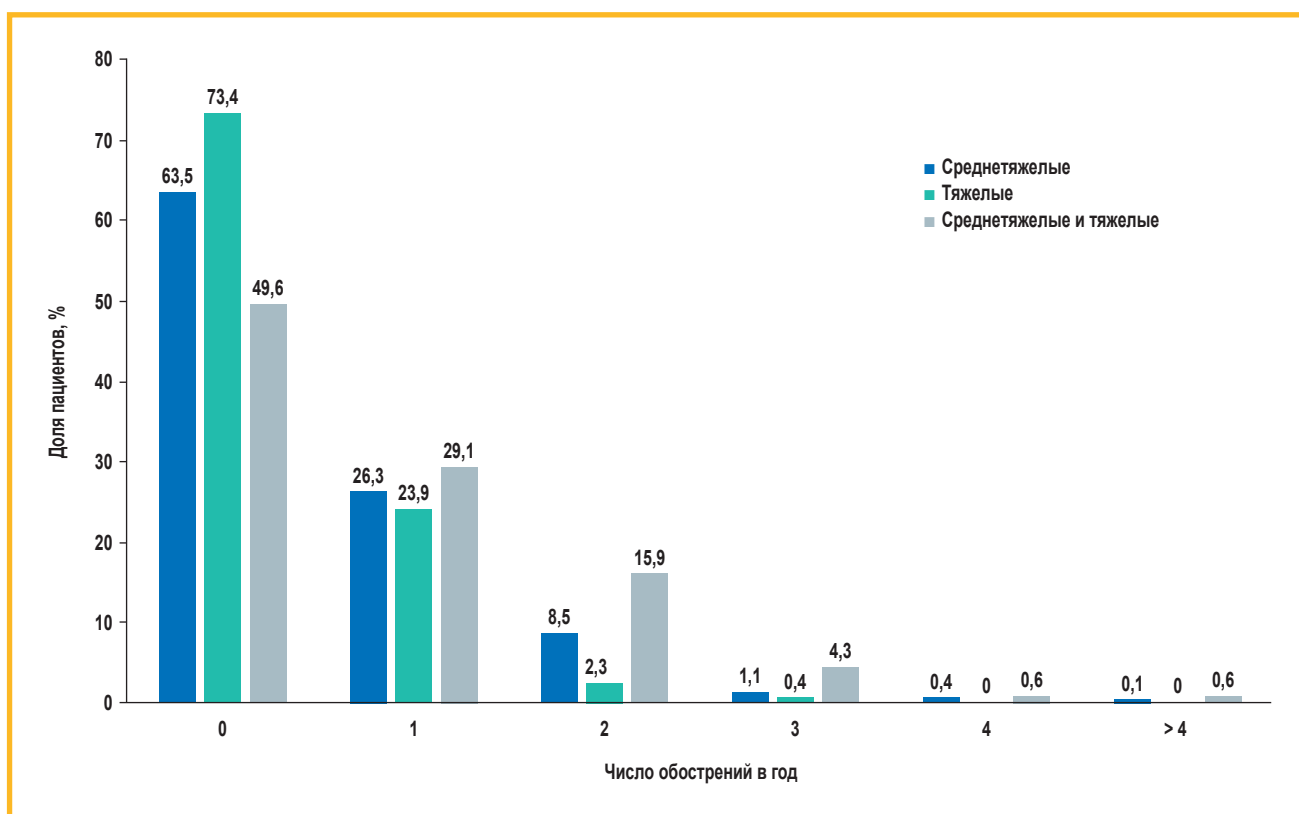


Рис. 2. Анамнез обострений за предшествующий год ($n = 704$)

Figure 2. History of exacerbations in the previous year ($n = 704$)

Согласно оценке предшествующей терапии, выполненной врачами на Визите 1, в 58,8 % случаев лечение не соответствовало национальным клиническим рекомендациям (2018), актуальным на момент начала исследования. При этом у 31,7 % пациентов отсут-

вовал контроль над ХОБЛ (выраженные симптомы на момент осмотра и / или обострение в недавнем прошлом [5]).

Однако по мнению врачей, коррекция терапии требовалась лишь 17,9 % пациентов, из них у 12,5 %

согласно оценке *treatable traits* преобладала одышка, у 5,4 % — обострения. Фактически лечение оптимизировано у 13,6 % пациентов: из них в 50 % случаев — по причине недостаточного контроля над симптомами, в 34,4 % — в связи с недостаточно эффективным предотвращением обострений (см. табл. 3). Ни в одном случае нежелательные явления не были причиной изменения терапии. Как правило, увеличивался объем терапии: осуществлялся перевод пациентов с монотерапии бронхолитическим препаратом длительного действия на прием комбинации 2 бронхолитических препаратов или переключение с иГКС / ДДБА на тройную терапию. В 6 % случаев уменьшался объем терапии, поскольку, по мнению врача, она была избыточной. В 6 % случаев терапия была изменена по просьбе пациентов, например, ранее назначенные препараты заменялись на более доступные.

Обсуждение

Важнейший вклад в методологию диагностики, лечения и предотвращения ХОБЛ принадлежит глобальной инициативе GOLD, в рамках которой предложено распределение пациентов по группам А, В, С, D на основе интегральной оценки симптомов, спирометрической классификации и риска развития обострений. Начиная с 2017 г., классификация по группам не учитывает спирометрические показатели, а опирается на данные по выраженности симптомов и частоте обострений ХОБЛ. В 2023 г. классификация GOLD была обновлена: группы С и D были объединены в единую

группу Е. Поскольку исследование CORSAIR инициировано до обновления классификации GOLD, пациенты были распределены по группам А, В, С или D. Анализ с использованием обновленной классификации запланирован по окончании исследования [10].

До исследования CORSAIR на территории Российской Федерации выполнены и другие наблюдательные исследования ХОБЛ. Согласно полученным результатам показано наличие значительной доли пациентов с обострениями, а также невысокая приверженность клиническим рекомендациям при назначении поддерживающей терапии пациентам с ХОБЛ. Эти данные, как и характеристики российской популяции пациентов с ХОБЛ в целом, подтверждаются результатами текущего исследования (табл. 4). Важно отметить, что цели и критерии включения в эти исследования различались. Так, в исследовании SUPPORT [1] включались пациенты с ХОБЛ, которые обращались за медицинской помощью в амбулаторные лечебные учреждения, независимо от причины посещения. В исследовании POPE [11], по данным которого оценивалась распространенность фенотипов ХОБЛ и соотношение пациентов в группах по GOLD (2016) на территории не только России, но и Центральной и Восточной Европы, включались пациенты со стабильным заболеванием. Исследование CLOUD [12] было направлено на анализ терапевтической тактики у пациентов с ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени, госпитализированных с обострением.

Стоит отметить, что в исследованиях POPE и SUPPORT существенно больше пациентов принад-

Таблица 3
Терапия хронической обструктивной болезни легких, кросс-секционная оценка (n = 704); n (%)

Table 3
Therapy for chronic obstructive pulmonary disease, cross-sectional assessment (n = 704); n (%)

Группы препаратов	Предшествующая терапия ХОБЛ за 30 дней до Визита 1	Терапия ХОБЛ после Визита 1*
Монотерапия:		
• ДДАХП	113 (16,1)	92 (13,1)
• ДДБА	24 (3,4)	18 (2,6)
Комбинации ДДАХП / ДДБА (в едином ингаляторе или в виде отдельных устройств доставки)	185 (26,3)	207 (29,4)
Комбинации иГКС / ДДБА	210 (29,8)	171 (24,3)
Тройная терапия: ДДБА, ДДАХП, иГКС в нескольких устройствах доставки	161 (22,9)	185 (26,3)
Тройная терапия: фиксированная комбинация иГКС / ДДБА / ДДАХП в одном устройстве доставки	7 (1,0)	29 (4,1)
Другая поддерживающая терапия ХОБЛ	4 (0,6)	2 (0,3)
Причины изменения терапии ХОБЛ; 96 (13,6):		
• недостаточно эффективный контроль над симптомами при предшествующей терапии		48 (50,0)
• недостаточно эффективное предотвращение обострений (и / или контроль над симптомами) при предшествующей терапии		33 (34,4)
• нежелательные явления при предшествующей терапии		0 (0,0)
• изменение по просьбе пациента, например, пациент не может приобретать ранее назначенные лекарственные препараты (оплачивать, получать по льготным рецептам и т. п.)		6 (6,3)

Примечание: ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; * – включая измененную и неизмененную терапию.

Note: *, Including both changed and unchanged therapy.

Таблица 4
Результаты кросс-секционной оценки в исследованиях POPE, SUPPORT, CLOUD и CORSAIR
Table 4
Results of cross-sectional evaluation in the POPE, SUPPORT, CLOUD, and CORSAIR studies

	POPE	SUPPORT	CLOUD	CORSAIR
Год публикации	2017	2017	2018	2024
Источник	[11]	[1]	[12]	–
Число пациентов	3 362	1 111	1 029*	704
Возраст, годы	66,0 ± 8,8	64,1 ± 9,1	64,1 (63,5–64,6)***	64,4 ± 8,2
Оценка по CAT, баллы	17,4 ± 7,8	22,3 ± 7,6	22,7 (22,39–23,36)***	17,9 ± 7,1
ОФВ ₁ после пробы с бронхолитическим препаратом:				
• литры	1,4 ± 0,6	1,44 ± 0,7	–	1,63 ± 0,65
• % _{доп.}	52,8 ± 18,5	48,9 ± 16,5	–	50,5 ± 17,0
Группа по GOLD [‡] , %:				
• A	8,5	1	–	9,2
• B	30,4	23	–	57,2
• C	3,7	2	–	3,3
• D	57,3 ^{##}	74	–	30,3
Пациенты с частыми обострениями, %	29,9 ^{###}	10,8 [‡]	46,0 ^{‡‡}	10,2

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; CAT (COPD Assessment Test™) – оценочный тест по ХОБЛ; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких; данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение, если не указано иное; * – популяция полного анализа данных; ** – 95%-ный доверительный интервал; *** – при выписке из стационара; † – группу ХОБЛ определяли согласно GOLD (2014) в исследовании SUPPORT, согласно GOLD (2016) в исследовании POPE; †† – данные представлены в дополнительном материале к публикации [13]; ††† – фенотипы «Частые обострения с хроническим бронхитом или без него»; † – ≥ 2 среднетяжелых обострений за предшествующий год; †† – фенотип с частыми обострениями (≥ 2 в год), которые лечатся антибактериальными препаратами и / или глюкокортикостероидами.

Note: The data are presented as mean ± standard deviation, unless otherwise stated; *, Full analysis set; **, 95% confidence interval; ***, Upon discharge from the hospital; †, The COPD group was assigned according to GOLD (2014) in the SUPPORT study and according to GOLD (2016) in the POPE study; ††, Presented in Supplementary Material to the article [13]; †††, Phenotypes: "Frequent Exacerbators With or Without Chronic Bronchitis"; †, ≥ 2 moderate exacerbations in the previous year; ††, Phenotype with frequent exacerbations (≥ 2 per year) treated with antibiotics and / or corticosteroids.

лежали к группе D (57,3 и 74,0 % соответственно), по сравнению с исследованием CORSAIR (30,3 %), что, по-видимому, связано с модификацией критериев GOLD в 2017 г. [11].

Согласно данным опросников mMRC и CAT, в исследовании CORSAIR у большинства пациентов отмечались выраженные симптомы ХОБЛ, при этом около 50 % пациентов получали ДДБА или ДДАХП в качестве монотерапии (≈ 20 %) или в комбинации с иГКС (≈ 30 % случаев). Более чем у 50 % пациентов наблюдались обструктивные нарушения тяжелой или очень тяжелой степени (GOLD III, IV); ½ пациентов отнесена врачом к группе D по GOLD (2020) – группе с выраженными симптомами и высоким риском обострений.

У ≈ 10 % пациентов, включенных в исследование CORSAIR, отмечено ≥ 2 среднетяжелых обострения за предшествующий год, что оказалось близко к частоте, описанной в исследовании SUPPORT (2014–2015) [1] (табл. 4). Вместе с тем число пациентов с ≥ 1 тяжелым обострением ХОБЛ было почти в 2 раза ниже (26,6 %) по сравнению с таковым в исследовании SUPPORT (47,6 %) [1]. Важно отметить, что ретроспективная часть исследования CORSAIR выполнена в условиях пандемии COVID-19, и ее результаты в отношении частоты тяжелых обострений ХОБЛ в целом соответствуют международным данным о двукратном снижении количества госпитализаций

по поводу обострений ХОБЛ в период пандемии [14, 15]. Наиболее вероятной причиной сокращения числа госпитализаций пациентов с обострениями ХОБЛ в период пандемии является снижение числа случаев вирусных и бактериальных инфекций вследствие соблюдения мер профилактики COVID-19 (социальная изоляция, использование медицинских масок в общественных местах, рациональная гигиена рук, приверженность назначенной терапии и т. п.) [14, 15].

Содержание эозинофилов в крови > 100 кл. / мкл наблюдалось более чем у 50 % пациентов, у 15,1 % пациентов данный показатель превысил 300 кл. / мкл, что соответствует ранее опубликованным данным: эозинофилы крови > 300 кл. / мкл определяются у 17–21 % пациентов с ХОБЛ [16].

Эозинофилия периферической крови является маркером эффективности иГКС [17]. Согласно руководству GOLD (2024), при уровне эозинофилов в крови 100–300 кл. / мкл возможно назначение иГКС, а при эозинофилии > 300 кл. / мкл – рекомендуется [18, 19]. В российских клинических рекомендациях также рассматривается эозинофилия > 300 кл. / мкл как маркер высокой эффективности применения иГКС [17].

При оценке соответствия терапии клиническим рекомендациям врачами использовались национальные клинические рекомендации по ХОБЛ (2018) [8], актуальные на момент начала исследования. При том,

что у большинства пациентов лечение не соответствовало рекомендациям, терапия ХОБЛ была изменена врачом только у небольшой доли пациентов (13,6 %), что может быть связано с ограниченной доступностью препаратов, нежеланием пациента менять устройство доставки, низкой комплаентностью пациентов, а также с недооцененным врачами и пациентами ущербом здоровью, наносимым обострениями.

Частота встречаемости сопутствующих заболеваний, в т. ч. сердечно-сосудистых и бронхиальной астмы, у пациентов, включенных в исследование CORSAIR, оказалась близка к таковой, зарегистрированной в исследовании SUPPORT.

Данное исследование имеет ряд ограничений, связанных с характером источников, используемых данных и пандемией COVID-19. С целью снижения систематической ошибки в исходной оценке, связанной с воспоминаниями пациентов, информация у пациентов собиралась за последние 30 дней. Для минимизации ошибки, связанной с отбором пациентов с ХОБЛ, использовались широкие критерии включения, а критерии исключения были сведены к стандартным ограничениям.

Заключение

По результатам кросс-секционной оценки и анализа ретроспективной части наблюдательного исследования CORSAIR получены данные, характеризующие течение ХОБЛ и подходы к ее терапии в Российской Федерации. В рамках проспективной части исследования запланировано наблюдение за пациентами в течение 12 мес. с последующим сопоставлением проспективных и ретроспективных данных, что даст возможность актуализировать характеристики клинического течения ХОБЛ и обосновать необходимость своевременного изменения терапии.

Литература

1. Arkhipov V., Arkhipova D., Miravittles M. et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3255–3262. DOI: 10.2147/COPD.S142997.
2. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Емельянов А.В. Первая тройная фиксированная комбинация для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: место в терапии (обзор научных данных). *Пульмонология.* 2020; 30 (6): 813–821. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-813-821.
3. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Назначение / отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у больных хронической обструктивной болезнью легких как терапевтический континуум в реальной клинической практике. *Пульмонология.* 2023; 33 (1): 109–118. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-109-118.
4. Визель И.Ю., Салахова И.Н., Визель А.А. и др. Эозинофилы периферической крови при хронической обструктивной болезни легких: данные литературы и результаты собственных наблюдений. *Пульмонология.* 2022; 32 (1): 68–76. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-68-76.
5. Soler-Cataluña J.J., Alcazar B., Marzo M. et al. Evaluation of changes in control status in COPD: an opportunity for early intervention. *Chest.* 2020; 157 (5): 1138–1146. DOI: 10.1016/j.chest.2019.11.004.
6. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Концепция контроля хронической обструктивной болезни легких как ин-

струмент принятия решения и оптимизации базисной терапии в реальной клинической практике. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (1): 89–95. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000489.

7. Lee Y.Q., Selvakumar A., See K.C. Treatable Traits in Chronic Respiratory Disease: a comprehensive review. *Cells.* 2021; 10 (11): 3263. DOI: 10.3390/cells10113263.
8. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Хроническая обструктивная болезнь легких. 2018. Доступно на: https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=603_1 [Дата обращения: 20.02.24].
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf [Accessed: February 20, 2024].
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> [Accessed: February 20, 2024].
11. Koblizek V., Milenkovic B., Barczyk A. et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1601446. DOI: 10.1183/13993003.01446-2016.
12. Авдеев С.Н., Белевский А.С., Ежов А.В. и др. Терапевтическая тактика и подходы к лечению пациентов с обострениями хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации: итоговые результаты наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования NIS CLOUD. *Пульмонология.* 2018; 28 (4): 411–423. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-411-423.
13. Supplementary material. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/49/5/1601446/DC1/embed/inline-supplementary-material-1.pdf?download=true> [Accessed: March 6, 2024].
14. Andreen N., Westin J., Vanfleteren L.E.G.W. Hospital admission rates in patients with COPD throughout the COVID-19 pandemic. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2023; 18: 1763–1772. DOI: 10.2147/COPD.S409452.
15. Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M. et al. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021; 16 (8): e0255659. DOI: 10.1371/journal.pone.0255659.
16. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В., Мержоева З.М. и др. Эозинофильное воспаление при хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (10): 144–152. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000426.
17. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Хроническая обструктивная болезнь легких. 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2 [Дата обращения: 20.02.24].
18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2024 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/> [Accessed: May 7, 2024].
19. Tamondong-Lachica D.R., Skolnik N., Hurst J.R. et al. GOLD 2023 update: implications for clinical practice. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2023; 18: 745–754. DOI: 10.2147/COPD.S404690.

Поступила: 24.07.24

Принята к печати: 12.09.24

References

1. Arkhipov V., Arkhipova D., Miravittles M. et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3255–3262. DOI: 10.2147/COPD.S142997.
2. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Emel'yanov A.V. [First triple therapy in one inhaler for COPD patients: treatment approach (scientific data overview)]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (6): 813–821. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-813-821 (in Russian).
3. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V. et al. [Inhaled corticosteroids administration/withdrawal as a therapeutic continuum patients with for chronic obstructive pulmonary disease in real clinical prac-

- tice]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (1): 109–118. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-109-118 (in Russian).
4. Vigel I.Yu., Salakhova I.N., Vigel A.A. et al. [Peripheral blood eosinophil count in COPD: literature data and new findings]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (1): 68–76. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-68-76 (in Russian).
 5. Soler-Cataluña J.J., Alcazar B., Marzo M. et al. Evaluation of changes in control status in COPD: an opportunity for early intervention. *Chest*. 2020; 157 (5): 1138–1146. DOI: 10.1016/j.chest.2019.11.004.
 6. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevsky A.S. et al. [The concept of chronic obstructive pulmonary disease clinical control as a decision-making tool in real clinical practice for optimizing of basic pharmacotherapy]. *Terapevicheskiy arkhiv*. 2020; 92 (1): 89–95. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000489 (in Russian).
 7. Lee Y.Q., Selvakumar A., See K.C. Treatable Traits in Chronic Respiratory Disease: a comprehensive review. *Cells*. 2021; 10 (11): 3263. DOI: 10.3390/cells10113263.
 8. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Chronic obstructive pulmonary disease]. 2018. Available at: https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.aspx?op=GetClinrecPdf&id=603_1 [Accessed: February 20, 2024] (in Russian).
 9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf [Accessed: February 20, 2024].
 10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> [Accessed: February 20, 2024].
 11. Kobizek V., Milenkovic B., Barczyk A. et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1601446. DOI: 10.1183/13993003.01446-2016.
 12. Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Ezhov A.V. et al. [Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and approaches to treatment of acute exacerbations of COPD in Russian Federation: results of NIS CLOUD non-interventional study]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (4): 411–423. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-411-423 (in Russian).
 13. Supplementary material. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/49/5/1601446/DC1/embed/inline-supplementary-material-1.pdf?download=true> [Accessed: March 6, 2024].
 14. Andreen N., Westin J., Vanfleteren L.E.G.W. Hospital admission rates in patients with COPD throughout the COVID-19 pandemic. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2023; 18: 1763–1772. DOI: 10.2147/COPD.S409452.
 15. Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M. et al. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021; 16 (8): e0255659. DOI: 10.1371/journal.pone.0255659.
 16. Avdeev S.N., Trushenko N.V., Merzhoeva Z.M. et al. [Eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevicheskiy arkhiv*. 2019; 91 (10): 144–152. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000426 (in Russian).
 17. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Chronic obstructive pulmonary disease]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2 [Accessed: February 20, 2024] (in Russian).
 18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2024 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/> [Accessed: May 7, 2024].
 19. Tamondong-Lachica D.R., Skolnik N., Hurst J.R. et al. GOLD 2023 update: implications for clinical practice. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2023; 18: 745–754. DOI: 10.2147/COPD.S404690.

Received: July 24, 2024

Accepted for publication: September 12, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Архипов Владимир Владимирович — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 252-21-04; e-mail: arkhipov@gmx.us (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>)

Vladimir V. Arkhipov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”; tel.: (499) 252-21-04; e-mail: arkhipov@gmx.us (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

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

Трофимов Василий Иванович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной Федерации государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-71-53; e-mail: trofvi@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>)

Vasily I. Trofimov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-71-53; e-mail: trofvi@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>)

Осипова Галина Леонидовна — д. м. н., заведующая отделом клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; профессор кафедры пульмонологии Учебно-методического отдела Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И.Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (985) 410-67-00; e-mail: osipovagl@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0284-7438>)

Galina L. Osipova, Doctor of Medicine, Head of Clinical Research Department, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Professor, Department of Pulmonology, Educational and Methodological Department, Medical and Biological University of Innovation and Continuous Education, Federal State Budgetary Institution “State Scientific Center Federal Medical Biophysical Center named after A.I.Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency”; tel.: (985) 410-67-00; e-mail: osipovagl@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0284-7438>)

Вишнева Елена Михайловна — д. м. н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач Общества с ограниченной ответственностью «Семейная клиника»; тел.: (343) 228-1128; e-mail: e.m.vishneva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3529-366X>)

Elena M. Vishneva, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergy and Immunology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Physician, Limited Liability Company “Family Clinic”; tel.: (343) 228-1128; e-mail: e.m.vishneva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3529-366X>)

Шангина Ольга Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог Государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи имени М.А.Подгорбунского» Министерства здравоохранения Кузбасса; тел.: (3842) 73-48-56; e-mail: olga-shangina@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1686-1254>)

Olga A. Shangina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Clinical Pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Pulmonologist, State Autonomous Healthcare Institution “Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care named after M.A.Podgorbunsky”; tel.: (3842) 73-48-56; e-mail: olga-shangina@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1686-1254>)

Кириллова Наталья Александровна — к. м. н., доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 909-823; e-mail: kirillova.natalya@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9549-9614>)

Natalia A. Kirillova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of General Medical Practice and Polyclinic Therapy, Federal State Funded Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (3822) 909-823; e-mail: kirillova.natalya@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9549-9614>)

Лагутина Татьяна Анатольевна — врач-пульмонолог Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»; тел.: (472) 250-48-48; e-mail: tsmolko@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9653-2786>)

Tatyana A. Lagutina, Pulmonologist, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph”; tel.: (472) 250-48-48; e-mail: tsmolko@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9653-2786>)

Ванькова Елена Ивановна — врач-пульмонолог Государственного автономного учреждения здравоохранения «Клиническая больница № 2 г. Казани»; тел.: (843) 222-91-33; e-mail: vankova-e@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5001-1259>)

Elena I. Van'kova — Pulmonologist, State Autonomous Healthcare Institution “Clinical Hospital No.2 of Kazan”; tel.: (843) 222-91-33; e-mail: vankova-e@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5001-1259>)

Шипилова Ирина Александровна — врач-пульмонолог Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1»; тел.: (473) 207-24-00; e-mail: irina_ship_alex@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4573-4568>)

Irina A. Shipilova, Pulmonologist, Budgetary Healthcare Institution of the Voronezh region “Voronezh Regional Clinical Hospital No.1”; tel.: (473) 207-24-00; e-mail: irina_ship_alex@mail (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4573-4568>)

Илькович Юлия Михайловна — к. м. н., медицинский менеджер GSK Россия; тел.: (495) 777-89-00; e-mail: julia.x.ilkovich@gsk.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3137-0050>)

Julia M. Ilkovich, Candidate of Medicine, Medical Affairs Manager, GSK Russia, tel.: (495) 777-89-00; e-mail: julia.x.ilkovich@gsk.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3137-0050>)

Ананьева Ольга Юрьевна — к. м. н., медицинский менеджер GSK Россия; тел.: (495) 777-89-00; e-mail: olga.x.ananeva@gsk.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4294-8367>)

Olga Yu. Ananeva, Candidate of Medicine, Medical Affairs Manager, GSK Russia, tel.: (495) 777-89-00; e-mail: olga.x.ananeva@gsk.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4294-8367>)

Участие авторов

Архипов В.В., Авдеев С.Н. — концепция и дизайн исследования, разработка протокола исследования, научная и техническая редакция статьи, утверждение окончательного варианта статьи

Трофимов В.И. — сбор данных, научная и техническая редакция статьи
Осипова Г.Л., Вишнева Е.М., Шангина О.А., Кириллова Н.А., Лагутина Т.А., Ванькова Е.И., Шипилова И.А. — сбор данных, научная и техническая редакция статьи, утверждение окончательного варианта статьи
Илькович Ю.М., Ананьева О.Ю. — концепция и дизайн исследования, разработка протокола исследования, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка статьи, научная и техническая редакция статьи, утверждение окончательного варианта статьи

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, ответственны за целостность всех ее частей, прочли и одобрили финальную версию.

Authors Contribution

Arkhipov V.V., Avdeev S.N. — concept and design of the study, development of the research protocol, scientific and technical editing of the article, approval of the final version of the article

Trofimov V.I. — data acquisition, scientific and technical editing of the article
Osipova G.L., Vishneva E.M., Shangina O.A., Kirillova N.A., Lagutina T.A., Vankova E.I., Shipilova I.A. — data acquisition, scientific and technical editing of the article, approval of the final version of the article

Ilkovich J.M., Ananeva O.Y. — concept and design of the study, development of the research protocol, analysis and interpretation of the data obtained, preparation of the article, scientific and technical editing of the article, approval of the final version of the article

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

Интрапульмональная электронная аускультация при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких

С.И.Глотов , О.М.Урясьев, Ю.Ю.Бяловский, С.В.Булатецкий, И.Б.Пономарева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, 9

Резюме

Целью исследования явилась разработка и клиническая апробация метода интрапульмональной электронной аускультации (ИПЭА) для получения аудио- и видеозаписей трахеобронхиального дерева на разном уровне для диагностики бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **Материалы и методы.** Обследованы больные ХОБЛ ($n = 31$) среднетяжелой ($n = 17$) и тяжелой ($n = 14$) степени с выраженной симптоматикой вне обострения и пациенты ($n = 35$) с частично контролируемой БА среднетяжелой ($n = 19$) и тяжелой степени ($n = 16$). Выполнялись традиционная бронхоскопия, внутробронхиальная регистрация акустических шумов при помощи микрофона (вводился в инструментальный канал бронхоскопа) на разных уровнях трахеобронхиального дерева. При видеосъемке в разных режимах обнаружены причины возникновения хрипов. Одновременно в межлопаточной области регистрировались легочные звуки в проекционных точках трахеобронхиального дерева, в которых находился бронхоскоп, с помощью электронного стетоскопа 3M™ *Littmann*® 3200 (США). **Результаты.** Наибольшие межгрупповые различия между пациентами с ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой степени продемонстрированы по интрапульмональным звуковым параметрам (частота и продолжительность хрипов — $p < 0,0001$) и амплитудно-частотным характеристикам (АЧХ) хрипов в просвете бронхов IV порядка ($p < 0,0001$), которые существенно превышали соответствующие звуковые феномены при аускультации с поверхности грудной клетки ($p < 0,01$). Наиболее значимые межгрупповые различия у пациентов с БА среднетяжелой и тяжелой степени наблюдались по АЧХ хрипов при ИПЭА в просвете бронхов III ($p < 0,0001$) и IV порядка ($p < 0,0001$); в меньшей степени — по АЧХ при аускультации с поверхности грудной клетки ($p < 0,001$). **Заключение.** Продemonстрировано, что ИПЭА является современным аускультативным методом в пульмонологии, при помощи которого можно повысить качество и эффективность диагностики больных БА и ХОБЛ.

Ключевые слова: интрапульмональная электронная аускультация, бронхиальная астма, свистящие хрипы, хроническая обструктивная болезнь легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование исследования осуществлялось из бюджета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Этическая экспертиза. Проведенное изучение метода интрапульмональной электронной аускультации при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких соответствует принципам Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования рассмотрен и одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 10 от 10.05.17).

Благодарности. Коллектив авторов благодарен за помощь в проведении бронхоскопии и интрапульмональной аускультации заведующему эндоскопическим отделением Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» [Степану Юрьевичу Бугрову].

© Глотов С.И. и соавт., 2024

Для цитирования: Глотов С.И., Урясьев О.М., Бяловский Ю.Ю., Булатецкий С.В., Пономарева И.Б. Интрапульмональная электронная аускультация при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 688–699. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-688-699

Intrapulmonary electronic auscultation for asthma and chronic obstructive pulmonary disease

Sergei I. Glotov , Oleg M. Uryasev, Yuriy Yu. Byalovskiy, Sergei V. Bulatetskiy, Irina B. Ponomareva

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional “Ryazan State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Vysokovoltynaya 9, Ryazan, 390026, Russia

Abstract

The aim of the study was to develop and perform clinical testing of the intrapulmonary electronic auscultation method for audio and video recording at various levels of the tracheobronchial tree for the diagnosis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods.** We examined 31 patients with moderate ($n = 17$) and severe ($n = 14$) COPD with severe symptoms outside of exacerbation and 35 patients with moderate ($n = 19$) and severe ($n = 16$) partially controlled asthma. Traditional bronchoscopy was performed, including intrabronchial recording of acoustic noise with a microphone (introduced into the instrumental channel of the bronchoscope) at various levels of the tracheobronchial tree. Video recording in various modes revealed the causes of wheezing. At the same time, pulmonary sounds were recorded in the interscapular region

of the chest at the projection points of the bronchoscope in the tracheobronchial tree using a 3M™ Littmann® 3200 electronic stethoscope (USA). **Results.** The greatest intergroup differences between patients with moderate and severe COPD were demonstrated by intrapulmonary sound parameters (frequency and duration of wheezing, $p < 0.0001$) and frequency response (amplitude-frequency characteristics) of wheezing in the lumen of the 4th order bronchi ($p < 0.0001$), significantly exceeded the corresponding sound phenomena during auscultation from the surface of the chest ($p < 0.01$). The most significant intergroup differences in the groups of BA patients with moderate and severe disease were observed in the frequency response of wheezing during intrapulmonary auscultation in the lumen of the 3rd order ($p < 0.0001$) and 4th order ($p < 0.0001$) bronchi; smaller differences were observed in the frequency response during auscultation from the chest surface ($p < 0.001$). **Conclusion.** Intrapulmonary auscultation is a modern auscultatory method which can improve the quality and efficiency of diagnosis of asthma and COPD in pulmonology.

Key words: intrapulmonary electronic auscultation; asthma; wheezing; chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

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

Funding. The study was funded from the budget of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Ethical review. The study of the intrapulmonary electronic auscultation method in asthma and COPD corresponds to the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The study protocol was reviewed and approved by the local ethics committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (protocol No.10 of May 10, 2017).

Acknowledgments. The authors would like to thank the head of the endoscopic department of the State budgetary institution of the Ryazan region “Regional Clinical Tuberculosis Dispensary” [Stepan Yu. Bugrov], for his assistance in performing bronchoscopy and intrapulmonary auscultation. © Glotov S.I. et al., 2024

For citation: Glotov S.I., Uryasev O.M., Byalovskiy Yu.Yu., Bulatetskiy S.V., Ponomareva I.B. Intrapulmonary electronic auscultation for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (5): 688–699 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-688-699

Посвящается памяти профессора В.Н.Абросимова

Наиболее распространенными обструктивными респираторными заболеваниями являются бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В настоящее время отмечается тенденция к увеличению заболеваемости [1–6], а гиподиагностика и поздняя диагностика БА и ХОБЛ приводят к более тяжелому течению и высокой летальности [1–8].

Одним из ведущих методов диагностики заболеваний дыхательной системы является аускультация. Аускультативная картина бронхообструкции следующая: жесткое дыхание, свистящие хрипы, иногда свистящее дыхание на выдохе. Критериальным диагностическим признаком БА являются слышимые на расстоянии хрипы музыкального характера постоянной длительности с преобладающей частотой > 100 Гц [1, 2, 9–11].

С появлением электронной аускультации отмечаются успехи в описании основных и дополнительных дыхательных шумов [10–15]. Существует много моделей электронных стетоскопов, в т. ч. с возможностью записи и хранения информации. Все количественные и качественные характеристики аускультативных феноменов получены электронной аускультацией с поверхности грудной клетки, либо в результате физического моделирования различных патологических звуков легких. При сравнении спектральной характеристики дыхательных звуков у здоровых людей и пациентов с ХОБЛ и БА выявлено, что срединная частота спектров дыхательных звуков — F50 (SD), которые регистрировались на груди, была выше у пациентов с БА в сравнении с лицами группы контроля и больными ХОБЛ [16].

Среди многочисленных теорий динамики флаттера (вибрация стенок суженных бронхов при прохождении воздуха) считается ведущим механизмом патогенеза свистящих хрипов [14, 17–19]. В эксперименте установлено, что динамический флаттер вызы-

вает повышение синтеза интерлейкина-8 клеточной модели храпа, что запускает воспалительный каскад в клетках эпителия дыхательных путей, т. е. механическое воздействие вибрации является триггером включения воспалительного процесса [20, 21].

Следует отметить, что храп также является дополнительным дыхательным шумом, проявляется громким вибрирующим звуком, исходящим из верхних дыхательных путей спящего человека, амплитудно-частотные характеристики (АЧХ) хрипов составляют в среднем 500 Гц. Вибрация при храпе напоминает вибрацию дыхательных путей при свистящем дыхании. Предполагается, что у больных БА, и ХОБЛ флаттер при свистах может вызывать воспаление и изменения в микроциркуляторном русле нижних дыхательных путей, нарушать ангиогенез и обменно-транспортные процессы. Для обоснования данного предположения необходим принципиально новый метод диагностики и анализа процессов, происходящих в дыхательной системе при БА и ХОБЛ.

Традиционное расположение акустического датчика на теле пациента не может обеспечить высокую точность акустической диагностики изменений в бронхолегочном аппарате, т. к. послойное строение организма человека — кожа, жировая прослойка, мышцы, а также внешние шумы искажают звуки, ослабляют их интенсивность. При использовании данной методики присутствует элемент субъективности и нет возможности объективизировать получаемую информацию. Разработанный К.Аkasaka метод интрапульмональной аускультации [22] был достаточно травматичным и нуждался в совершенствовании. Для улучшения качества диагностики и лечения обструктивных заболеваний дыхательной системы использован метод интрапульмонального исследования легочных звуков, основанный на совместной аускультации дыхательных путей и бронхоскопии. Запись звуков

на различном уровне трахеобронхиального дерева в дальнейшем позволяет проводить на компьютере тщательный анализ акустических феноменов, а видеосъемка в различных режимах — выявлять наличие слизи в дыхательных путях и динамический флаттер.

Целью исследования явилась демонстрация работки и клинической апробации метода интрапульмональной электронной аускультации (ИПЭА) с оценкой диагностических возможностей метода у пациентов с ХОБЛ и БА.

Материалы и методы

Добровольное участие в исследовании приняли 66 пациентов с установленным диагнозом БА и ХОБЛ и многолетним стажем заболевания. У включенных в исследование пациентов многократно проводилось клинико-инструментальное обследование. Степень тяжести заболевания подтверждена согласно стандартам диагностики [1, 3].

Всем пациентам с БА и ХОБЛ в день проведения ИПЭА проводилась спирометрия. Исследование осуществлялось в период с 2017 по 2019 гг.

Частично контролируемая БА (20–24 балла по результатам оценки с помощью теста по контролю над БА (*Asthma Control Test* — АСТ)) отмечена у 35 пациентов (19 мужчин, 16 женщин; возраст — 35–64 года, средний возраст — $47,3 \pm 4,2$ (35–70) года), продолжительность заболевания — $11,8 \pm 3,2$ (7,2–15,7) года), с БА среднетяжелой степени (спирометрические показатели: соотношение показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $< 0,7$; $ОФВ_1$ — 60–80 %_{долж.}; $n = 19$) и тяжелой степени (спирометрические показатели: $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,7$; $ОФВ_1 < 60$ %_{долж.}; $n = 16$) в соответствии с рекомендациями Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global INitiative for Asthma* — GINA, 2017, 2019) [23].

У 31 пациента (29 мужчин, 2 женщины в возрасте от 47 до 68 лет, средний возраст — $57,3 \pm 4,6$ (47–68) года), продолжительность заболевания ХОБЛ — $15,2 \pm 2,7$ (10,1–18,3) года) выявлена ХОБЛ среднетяжелой ($ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,7$; $50 \% \leq ОФВ_1 < 80$ %_{долж.}; $n = 14$) и тяжелой степени ($ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,7$; $30 \% \leq ОФВ_1 < 50$ %_{долж.}; $n = 17$) с выраженной симптоматикой (результаты оценочного теста по ХОБЛ (*COPD Assessment Test* — CAT) ≥ 10 баллов, модифицированной шкалы одышки (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale* (mMRC) ≥ 2 баллов) вне обострения в соответствии с Глобальной стратегией по диагностике, лечению и профилактике хронической обструктивной болезни легких ((*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD)) 2018) [24] и Российских Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ (2017) [25].

Спирометрия осуществлялась по правилам Европейского респираторного (*European Respiratory*

Society — ERS) и Американского торакального (*American thoracic Society* — ATS) обществ (2019) с помощью спирометра *Vitalograph ALPHA* (Великобритания) с бронходилатационным тестом (4 ингаляционные дозы по 100 мкг короткодействующего β_2 -адреномиметика вентолина) [26].

Пациенты жаловались на одышку инспираторного и экспираторного типа, сухой непродуктивный кашель, у всех отмечались иногда слышимые на расстоянии свистящие хрипы в грудной клетке.

Критерии невключения в исследование:

- противопоказания к бронхоскопии;
- обострение ХОБЛ;
- неконтролируемая БА;
- стеноз гортани 2-й и 3-й степени;
- дыхательная недостаточность 3-й степени;
- перенесенные < 6 мес. инфаркт миокарда или инсульт;
- нарушение свертываемости крови;
- психические заболевания;
- индивидуальная непереносимость обезболивающих препаратов.

В исследовании не принимали участие пациенты с различными патологическими симптомами, возникающими в результате дисфункции респираторных органов, другими заболеваниями дыхательной системы (опухоли легкого, пневмония, тромбоэмболия легочной артерии), ожирением (индекс массы тела (ИМТ) > 35 кг / м²), страдающие тяжелым сахарным диабетом с кетоацидозом, а также лица старческого возраста, не способные понять цели и задачи исследования.

У пациентов проводилась традиционная бронхоскопия согласно международным и российским правилам и нормам для данного вида исследования. От каждого пациента после ознакомления с целями и задачами исследования получено добровольное информированное согласие на проведение бронхоскопии и дополнительно — на запись звуковых феноменов в легких.

Исследование одобрено 10.05.17 на заседании локального этического комитета при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Во время проведения бронхоскопии по стандартной методике (использовались фибробронхоскопы *Pentax FB-18V*, *Olympus BF-PE 2* с видеоприставкой *Karl Storz Tele Pack X*) выполнялась внутрибронхиальная регистрация акустических шумов на различных уровнях (до бронхов III–IV порядка) при помощи микрофона, введенного в инструментальный канал бронхоскопа (рис. 1)¹.

Акустико-технические характеристики микрофона:

- чувствительность — 30–40 дБ;
- диапазон частот — 17–20 000 Гц.

¹ Абросимов В.Н., Глотов С.И., Кузнецов В.И., Бугров С.Ю. Бронхоскоп, набор съемных средств и элемент набора съемных средств для осуществления бронхоскопа: Патент РФ № 142312. Зарегистрирован в Государственном реестре полезных моделей РФ 21.05.14.

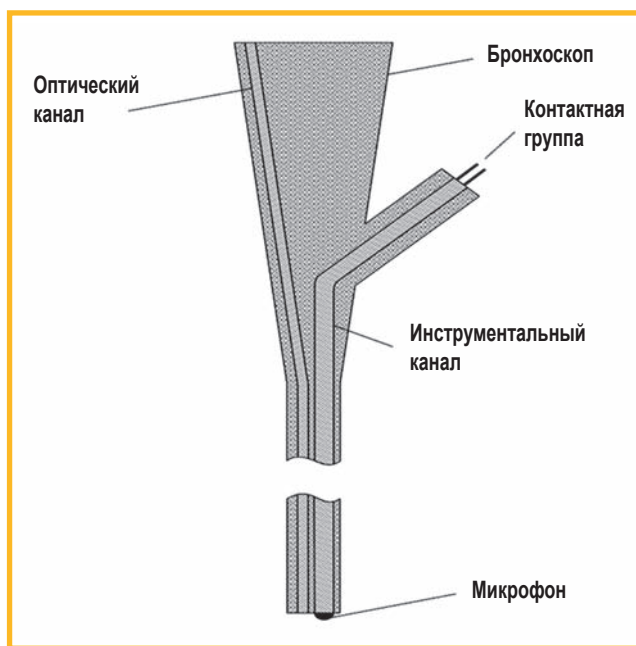


Рис. 1. Схематическое изображение бронхоскопа и место прикреплении акустического датчика

Figure 1. Bronchoscope with connector for the acoustic sensor

Параллельно осуществлялась видеозапись. При использовании компьютера проводился отдаленный анализ акустических феноменов полученной звукозаписи, по результатам видеосъемки в различных режимах определялось наличие флаттера дыхательных путей (как одного из вероятных механизмов возникновения хрипов) и других причин возникновения хрипов (наличие слизи, бронхоспазма).

Видеоприставка *Karl Storz Tele Pack X* (Карл Шторц ГмбХ и Ко. КГ, Германия) включает в себя блок документирования, видеокамеру (TELECAM с одной матрицей) и мощный LED-источник света, что обеспечивает отличную визуализацию результатов с помощью высококачественного плоскоэкранный монитора 15" со светодиодной подсветкой. Шесть USB-портов и один разъем для SD-карты памяти дают возможность сохранять полученные изображения и видеоролики, а также распечатывать их на USB-принтере (рис. 2).

Одновременно в межлопаточной области с использованием электронного стетоскопа *3M™ Littmann® 3200* (США) регистрировались легочные звуки в проекционных точках расположения бронхоскопа в легких для последующего анализа и сравнения аускультативных данных с интрапульмональной аудиозаписью².

При тестовых испытаниях в одинаковых для записи условиях сравнивались возможности двух акустических датчиков: микрофона для интрапульмональных исследований и воспринимающей головки стетоскопа. При корреляционном анализе достоверных различий ($p > 0,05$) записей звуковых сигналов (амплитудно-частотных характеристик, продолжительности),



Рис. 2 Видеоприставка *Karl Storz Tele Pack X* (Карл Шторц ГмбХ и Ко. КГ., Германия)

Figure 2. Karl Storz Tele Pack X video unit (Karl Storz GmbH & Co. KG., Germany)

полученных как микрофоном, так и стетоскопом, не выявлено.

АЧХ дыхательных шумов анализировались с помощью программ *Spectrogram 5.0* и *Adobe Audition 10.0*.

Полученные в исследовании результаты обработаны с использованием редактора электронных таблиц *MS Excel 2010* (Microsoft, США), программного решения *GraphPad Prism 7* (GraphPad Company, США) и аналитического программного пакета *Statistica 13* (StatSoft Inc, США). Для обоснования корректности использования параметрических методов обработки проведена проверка нормальности распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка, равенства дисперсий – теста Левена. Внутригрупповые показатели с определением средних арифметических (M) $\pm$ стандартные ошибки среднего (m) рассчитывались методом вариационной статистики. Оцениваемые с помощью t -критерия Стьюдента межгрупповые различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Путем однофакторного дисперсионного анализа определялось влияние организованного фактора (нулевая гипотеза об отсутствии влияния организованного фактора отклонялась при $F > F_{\text{крит.}}; p < 0,05$).

Результаты

Показано, что функция распределения внутригрупповых показателей близка к нормальной. Гомогенность внутригрупповой дисперсии была статистически значимой. Это позволило в оценке внутригрупповых и межгрупповых свойств использовать методы параметрической статистики. У пациентов с ХОБЛ средней тяжести отмечены следующие антропометрические данные: рост – $172 \pm 1,0$ см, масса тела – $76,3 \pm 2,3$ кг, у пациентов с ХОБЛ тяжелой степени – $170 \pm 1,9$ см и $77,9 \pm 2,6$ кг соответственно.

² Абросимов В.Н., Глотов С.И., Бугров С.Ю., Точилин Н.Н. Способ выявления патологии органов дыхания и бронхоскоп для осуществления способа: Патент РФ № 2554211. Зарегистрирован в Государственном реестре полезных моделей РФ 27.05.15.

Межгрупповые различия по t-критерию недостоверны ($p_{\text{рост}} = 0,18$, $p_{\text{масса тела}} = 0,94$). ИМТ у пациентов с ХОБЛ среднетяжелой степени составил $25,5 \pm 0,7$ кг / м²; у пациентов с ХОБЛ тяжелой степени — $26,9 \pm 0,7$ кг / м²; межгрупповые различия по t-критерию также недостоверны ($p = 0,53$).

Рост пациентов с БА среднетяжелой степени составил $169 \pm 1,4$ см, масса тела — $81,8 \pm 2,7$ кг, у пациентов с БА тяжелой степени — $167 \pm 2,4$ см и $86,3 \pm 3,8$ кг соответственно, межгрупповые различия по t-критерию недостоверны ($p_{\text{рост}} = 0,64$, $p_{\text{масса тела}} = 0,14$). ИМТ у пациентов с БА среднетяжелой степени составил $28,3 \pm 0,8$ кг / м², тяжелой степени — $30,6 \pm 1,1$ кг / м², межгрупповые различия по t-критерию недостоверны ($p = 0,21$).

У 11 (64,7 %) пациентов с ХОБЛ среднетяжелой степени выявлен преимущественно эмфизематозный клинический фенотип по GOLD (2018), у 3 (17,6 %) — преимущественно бронхитический фенотип, у 3 (17,6 %) — смешанный.

У 10 (71,4 %) пациентов с ХОБЛ тяжелой степени в основном выявлен эмфизематозный фенотип, у 3 (21,4 %) — бронхитический, у 1 (7,1 %) — смешанный (пациенты были отнесены к разным фенотипам по данным клинического и инструментального обследования (рентгенографии и компьютерной томографии грудной клетки)).

Для уточнения диагностической значимости звуковых явлений при ИПЭА в первую очередь выяснялось, имеется ли статистическое влияние нозологической

формы заболевания (ХОБЛ или БА) на изучаемые потоковые и звуковые показатели. Для этого с помощью ANOVA были сформированы 2 градации организованного фактора «Нозологическая форма» (ХОБЛ и БА соответственно). Эти группы составили пациенты с ХОБЛ и БА средней и тяжелой степени.

В качестве показателей факторного отклика F-статистики (неорганизованные факторы) выступали потоковые и звуковые показатели. В табл. 1 приведены результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния организованного фактора «Нозологическая форма» на изучаемые показатели.

При объяснении результатов, приведенных в табл. 1, отмечено, что наибольшая доля межгрупповой (объясненной или организованной) дисперсии, обусловленной разным влиянием ХОБЛ и БА на потоковые и звуковые показатели, установлена в отношении индекса Тиффно (вероятность ошибки критерия Фишера (P_F) = 0,00002); АЧХ хрипов, средней частоты традиционной аускультации (P_F = 0,0001); продолжительности хрипов, ИПЭА бронхов III порядка (P_F = 0,0027); ОФВ₁ (P_F = 0,0134); продолжительности хрипов традиционной аускультации (P_F = 0,0185). Это означает, что нозологическая форма заболевания достоверно влияет на изменение ряда спирометрических и звуковых показателей.

Влияние нозологической формы на потоковые и аускультативные показатели отражалось в межгрупповых различиях данных показателей у больных ХОБЛ и БА, оцениваемых по критерию Стьюдента (табл. 2).

Таблица 1
Однофакторный дисперсионный анализ влияния организованного фактора «Нозологическая форма» по ряду изучаемых показателей

Table 1
One-factor analysis of variance of the effect of the independent factor “Nosological entity” on a number of studied characteristics

Показатель	Источник вариации	MS	F	P_F	η_F^2
Индекс Тиффно	Между группами	0,22	22,87	0,00002	26,5
	Внутри групп	0,01			
ОФВ ₁	Между группами	1261,09	6,47	0,0134	9,1
	Внутри групп	194,96			
АЧХ хрипов, средняя частота при традиционной аускультации, Гц	Между группами	127226,68	16,89	0,0001	20,8
	Внутри групп	7534,36			
Продолжительность хрипов при традиционной аускультации, мс	Между группами	659,47	5,84	0,0185	8,3
	Внутри групп	112,88			
АЧХ хрипов при ИПЭА в бронхах III порядка, Гц	Между группами	7715,19	2,18	0,1449	3,2
	Внутри групп	3542,64			
Продолжительность хрипов при ИПЭА в бронхах III порядка, мс	Между группами	2529,60	9,71	0,0027	13,1
	Внутри групп	260,56			
АЧХ хрипов при ИПЭА в бронхах IV порядка, Гц	Между группами	3009,39	1,32	0,2556	2,0
	Внутри групп	2286,62			
Продолжительность хрипов при ИПЭА в бронхах IV порядка, мс	Между группами	91,66	0,39	0,5328	0,6
	Внутри групп	233,09			

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АЧХ — амплитудно-частотные характеристики; ИПЭА — интрапульмональная электронная аускультация; MS — факторный отклик; F — величина критерия Фишера; P_F — вероятность ошибки критерия Фишера; η_F^2 — сила влияния организованного фактора (%).

Note: MS, factorial response; F, Fisher test value; P_F , probability of error of the Fisher test; η_F^2 , strength of effect of the independent factor (%).

Таблица 2

Значения ($M \pm m$) исследуемых показателей функционального состояния у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой

Table 2

Values ($M \pm m$) of the studied characteristics of functional status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma

Показатели	Заболевание		p
	ХОБЛ	БА	
	n = 31	n = 35	
ОФВ ₁ пост, %	49,6 ± 13,1	58,4 ± 14,7	0,0134
Индекс Тиффно, ед.	0,46 ± 0,12	0,57 ± 0,07	0,00032
АЧХ хрипов, средняя частота при традиционной аускультации, Гц	372,7 ± 23,6	460,7 ± 117,0	0,00186
Продолжительность хрипов при традиционной аускультации, мс	100,6 ± 9,7	106,9 ± 11,4	0,0185
АЧХ хрипов при ИПЭА в бронхах III порядка, Гц	635,8 ± 45,0	614,1 ± 69,9	0,1449
Продолжительность хрипов при ИПЭА в бронхах III порядка, мс	210,3 ± 19,6	197,9 ± 12,3	0,0027
АЧХ хрипов при ИПЭА в бронхах IV порядка, Гц	556,6 ± 47,5	570,1 ± 48,1	0,2556
Продолжительность хрипов при ИПЭА в бронхах IV порядка, мс	182,8 ± 18,0	185,2 ± 12,4	0,5328

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АЧХ – амплитудно-частотные характеристики; ИПЭА – интрапульмональная электронная аускультация; p – достоверность различий средних по t-критерию Стьюдента.

Note: p, significance of differences in the mean values according to Student's t-test.

Группы пациентов организованы как выборки с разными нозологиями без учета степени тяжести (см. табл. 1, 2). В табл. 3–6 группы больных организованы как выборки с разными степенями тяжести по каждой нозологии (ХОБЛ либо БА). Таким образом, в исследовании отдельно выясняется диагностическая

роль звуковых показателей как в отношении фактора болезни (ХОБЛ и БА; см. табл. 1, 2), так и в отношении ХОБЛ разной степени тяжести (табл. 3, 4) и БА (табл. 5, 6).

На следующем этапе с помощью F-статистики ANOVA проведена оценка статистического влияния

Таблица 3

Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния организованного фактора «Тяжесть хронической обструктивной болезнью легких»

Table 3

One-factor analysis of variance of the effect of the independent factor “Chronic obstructive pulmonary disease severity”

Показатель	Источник вариации	MS	F	P _F	η _F ²
Индекс Тиффно	Между группами	0,167229573	24,09424621	0,00000432	47,2
	Внутри групп	0,007074321			
ОФВ ₁	Между группами	3012,113218	50,01324110	0,000006243	65,2
	Внутри групп	59,96021091			
АЧХ хрипов, средняя частота традиционной аускультации, Гц	Между группами	6300,09443	17,76297444	0,000266621	40,5
	Внутри групп	354,6703297			
Продолжительность хрипов при традиционной аускультации, мс	Между группами	464,1428571	8,048975703	0,008707865	23,6
	Внутри групп	57,66483516			
АЧХ хрипов при ИПЭА, бронхи III порядка, Гц	Между группами	28289,28571	29,35794726	0,0000011	53,0
	Внутри групп	963,5989011			
Продолжительность хрипов, ИПЭА, бронхи III порядка, мс	Между группами	2780,035714	18,59453152	0,000206352	41,6
	Внутри групп	149,5082418			
АЧХ хрипов, ИПЭА, бронхи IV порядка, Гц	Между группами	320143,098	32,5768912	0,00000054	52,7
	Внутри групп	963,5989011			
Продолжительность хрипов, ИПЭА, бронхи IV порядка, мс	Между группами	5404,321429	34,39053513	0,000003495	56,9
	Внутри групп	157,1456044			

Примечание: MS – факторный отклик; F – величина критерия Фишера; P_F – вероятность ошибки критерия Фишера; η_F² – сила влияния организованного фактора (%); ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АЧХ – амплитудно-частотные характеристики; ИПЭА – интрапульмональная электронная аускультация.

Note: MS, factorial response; F, Fisher test value; P_F, probability of error of the Fisher test; η_F², strength of effect of the independent factor (%).

Таблица 4
Статистические показатели ($M \pm m$) функционального состояния у больных хронической обструктивной болезнью легких среднетяжелой и тяжелой степени

Table 4
Statistical indicators ($M \pm m$) of the functional state in patients with moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease

Показатели	Степень ХОБЛ		p
	среднетяжелая	тяжелая	
ОФВ ₁ пост., %	61,27 ± 2,40	39,94 ± 1,43	0,000003
Индекс Тиффно, ед.	0,55 ± 0,02	0,38 ± 0,02	0,00029
АЧХ хрипов, средняя частота традиционной аускультации, Гц	357,14 ± 4,15	385,58 ± 5,17	0,00034
Продолжительность хрипов, традиционной аускультации, мс	94,78 ± 2,11	105,35 ± 2,05	0,0098
АЧХ хрипов при ИПЭА, бронхи III порядка, Гц	599,65 ± 5,40	665,5 ± 8,99	0,0000065
Продолжительность хрипов, ИПЭА, бронхи III порядка, мс	196,28 ± 3,09	221,75 ± 4,17	0,00088
АЧХ хрипов при ИПЭА, бронхи IV порядка, Гц	511,42 ± 4,04	593,91 ± 6,78	0,0000026
Продолжительность хрипов, ИПЭА, бронхи IV порядка, мс	169,42 ± 3,25	193,88 ± 3,40	0,00011

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АЧХ – амплитудно-частотные характеристики; ИПЭА – интрапульмональная электронная аускультация; p – достоверность различий средних по t-критерию Стьюдента.

Note: p, significance of differences in the mean values according to Student's t-test.

Таблица 5
Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния организованного фактора «Тяжесть бронхиальной астмы»

Table 5
One-factor analysis of variance of the effect of the independent factor “Severity of asthma”

Показатель	Источник вариации	MS	F	P _F	η _F ²
ОФВ ₁	Между группами	6355	214,63	0,00000020	86,6
	Внутри групп	29,61			
Индекс Тиффно	Между группами	0,0565	14,15	0,0007	29,7
	Внутри групп	0,004			
АЧХ хрипов, средняя частота традиционной аускультации, Гц	Между группами	408469	236,11	0,0000002	87,7
	Внутри групп	1730			
Продолжительность хрипов, традиционной аускультации, мс	Между группами	689,22	6,13	0,0186	15,6
	Внутри групп	112,35			
АЧХ хрипов при ИПЭА, бронхи III порядка, Гц	Между группами	119481	84,71	0,0000002	71,6
	Внутри групп	1410,4			
Продолжительность хрипов, ИПЭА, бронхи III порядка, мс	Между группами	17,056	0,11	0,743	0,3
	Внутри групп	156,5			
АЧХ хрипов, ИПЭА, IV порядка, Гц	Между группами	48302	52,39	0,0000002	61,3
	Внутри групп	921,9			
Продолжительность хрипов, ИПЭА, бронхи IV порядка, мс	Между группами	20,061	0,13	0,724	0,3
	Внутри групп	158,29			

Примечание: MS – факторный отклик; F – величина критерия Фишера; P_F – вероятность ошибки критерия Фишера; η_F² – сила влияния организованного фактора (%); ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АЧХ – амплитудно-частотные характеристики; ИПЭА – интрапульмональная электронная аускультация.

Note: MS, factorial response; F, Fisher test value; P_F, probability of error of the Fisher test; η_F², strength of effect of the independent factor (%).

организованного фактора «Тяжесть ХОБЛ» на ряд спирометрических и звуковых показателей пациентов. В состав организованного фактора «Тяжесть ХОБЛ» вошли 2 градации: среднетяжелая и тяжелая степень заболевания (табл. 3).

В табл. 4 приведены средние значения с ошибкой ($M \pm m$) потоковых и звуковых показателей у больных ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой степени с оценкой межгрупповых различий по критерию Стьюдента.

Расчет степени влияния организованного фактора «Тяжесть БА» при проведении однофакторного дисперсионного анализа позволил установить факторный отклик изучаемых параметров (табл. 5). В состав организованного фактора «Тяжесть БА» вошли 2 градации БА – среднетяжелой и тяжелой степени.

В табл. 6 приведены средние значения с ошибкой ($M \pm m$) исследуемых показателей у больных БА раз-

Таблица 6
Значения ($M \pm m$) исследуемых показателей у больных бронхиальной астмой разной степени тяжести

Table 6
Values ($M \pm m$) of the studied characteristics in patients with asthma of varying severity

Показатели	Степень тяжести БА		p
	среднетяжелая	тяжелая	
	n = 19	n = 16	
ОФВ ₁ , %	70,7 ± 5,9	43,7 ± 4,8	0,000068
Индекс Тиффно, ед.	0,61 ± 0,05	0,53 ± 0,08	0,00076
АЧХ хрипов, средняя частота традиционной аускультации, Гц	361,6 ± 45,3	578,4 ± 36,6	0,000063
Продолжительность хрипов, традиционной аускультации, мс	102,8 ± 10,4	111,8 ± 10,8	0,0186
АЧХ хрипов при ИПЭА, бронхи III порядка, Гц	560,5 ± 35,0	677,8 ± 40,5	0,000091
Продолжительность хрипов, ИПЭА, бронхи III порядка, мс	198,5 ± 13,0	197,1 ± 11,9	0,7434
АЧХ хрипов при ИПЭА, бронхи IV порядка, Гц	536,1 ± 26,6	610,6 ± 34,3	0,0000541
Продолжительность хрипов, ИПЭА, бронхи IV порядка, мс	185,9 ± 14,2	184,4 ± 10,3	0,7241

Примечание: БА – бронхиальная астма; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АЧХ – амплитудно-частотные характеристики; ИПЭА – интрапульмональная электронная аускультация; p – достоверность различий средних по t-критерию Стьюдента.

Note: p, significance of differences in the mean values according to Student's t-test.

ной степени тяжести с оценкой межгрупповых различий по критерию Стьюдента.

Обсуждение

С целью проверки диагностической значимости ИПЭА исследовались показатели специфичности и чувствительности метода. Для оценки специфичности измерялся факторный отклик возникающих звуковых явлений при разных формах патологии системы дыхания, т. е. определялось влияние специфики болезни (как нозологической формы) на аускультативные признаки. Для решения этой задачи группы пациентов были организованы как выборки с разными нозологиями без учета степени тяжести. Оценка чувствительности метода проводилась путем изучения факторного отклика звуковых явлений ИПЭА пациентов с одной и той же патологией (ХОБЛ или БА), но разной степени тяжести. Для этого группы больных были организованы как выборки с разной степенью тяжести по каждой нозологии (отдельно ХОБЛ, отдельно БА).

Таким образом, в исследовании отдельно выяснялась диагностическая роль звуковых показателей как в отношении нозологической формы болезни (ХОБЛ и БА), так и в отношении разной степени тяжести ХОБЛ или БА.

При проведении дисперсионного анализа методом ANOVA отмечено, что наибольшее влияние фактор «Нозологическая форма» (см. табл. 1) оказывал на индекс Тиффно ($F = 22,87$; $p = 0,00002$), изменения которого на 26,5 % определялись данным фактором. В меньшей степени достоверное влияние организованного фактора испытывали АЧХ при традиционной форме экстрапульмональной аускультации ($F = 16,89$; $p = 0,0001$, сила влияния организованного фактора ($\eta_F^2 = 20,8$). Меньшее, но статистически достоверное влияние испытывали такие показатели, как ОФВ₁ ($F = 6,47$; $p = 0,0134$; $\eta_F^2 = 9,1$); продолжительность хрипов при традиционной внелегочной аускультации

($F = 5,84$; $p = 0,0185$; $\eta_F^2 = 8,3$); при ИПЭА бронхов III порядка ($F = 9,71$; $p = 0,0027$; $\eta_F^2 = 13,1$).

Не определено достоверного влияния фактора «Нозологическая форма» на показатели «Амплитуда» и «Частота интрапульмональных звуков» при исследовании бронхов III ($F = 2,18$; $p = 0,1449$; $\eta_F^2 = 3,2$) и IV ($F = 1,32$; $p = 0,2556$; $\eta_F^2 = 2,0$) порядка, длительность хрипов при ИПЭА бронхов IV ($F = 0,39$; $p = 0,5328$; $\eta_F^2 = 0,6$) порядка.

Наибольшие различия между пациентами ХОБЛ и БА (см. табл. 2) наблюдались по индексу Тиффно ($p = 0,00032$), АЧХ хрипов при традиционной форме экстрапульмональной аускультации ($p = 0,00186$); меньшие, но достоверные различия – по ОФВ₁ ($p = 0,0134$), длительности хрипов при традиционной внелегочной аускультации ($p = 0,0185$), длительности хрипов при ИПЭА бронхов III порядка ($p = 0,0027$). У больных ХОБЛ и БА не выявлено различий по амплитуде и частоте интрапульмональных звуков при исследовании бронхов III ($p = 0,1449$) и IV ($p = 0,2556$) порядка, продолжительности хрипов при ИПЭА бронхов IV порядка ($p = 0,5328$).

По результатам однофакторного дисперсионного анализа показано статистически достоверно значимое влияние организованного фактора «Тяжесть ХОБЛ» (см. табл. 3) на результаты постбронходилатационного теста ОФВ₁ ($F = 50$; $p = 0,000006$), сила влияния организованного фактора на 65,8 % определяла изменения измеряемого признака, что подтверждает диагностическое значение бронходилатационного теста ОФВ₁ при определении степени тяжести ХОБЛ.

Несколько меньший факторный отклик наблюдался в отношении индекса Тиффно ($F = 24$; $p = 0,000004$), а сила влияния организованного фактора почти наполовину (48,7 %) определяла изменение этого показателя.

Очень важные сведения получены при дисперсионном факторном анализе звуковых феноменов (АЧХ хрипов в разных точках аускультации и их

продолжительность) в ходе экстрапульмональной аускультации и ИПЭА. Так, АЧХ хрипов в ходе традиционной аускультации достоверно изменяются под влиянием фактора «Степень тяжести ХОБЛ» ($F = 17,7$; $p = 0,0002$), при этом сила влияния организованного фактора на 40,2 % определяла изменения измеряемого признака. Продолжительность хрипов при традиционной аускультации легких зависела от тяжести ХОБЛ ($F = 8,0$; $p = 0,008$) и изменялась с силой 23,6 %. При ИПЭА в бронхах III порядка АЧХ испытывают более высокую зависимость от тяжести ХОБЛ ($F = 29,3$; $p = 0,0000011$), при этом сила влияния организованного фактора на 53 % определяла изменение признака. Длительность хрипов при данной аускультации также зависела от тяжести ХОБЛ ($F = 18,5$; $p = 0,0002$) и на 41,6 % определялась данным фактором.

Показатели ИПЭА в бронхах IV порядка еще больше зависели от тяжести ХОБЛ: АЧХ хрипов испытывают очень значительную зависимость от организованного фактора ($F = 32,5$; $p = 0,0000005$), который изменяет АЧХ с силой 52,7 %. Длительность хрипов при данной локализации ИПЭА также зависела от тяжести ХОБЛ ($F = 34,4$; $p = 0,000003$) и на 56,9 % определялась организованным фактором. Это позволяет предположить, что ИПЭА позволяет осуществлять оценку звуковых феноменов, характерных для ХОБЛ.

Большинство потоковых и аускультативных признаков имели достоверные различия в группах пациентов с ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой степени (см. табл. 4). При этом среди аускультативных показателей наибольшие различия продемонстрированы по интрапульмональным звуковым параметрам (частота и продолжительность хрипов; $p < 0,0001$).

Наиболее значительные межгрупповые различия наблюдались по АЧХ хрипов при ИПЭА в просвете бронхов IV порядка ($p = 0,0000026$) и существенно превышали соответствующие звуковые феномены при классической аускультации с поверхности грудной клетки ($p = 0,00034$). Это указывает на высокую диагностическую значимость аускультативных феноменов при ИПЭА легких для оценки состояния пациентов при ХОБЛ разной степени тяжести. При видеосъемке в просветах бронхов III и IV порядков выявлены бронхообструкция (более выраженная при тяжелой степени) и наличие флаттера (особенно на уровне бифуркации бронхов III и IV порядка). АЧХ в области флаттера составляла 400 Гц.

Наиболее существенное влияние организованного фактора «Тяжесть БА» (см. табл. 5) отмечено на результаты потокового теста ОФВ1 ($F = 214,6$; $p = 0,0000002$), при этом сила влияния степени тяжести БА на 86,6 % определяла изменения измеряемого признака, что подтверждает ведущую роль обструкции в формировании звуковых феноменов у больных БА разной степени тяжести. Несколько меньший факторный отклик наблюдался в отношении индекса Тиффно ($F = 6,3$; $p = 0,0007$), при этом сила влияния организованного фактора на 29,7 % определяла изменение этого показателя.

При анализе степени влияния тяжести БА на АЧХ хрипов в разных точках аускультации и их продол-

жительности в ходе экстрапульмональной аускультации и ИПЭА отмечен ряд особенностей. АЧХ хрипов в ходе экстрапульмональной аускультации очень значимо и достоверно изменяется под влиянием фактора «Степень тяжести БА» ($F = 84,71$; $p = 0,0000002$), при этом сила влияния организованного фактора на 87,7 % определяла изменения измеряемого признака.

Продолжительность хрипов при традиционной аускультации в меньшей степени зависела от тяжести БА ($F = 6,1$; $p = 0,018$) и изменялась с силой 15,6 %. При ИПЭА в бронхах III порядка АЧХ испытывают очень высокую зависимость от тяжести БА ($F = 84,7$; $p = 0,0000002$), при этом сила влияния организованного фактора на 76 % определяла изменение признака. Продолжительность хрипов при данной аускультации практически не зависела от тяжести БА ($F = 0,11$; $p = 0,743$) и всего на 0,3 % определялась действием данного фактора. Показатели ИПЭА в бронхах IV порядка существенно зависели от тяжести БА: АЧХ испытывают значительную зависимость от организованного фактора ($F = 52,3$; $p = 0,0000002$), который изменяет характеристики звука с силой 61,3 %. Длительность хрипов при данной локализации ИПЭА не зависела от тяжести БА ($F = 0,13$; $p = 0,72$) и всего на 0,3 % определялась организованным фактором.

Большинство рассматриваемых параметров, приведенных в табл. 6, имели достоверные межгрупповые различия у пациентов с БА среднетяжелой и тяжелой степени. Среди аускультативных показателей наибольшие различия демонстрировали интрапульмональные звуковые параметры. Наиболее значительные межгрупповые различия наблюдались в АЧХ хрипов при ИПЭА в просвете бронхов III ($p = 0,000091$) и IV ($p = 0,000054$) порядка; в меньшей степени – в АЧХ при классической аускультации с поверхности грудной клетки ($p = 0,00063$). Это указывает на диагностическую значимость аускультативных феноменов при ИПЭА легких для оценки функционального состояния пациентов при БА разной степени тяжести. При видеосъемке в просветах бронхов III и IV порядка обнаруживалась бронхообструкция (более выраженная при тяжелой степени БА), наличие слизи (в некоторых участках отмечалось дрожание подобное струне) и флаттера (особенно на уровне бифуркации бронхов III и IV порядка). АЧХ в области флаттера составляла 550 Гц.

Полученные результаты позволяют предположить, что в патогенезе возникновения сухих хрипов принимают участие следующие факторы:

- бронхообструкция и ее выраженность;
- флаттер и мокрота в просвете бронхиального дерева.

С усилением бронхообструкции фиксируются хрипы более высокочастотных АЧХ на уровне бронхов III и IV порядка. У больных ХОБЛ и БА не выявлено различий по амплитуде и частоте интрапульмональных звуков при исследовании бронхов III ($p = 0,1449$) и IV ($p = 0,2556$) порядка, по продолжительности хрипов – при ИПЭА бронхов IV порядка ($p = 0,5328$). Это свидетельствует о том, что АЧХ хрипов бронхообструкции при БА и ХОБЛ примерно одинаковые

(пациенты были вне обострения, возможно, при обострении параметры АЧХ хрипов будут различаться (*L.P.Malmberg et al.*) [16].

По результатам видеосъемки показано, что как при БА, так и при ХОБЛ присутствует флаттер (особенно в области деления бронхов III и IV порядка). Срединные АЧХ здесь разные, более выражены при БА. Возможно, это связано с тем, что бронхи при БА не теряют эластичности. Это также влияет на возникновение хрипов. В некоторых участках бронхиального дерева отмечена тягучая мокрота, которая иногда дрожит как струна, а также ответственна за формирование более высокочастотных хрипов.

ИПЭА более информативна в сравнении с электронной аускультацией поверхности грудной клетки. Она позволяет обеспечить тонкий анализ акустико-биомеханического феномена свистящего дыхания у больных БА и ХОБЛ. Установлено, что по мере приближения к очагу генерации свистящих хрипов отмечается повышение АЧХ хрипов и снижение уровня внешних акустических шумов при увеличении амплитуды звуковых волн.

Синхронный анализ видеозаписи трахеобронхального дерева и звуковой регистрации свистящих хрипов дает возможность оценить механизм возникновения хрипов у больных ХОБЛ и БА, оценить значение флаттера в появлении свистящего дыхания, роль слизи в возникновении хрипов. К преимуществам метода относится отсутствие зависимости получаемых результатов от индивидуальных особенностей телосложения пациента и внешних шумов.

Метод ИПЭА во многом экспериментальный, а показания к его проведению пока ограничены следующими случаями:

- при установлении диагноза БА;
- при проведении дифференциальной диагностики хронических обструктивных заболеваний;
- при выявлении обструкции бронхов III и IV порядка.

Однако по результатам исследования подтверждено, что ИПЭА является перспективным направлением в пульмонологии для получения дополнительной диагностической информации и повышения эффективности диагностического процесса и последующего лечения. Внедрение данного метода позволит своевременно оценить механизмы развития патологических процессов в воздухоносных дыхательных путях, что обеспечит диагностику хронических заболеваний легких еще до стадии выраженных клинических проявлений и позволит организовать динамическое наблюдение за течением БА и ХОБЛ.

Заключение

При оценке звуковых явлений, регистрируемых при проведении ИПЭА, выделяется ряд показателей, имеющих статистически достоверную диагностическую значимость. Организованный фактор «Нозологическая форма заболевания» (ХОБЛ или БА) оказывал достоверное влияние на изменение таких звуковых феноменов, как АЧХ хрипов средних частот

и продолжительность хрипов при ИПЭА бронхов III порядка.

Организованный фактор «Тяжесть ХОБЛ» на 53 % определял изменения АЧХ хрипов при ИПЭА в бронхах III порядка и на 41 % — длительность хрипов в этих бронхах. Показатели ИПЭА в бронхах IV порядка еще больше зависели от тяжести ХОБЛ: АЧХ хрипов испытывают очень значительную (52 %) зависимость от организованного фактора. Длительность хрипов при данной локализации ИПЭА также зависела от тяжести ХОБЛ на 56,9 % и определялась организованным фактором «Тяжесть ХОБЛ».

При ИПЭА в бронхах III порядка АЧХ испытывают очень высокую зависимость от тяжести БА, при этом сила влияния организованного фактора на 76 % определяла изменение признака. Показатели ИПЭА в бронхах IV порядка существенно зависели от тяжести БА: АЧХ испытывают значительную зависимость от организованного фактора, который изменяет характеристики звука с силой 61,3 %.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2023. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> [Accessed: May 01, 2023].
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 393–447. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации. 2023. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf
5. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 587–594. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594.
6. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392.
7. Косяков А.В. Комплексный подход к оценке функционального статуса пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2021; 9 (4): 553–558. DOI: 10.23888/HMJ202194553-558.
8. Рогачиков А.И., Урясьев О.М. Техника ингаляции лекарственных средств и контроль над бронхиальной астмой. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П.Павлова*. 2016; 24 (3): 86–91. DOI: 10.17816/PAVLOVJ2016386-91.
9. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur. Res. J.* 1996; 9 (4): 687–695. DOI: 10.1183/09031936.96.09040687.
10. Pasterkamp H., Kraman S., Wodicka G. Respiratory Sounds. Advances beyond the stethoscope. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (3 Pt 1): 974–987. DOI: 10.1164/ajrccm.156.3.9701115.
11. Andres E., Gass R., Charloux A. et al. Respiratory sound analysis in the era of evidence-based medicine and the world of medicine 2.0. *J. Med. Life*. 2018; 11 (2): 89–106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6101681/>
12. Sarkar M., Madabhavi I., Niranjan N. Dogra M. Auscultation of the respiratory system. *Ann. Thorac. Med.* 2015; 10 (3): 158–168. DOI: 10.4103/1817-1737.160831.

13. Дмитриев А.В., Филимонова Т.А., Шаровская Г.И. Метод электронной аускультации: использование у детей с целью диагностики бронхиальной астмы. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П.Павлова*. 2011; 19 (2): 15–15. DOI: 10.17816/PAVLOVJ192.
14. Глотов С.И., Бяловский Ю.Ю., Жукова Л.А. и др. Многообразие вербальных и амплитудно-частотных характеристик хрипов у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от выраженности бронхиальной обструкции и одышки. *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 750–755. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-750-755.
15. Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Поляков Д.В. и др. Аускультация легких: патогенетические основы формирования дыхательных шумов. *Пульмонология*. 2022; 32 (1): 118–126. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-118-126.
16. Malmberg L. P., Pesu L., Sovijärvi A. R. Significant differences in flow standardised breath sound spectra in patients with chronic obstructive pulmonary disease, stable asthma, and healthy lungs. *Thorax*. 1995; 50 (12): 1285–1291. DOI: 10.1136/thx.50.12.1285.
17. Gavriely N., Palti Y., Alroy G., Grotberg J.B. Measurement and theory of wheezing breath sound. *J. App. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1984; 57: 481–492. DOI: 10.3390/s130607399.
18. Абросимов В.Н. Бронхиальная астма, свистящие хрипы, флаттер. Возможные взаимоотношения. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 719–724. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-719-724.
19. Петров Ю.В., Глотов С.И., Абросимов В.Н. Первый опыт применения интрапульмональной электронной аускультации у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2015; (4): 45–49. Доступно на: <https://naukamolod.rzgm.ru/art/173>
20. Puig F., Rico F., Almendros I. et al. Vibration enhances interleukin-8 release in a cell model of snoring-induced airway inflammation. *Sleep*. 2005; 28 (10): 1312–1316. DOI: 10.1093/sleep/28.10.1312
21. Almendros I., Carreras A., Ramírez J. et al. Upper airway collapse and reopening induce inflammation in a sleep apnoea model. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (2): 399–404. DOI: 10.1183/09031936.00161607.
22. Akasaka K., Konno K., Ono Y. et al. Acoustical studies on respiratory sounds in asthmatic patients. *Tohoku J. Exp. Med.* 1975; 117 (4): 323–333. DOI: 10.1620/tjem.117.323.
23. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> / [Accessed: May 11, 2020].
24. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention. A Guide for Health Care Professional. 2018 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/02/WMS-GOLD-2018-Feb-Final-to-print-v2.pdf>
25. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
26. Graham B. L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rcm.201908-1590ST.
27. Ministry of Health of the Russian Federation. [Chronic obstructive pulmonary disease: Clinical guidelines]. 2023. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf (in Russian).
28. Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R. [New concept and algorithm for the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 587–594. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594 (in Russian).
29. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392 (in Russian).
30. Kosyakov A.V. [Complex approach to assessment of functional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2021; 9 (4): 553–558. DOI: 10.23888/HMJ20194553-558 (in Russian).
31. Rogachykov A.I., Uryasev O.M. [The medication inhale technology and asthma control]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P.Pavlova*. 2016; 24 (3): 86–91. DOI: 10.17816/PAVLOVJ2016386-91 (in Russian).
32. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur. Res. J.* 1996; 9 (4): 687–695. DOI: 10.1183/09031936.96.09040687.
33. Pasterkamp H., Kraman S., Wodicka G. Respiratory Sounds. Advances beyond the stethoscope. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (3, Pt 1): 974–987. DOI: 10.1164/ajrcm.156.3.9701115.
34. Andres E., Gass R., Charloux A. et al. Respiratory sound analysis in the era of evidence-based medicine and the world of medicine 2.0. *J. Med. Life*. 2018; 11 (2): 89–106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6101681/>
35. Sarkar M., Madabhavi I., Niranjana N. Dogra M. Auscultation of the respiratory system. *Ann. Thorac. Med.* 2015; 10 (3): 158–168. DOI: 10.4103/1817-1737.160831.
36. Dmitriev A.V., Filimonova T.A., Sharovskaja G.I. [The method electronic auscultation: use children for the diagnostics of the bronchial asthma]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P.Pavlova*. 2011; 19 (2): 15–15. DOI: 10.17816/PAVLOVJ192 (in Russian).
37. Glotov S.I., Byalovskiy Yu.Yu., Zhukova L.A. et al. [Variety of verbal and amplitude-frequency characteristics of wheezing in patients with bronchial asthma, depending on the severity of bronchial obstruction and shortness of breath]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 750–755. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-750-755 (in Russian).
38. Arutyunov G.P., Kolesnikova E.A., Polyakov D.V. et al. [Lung auscultation: Pathogenic mechanisms underlying the respiratory sounds]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (1): 118–126 DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-118-126 (in Russian).
39. Malmberg L. P., Pesu L., Sovijärvi A. R. Significant differences in flow standardised breath sound spectra in patients with chronic obstructive pulmonary disease, stable asthma, and healthy lungs. *Thorax*. 1995; 50 (12): 1285–1291. DOI: 10.1136/thx.50.12.1285.
40. Gavriely N., Palti Y., Alroy G., Grotberg J.B. Measurement and theory of wheezing breath sound. *J. App. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1984; 57: 481–492. DOI: 10.3390/s130607399.
41. Abrosimov V.N. [Bronchial asthma, wheezing, flatter: probable relationships]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (6): 719–724. DOI: 10.18093/08690189201626671974 (in Russian).
42. Petrov Yu.V., Glotov S.I., Abrosimov V.N. First experience of intrapulmonary electronic auscultation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2015; (4): 45–49. Available at: <https://naukamolod.rzgm.ru/art/173> (in Russian).
43. Puig F., Rico F., Almendros I. et al. Vibration enhances interleukin-8 release in a cell model of snoring-induced airway inflammation. *Sleep*. 2005; 28 (10): 1312–1316. DOI: 10.1093/sleep/28.10.1312
44. Almendros I., Carreras A., Ramírez J. et al. Upper airway collapse and reopening induce inflammation in a sleep apnoea model. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (2): 399–404. DOI: 10.1183/09031936.00161607.
45. Akasaka K., Konno K., Ono Y. et al. Acoustical studies on respiratory sounds in asthmatic patients. *Tohoku J. Exp. Med.* 1975; 117 (4): 323–333. DOI: 10.1620/tjem.117.323.
46. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> / [Accessed: May 11, 2020].

Поступила: 12.12.23
Принята к печати: 24.04.24

References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2023. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> [Accessed: May 01, 2023].
2. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (3): 393–447. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447 (in Russian).
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>

24. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention. A Guide for Health Care Professional. 2018 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/02/WMS-GOLD-2018-Feb-Final-to-print-v2.pdf>
25. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. [National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
26. Graham B. L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.

Received: December 12, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Глотов Сергей Иванович — к. м. н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я.Гармаша Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-19-37; e-mail: sergeyglot@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4445-4480>)

Sergei I. Glotov, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Associate Professor, Department of Faculty Therapy named after Professor V.Ya.Garmash, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional "Ryazan State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel: (4912) 97-19-37; e-mail: sergeyglot@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4445-4480>)

Уряшев Олег Михайлович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.Я.Гармаша Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-18-02; e-mail: uryasev08@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>)

Oleg M. Uryasev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Faculty Therapy named after Professor V.Ya.Garmash, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional "Ryazan State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel: (4912) 97-18-02; e-mail: uryasev08@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>)

Бяловский Юрий Юльевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-18-84; e-mail: b_uu@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6769-8277>)

Yuriy Yu. Byalovskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pathophysiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional "Ryazan State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-18-84; e-mail: b_uu@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6769-8277>)

Булатецкий Сергей Владиславович — д. м. н., доцент, профессор кафедры патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-18-84; e-mail: dr_bsv@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6023-7523>)

Sergei V. Bulatetskiy, Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor Department of Pathophysiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional "Ryazan State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel: (4912) 97-18-84; e-mail: b_uu@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6023-7523>)

Пономарева Ирина Борисовна — к. м. н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я.Гармаша Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-19-37; e-mail: docib@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0273-4388>)

Irina B. Ponomareva, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Associate Professor, Department of Faculty Therapy named after Professor V.Ya.Garmash, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional "Ryazan State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel: (4912) 97-19-37; e-mail: docib@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0273-4388>)

Участие авторов

Глотов С.И. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, обзор литературы, написание текста

Уряшев О.М. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование

Бяловский Ю.Ю. — анализ полученных данных, написание текста, редактирование

Булатецкий С.В. — анализ полученных данных, написание текста, редактирование

Пономарева И.Б. — сбор и обработка материала, обзор литературы
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

Glotov S.I. — development of research concept and design, collection and processing of the material, analysis of the data obtained, literature review, text writing

Uryasev O.M. — development of the concept and design of the study, editing

Byalovskiy Yu.Yu. — analysis of the obtained data, text writing, editing

Bulatetskiy S.V. — analysis of the obtained data, text writing, editing

Ponomareva I.B. — collection and processing of the material, literature review
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.

Особенности суточного профиля артериальной ригидности у пациентов с фенотипом бронхиальной астмы с ожирением

Н.А.Кароли¹ ✉, О.Т.Зарманбетова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

² Государственное бюджетное учреждение Республики Дагестан «Ногайская центральная районная больница»: 368850, Россия, Республика Дагестан, Ногайский район, с. Терекли-Мектеб, ул. Станкевича, 1

Резюме

Коморбидность бронхиальной астмы (БА) и ожирения представляет в настоящее время несомненный интерес, т. к. их взаимное влияние является особой клинической ситуацией и создает все условия для развития кардиоваскулярных нарушений. **Целью** исследования явился анализ параметров суточного мониторингирования артериальной ригидности (АР) у пациентов с БА с избыточной массой тела и ожирением. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие пациенты с БА вне периода обострения ($n = 100$). В соответствии со значениями индекса массы тела пациенты были распределены на 3 группы: 1-я ($n = 36$) — лица с нормальной массой тела, 2-я ($n = 40$) — с избыточной массой тела, 3-я ($n = 24$) — с ожирением. В ходе исследования проводилось мониторингирование суточной АР, оценивались скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте, индекс АР, индекс аугментации. **Результаты.** В результате исследования выявлено повышение АР за сутки, дневные и ночные часы у пациентов с БА и сопутствующим ожирением. Более чем у 80 % больных с фенотипом БА и ожирения отмечено повышение СРПВ в аорте > 10 м / с в дневное время. **Заключение.** У пациентов с БА и ожирением отмечается повышение суточной АР. Соответственно, у этих пациентов увеличивается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Ключевые слова: бронхиальная астма, жесткость сосудистой стенки, скорость распространения пульсовой волны, ожирение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

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

© Кароли Н.А., Зарманбетова О.Т., 2024

Для цитирования: Кароли Н.А., Зарманбетова О.Т. Особенности суточного профиля артериальной ригидности у пациентов с фенотипом бронхиальной астмы с ожирением. *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 700–707. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-700-707

24-hour arterial stiffness profile in asthma patients with obesity

Nina A. Karoli¹ ✉, Otebike T. Zarmanbetova²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: ul. Bol'shaya Kazach'ya 112, Saratov, 410012, Russia

² State Budgetary Institution of the Republic of Dagestan “Nogai Central District Hospital”: ul. Stankevicha 1, Nogai district, Terekli-Mekteb village, Dagestan Republic, 368850, Russia

Abstract

Obesity is an important comorbidity in patients with asthma, and this combination is associated with increased cardiovascular risk. **The aim** of the study was to evaluate 24-hour arterial stiffness in asthma patients with excess body weight and obesity. **Methods.** The study included 100 patients with asthma who were divided into three groups according to their body mass index (BMI). The first group included 36 patients with normal BMI, the second — 40 patients with excess body weight, the third — 24 patients with obesity. The vascular stiffness parameters were evaluated in all patients using BPlab. Aortic pulse wave velocity, augmentation index, and arterial stiffness index were also assessed. **Results.** The 24-hour arterial stiffness, daytime and nighttime arterial stiffness values were increased in the patients with asthma and obesity. More than 80% of the asthma patients with obesity have higher pulse wave velocity in the daytime. **Conclusion.** Patients with bronchial asthma with obesity represent the risk of developing cardiovascular diseases and their complications.

Key words: asthma, arterial stiffness, aortic pulse wave velocity, augmentation index, obesity.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. There was no financial support for the study.

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

© Karoli N.A., Zarmanbetova O.T., 2024

For citation: Karoli N.A., Zarmanbetova O.T. 24-hour arterial stiffness profile in asthma patients with obesity. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (5): 700–707 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-700-707

Ввиду неуклонного роста распространенности избыточной массы тела (МТ) и ожирения, масштабы этой важной медико-социальной проблемы приобрели характер мировой неинфекционной пандемии [1, 2]. Согласно клиническим рекомендациям, ожирение представляет собой хроническое гетерогенное заболевание, которое проявляется избыточным образованием жировой ткани, имеет высокий кардиометаболический риск, и как следствие, может приводить к специфическим осложнениям и ассоциированным с ним сопутствующим заболеваниям [1]. Повышенный индекс МТ (ИМТ) является фактором риска развития, персистенции и тяжести симптомов бронхиальной астмы (БА) [3]. С современных позиций БА и ожирение рассматриваются не как коморбидная патология, а как самостоятельный фенотип [4]. Особенностями этого фенотипа являются тяжелое течение БА, низкий уровень контроля над симптомами, сложности в терапии, частые обострения и связанные с этим госпитализации [5].

По данным *A. Stureson et al.* (2023), ожирение достоверно связано с повышенным риском смерти от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у взрослых больных БА [6]. По данным исследований последних лет, посвященных изучению роли БА в развитии ССЗ, показано, что риск ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний и сердечной недостаточности у пациентов с БА выше, чем в общей популяции [7].

В последние годы проведено большое количество исследований, по результатам которых подтверждено значение артериальной ригидности (АР) как важного независимого предиктора ССЗ и их осложнений [8]. Исследование АР рекомендовано Европейским обществом гипертонии и Европейским обществом кардиологов с целью оценки сосудистой стенки как органа-мишени при ССЗ [9]. Особый интерес представляет исследование показателей в течение суток, что позволяет оценивать параметры АР в условиях повседневной жизни, во время физической активности и отдыха, в дневное время и во время ночного сна [10].

Целью исследования явилось изучение особенностей суточного профиля АР у пациентов с фенотипом БА с ожирением.

Материалы и методы

В открытое исследование были включены пациенты с БА вне периода обострения ($n = 100$: 37 мужчин, 63 женщины; средний возраст — $53,8 \pm 6,9$ года; продолжительность заболевания — $12,0 (9,0; 18,0)$ лет), наблюдавшихся в пульмонологическом центре Государственного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница» в 2014–2019 гг.

В соответствии со значениями ИМТ пациенты были распределены на 3 группы:

- 1-я ($n = 36$) — лица с нормальной массой тела;
- 2-я ($n = 40$) — пациенты с избыточной массой тела;
- 3-я ($n = 24$) — пациенты с ожирением (I ($n = 19$) и II ($n = 5$) степени).

Критерии включения:

- возраст 35–65 лет;
- диагноз БА, установленный в соответствии с общепринятыми клинико-лабораторными и функциональными критериями Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global INitiative for Asthma* — GINA, 2015) по результатам исследования функции внешнего дыхания.

Критерии исключения:

- заболевания сердца (ИБС, пороки сердца, миокардит, кардиомиопатии);
- сахарный диабет;
- вторичная артериальная гипертензия (АГ);
- неконтролируемая или резистентная АГ, другие заболевания дыхательной системы;
- онкологические заболевания в анамнезе;
- обострение хронических заболеваний в период исследования;
- наличие таких нарушений ритма, как постоянная форма фибрилляции или трепетания предсердий.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

У всех пациентов проводилось суточное мониторирование АР (СМАР) с использованием аппарата *BPLab* МнСДП-2 (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия), показатели жесткости оценивались посредством прикладной программы *Vasotens* на основе математической обработки записей осциллограмм давления. Среди параметров артериальной жесткости оценивались индекс АР (ИАР), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте, индекс аугментации (ИА).

Для решения проблемы зависимости АР от величины артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в программном обеспечении *BPLab* предусмотрен расчет величин, приведенных к показателям систолического артериального давления (САД) 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 и 75 в минуту: СРПВ, приведенная к показателям САД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 в минуту (СРПВ_{100-60}), ИАР, приведенный к показателям САД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 в минуту (ИАР_{100-60}), ИА, приведенный к показателю ЧСС 75 в минуту (ИА_{75}).

Для анализа суточного ритма СРПВ использовалось рационализаторское предложение № 2993 от 20.03.18 «Способ оценки суточного ритма скорости распространения пульсовой волны в аорте» [10].

Статистический анализ выполнен с применением пакета прикладных программ *Statistica 10.0 (StatSoft)*. Для проверки соответствия распределения признака нормальному распределению применялся критерий Шапиро–Уилка, нормальным считалось распределение при $p > 0,05$. Для описания нормально распределенных количественных признаков использовались среднее значение признака и среднее квадратичное

отклонение ($M \pm SD$); для описания распределения признаков, отличающегося от нормального, указывались медиана (Me), верхний и нижний квартили Me ($Q25$; $Q75$). Для сравнения двух групп с нормальным распределением количественного признака определялся t -критерий Стьюдента для независимых групп. При отклонении распределения от нормального для сравнения значимости межгрупповых различий количественных значений применялся тест Манна–Уитни. Для сравнения выборок по качественным показателям использовался критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Больные с избыточной МТ значимо не отличались от пациентов с нормальным ИМТ. Пациенты с ожирением были несколько старше лиц с нормальным ИМТ, у них выявлены менее контролируемая БА, больше обострений в течение 1 года, более выраженная обструкция, в 1,6 раза чаще отмечалось наличие АГ (табл. 1).

При изучении показателей СМАР у пациентов с избыточной МТ отмечено повышение среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей СРПВ и ИА, среднесуточного и средненочного ИАР, а также снижение степени ночного снижения СРПВ ($CHC_{СРПВ}$) по сравнению с лицами с нормальным ИМТ (табл. 2).

У пациентов с БА и ожирением отмечено повышение среднесуточных, среднедневных и средненочных значений СРПВ (в т. ч. скорректированных по АД и ЧСС) по сравнению с аналогичными показателями как у больных с нормальным ИМТ, так и у лиц с избыточной МТ (см. табл. 2). У пациентов с ожирением достоверно чаще отмечалось повышение СРПВ в аорте, чем у лиц с нормальным и избыточным ИМТ (табл. 3). У $> 80\%$ больных с БА и ожирением наблюдалось повышение СРПВ в аорте в дневное время и $> 50\%$ — в ночное время (при нормальном ИМТ — 19,4 и 5,6 % соответственно).

Также отмечено снижение $CHC_{СРПВ}$ у пациентов с повышенным ИМТ и ожирением, что свидетельст-

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от индекса массы тела
($M \pm \sigma$ или Me ($Q25$; $Q75$))

Table 1
Clinical characteristics of patients with asthma with different body mass index ($M \pm \sigma$ or Me ($Q25$; $Q75$))

Параметры	1-я группа $n = 36$	2-я группа $n = 40$	3-я группа $n = 24$
Возраст, годы	52,6 $\pm$ 6,9	53,1 $\pm$ 7,8	56,1 $\pm$ 4,1*
Пол, n (%):			
• мужской	17 (47,2)	14 (35)	6 (25)
• женский	19 (52,8)	26 (65)	18 (75)
ИМТ, кг / м ²	23,3 $\pm$ 1,1	27,2 $\pm$ 1,6***	32,5 $\pm$ 2,2***, ##
Курение, n (%)	9 (25)	10 (25)	5 (28,6)
Длительность курения, годы	17,6 $\pm$ 4,3	16,1 $\pm$ 3,4	14,6 $\pm$ 1,8
Интенсивность курения, пачко-лет	15,7 $\pm$ 5,4	16,6 $\pm$ 6,6	19,0 $\pm$ 3,5
Продолжительность БА, годы	11,6 $\pm$ 6,7	12,7 $\pm$ 5,5	11,1 $\pm$ 5,5
Тяжесть БА, n (%):			
• легкая и среднетяжелая	24 (66,7)	21 (52,5)	7 (29,2)
• тяжелая	12 (33,3)	19 (47,5)	17 (70,8)**
АСТ, баллы	17,6 $\pm$ 4,7	16,1 $\pm$ 3,9	12,1 $\pm$ 3,4***, ##
БА, n (%):			
• контролируемая	20 (55,6)	10 (25)	1 (4,2)
• неконтролируемая	16 (44,4)	30 (75)	23 (95,8)
Количество обострений в год	1,0 (0,0; 1,0)	1,0 (1,0; 2,0)*	2,0 (1,25; 3,0)**, ##
Наличие АГ, n (%)	17 (47,2)	21 (52,5)	18 (75)*
Длительность АГ, годы	5 (4,0; 8,5)	5 (3,5; 9)	9 (6,0; 11,0)***, ##
АД, мм рт. ст.:			
• систолическое	127,4 $\pm$ 8,9	127,4 $\pm$ 8,3	134,7 $\pm$ 11,1***, ##
• диастолическое	80,5 $\pm$ 7,1	81,5 $\pm$ 5,1	83,7 $\pm$ 8,3
ОФВ ₁ , % долж.	82,9 $\pm$ 10,1	79,1 $\pm$ 10,2	73,3 $\pm$ 10,3***, #

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; БА – бронхиальная астма; АСТ (Asthma Control Test) – тест по контролю над бронхиальной астмой; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; достоверность различий с пациентами с нормальным индексом массы тела: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; с пациентами с избыточной массой тела: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$.

Note: Significance of differences compared to the patients with normal body mass index: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$; the overweight patients: #, $p < 0.05$; ##, $p < 0.01$; ###, $p < 0.001$.

Таблица 2
Показатели суточного мониторингирования артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от индекса массы тела ($M \pm \sigma$ или Me (Q25; Q75))

Table 2
24-hour profile of arterial stiffness in asthma patients with different body mass index ($M \pm \sigma$ or Me (Q25; Q75))

Параметр	1-я группа $n = 36$	2-я группа $n = 40$	3-я группа $n = 24$
Сутки:			
• СРПВ, м / с	$9,1 \pm 0,8$	$9,5 \pm 0,7^*$	$10,2 \pm 0,7^{***, \#}$
• СРПВ ₁₀₀₋₆₀ , м / с	$8,6 \pm 0,8$	$9,0 \pm 0,7$	$9,9 \pm 0,7^{***, \#}$
• ИА, %	$-25,2 \pm 9,1$	$-20,2 \pm 8,2^*$	$-14,9 \pm 9,3^{***, \#}$
• ИА ₇₅ , %	$-27,8 \pm 6,5$	$-25,4 \pm 6,7$	$-22,4 \pm 7,9^*$
• ИАР, мм рт. ст.	$120,3 \pm 10,40$	$126,2 \pm 13,7^*$	$133,0 \pm 14,1^{***}$
• ИАР ₁₀₀₋₆₀ , мм рт. ст.	$115 (112,0; 120,3)$	$119 (112,0; 127,3)^*$	$121 (109,8; 129,0)^*$
• СНС _{СРПВ} , %	$11,1 \pm 3,45$	$9,3 \pm 4,1^*$	$8,1 \pm 3,2^{***}$
День:			
• СРПВ, м / с	$9,5 \pm 0,7$	$9,8 \pm 0,6^*$	$10,6 \pm 0,6^{***, \#}$
• СРПВ ₁₀₀₋₆₀ , м / с	$9,1 \pm 0,7$	$9,3 \pm 0,6$	$10,1 \pm 0,6^{***, \#}$
• ИА, %	$-20,8 \pm 8,2$	$-15,8 \pm 6,7^{**}$	$-11,6 \pm 9,7^{***, \#}$
• ИА ₇₅ , %	$-23,5 \pm 7,7$	$-20,4 \pm 5,5^*$	$-19,4 \pm 8,3^*$
• ИАР, мм рт. ст.	$120,9 \pm 15,12$	$125,4 \pm 15,8$	$141,1 \pm 19,6^{***, \#}$
• ИАР ₁₀₀₋₆₀ , мм рт. ст.	$127 (121,0; 132,0)$	$130 (123,0; 140,3)$	$129 (116,3; 135,5)$
Ночь:			
• СРПВ, м / с	$8,5 \pm 0,8$	$8,9 \pm 0,7^*$	$9,8 \pm 0,8^{***, \#}$
• СРПВ ₁₀₀₋₆₀ , м / с	$8,2 \pm 0,8$	$8,6 \pm 0,7^*$	$9,7 \pm 0,9^{***, \#}$
• ИА, %	$-30,4 \pm 14,1$	$-24,5 \pm 10,3^*$	$-16,4 \pm 12,9^{***, \#}$
• ИА ₇₅ , %	$-31,6 \pm 10,4$	$-30,9 \pm 10,2$	$-22,2 \pm 11,2^{***, \#}$
• ИАР, мм рт. ст.	$120,2 \pm 11,93$	$126,9 \pm 13,5^*$	$130,5 \pm 13,2^{**}$
• ИАР ₁₀₀₋₆₀ , мм рт. ст.	$109 (99,7; 115,0)$	$111 (101,3; 126,5)$	$116 (104,0; 121,0)$

Примечание: ИА – индекс аугментации; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; ИАР – индекс артериальной ригидности; СНС_{СРПВ} – степень ночного снижения скорости распространения пульсовой волны, СРПВ₁₀₀₋₆₀ – скорость распространения пульсовой волны, приведенная к показателям систолического артериального давления 100 мм рт. ст. и частоты сердечных сокращений 60 в минуту; ИАР₁₀₀₋₆₀ – индекс артериальной ригидности, приведенный к показателям систолического артериального давления 100 мм рт. ст. и частоты сердечных сокращений 60 в минуту; ИА₇₅ – индекс аугментации, приведенный к показателю частоты сердечных сокращений 75 в минуту; достоверность различий с пациентами с нормальным индексом массы тела: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; достоверность различий с пациентами с избыточной массой тела: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$.

Note: Significance of differences compared to the patients with normal body mass index: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$; the overweight patients: #, $p < 0.05$; ##, $p < 0.01$; ###, $p < 0.001$.

вует о нарушении ночного снижения СРПВ, свойственного здоровым людям.

У пациентов с БА и ожирением выявлено достоверное повышение среднесуточного, среднедневного и средненочного ИА (в т. ч. скорректированного по ЧСС), а также среднесуточного, среднедневного и средненочного ИАР. У больных с ожирением достоверно чаще отмечалось повышение ИА, чем у лиц с нормальным и избыточным ИМТ (см. табл. 3).

Учитывая, что ранее было продемонстрировано влияние тяжести БА на показатели АР [10], пациенты были разделены на группы в зависимости от тяжести течения БА и ИМТ. Повышение АР, ассоциированное с ИМТ, наблюдалось у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания и было связано с повышением ИА в дневное, ночное время и за сутки. Также у лиц с ожирением отмечалось снижение СНС_{СРПВ} по сравнению с пациентами с нормальной и избыточной МТ (табл. 4).

Наибольший интерес представляют пациенты с тяжелой БА и ожирением, т. к. этот фенотип встречается часто и является прогностически неблагоприятным как в плане течения заболевания, развития сопутствующих заболеваний, так и в подборе терапии. В табл. 5 представлены результаты СМАР у пациентов с тяжелой БА в зависимости от ИМТ.

У больных тяжелой БА и ожирением выявлено повышение параметров суточной артериальной жесткости (в т. ч. приведенных к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 в минуту) по сравнению с аналогичными показателями у больных с нормальной и избыточной МТ.

Значимых различий в средних показателях СНС_{СРПВ} у пациентов с тяжелой БА и ожирением по сравнению с больными с нормальным и избыточным ИМТ не выявлено. При этом стоит отметить, что этот показатель снижен у пациентов с тяжелой БА по сравнению со здоровыми лицами, в то время как у пациентов с легкой и среднетяжелой БА с нормальным ($12,4 \pm 2,69$ %) и по-

Таблица 3
Частота выявления повышенной скорости распространения пульсовой волны (> 10 м / с) и индекса аугментации (≥ -10 %) в зависимости от индекса массы тела; n (%)

Table 3
Prevalence of increased pulse wave velocity (> 10 m / s) and augmentation index ($\geq -10\%$) depending on the body mass index; n (%)

Параметр	1-я группа n = 36	2-я группа n = 40	3-я группа n = 24
СРПВ:			
• сутки	5 (13,9)	12 (30,0)	17 (70,8) ^{***, #}
• день	7 (19,4)	16 (40,0)	20 (83,3) ^{***, ###}
• ночь	2 (5,6)	4 (10,0)	13 (54,2) ^{***, ###}
ИА:			
• сутки	1 (2,8)	4 (10,0)	8 (33,3) ^{***, #}
• день	3 (8,3)	5 (12,5)	10 (41,7) ^{***, #}
• ночь	2 (5,5)	3 (7,5)	11 (45,8) ^{***, ###}

Примечание: СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; ИА – индекс аугментации; достоверность различий с пациентами с нормальным индексом массы тела: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; с пациентами с избыточной массой тела: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$.

Note: Significance of differences compared to the patients with normal body mass index: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$; the overweight patients: #, $p < 0.05$; ##, $p < 0.01$; ###, $p < 0.001$.

Таблица 4
Показатели артериальной ригидности у пациентов с легким и среднетяжелым течением бронхиальной астмы в зависимости от индекса массы тела ($M \pm \sigma$ или Me (Q25; Q75))

Table 4
Arterial stiffness indices in patients with mild and moderate asthma depending on the body mass index ($M \pm \sigma$ or Me (Q25; Q75))

Параметр	1-я группа n = 24	2-я группа n = 21	3-я группа n = 7
Сутки:			
• СРПВ, м / с	$8,9 \pm 0,8$	$9,2 \pm 0,6$	$9,8 \pm 1,0^*$
• СРПВ ₁₀₀₋₆₀ , м / с	$8,5 \pm 0,8$	$8,7 \pm 0,6$	$9,4 \pm 0,9$
• ИА, %	$-27,3 \pm 9,7$	$-20,3 \pm 6,8^{**}$	$-16,4 \pm 6,9^{**}$
• ИА ₇₅ , %	$-29,1 \pm 7,1$	$-24,3 \pm 6,2^*$	$-25,0 \pm 6,3$
• ИАР, мм рт. ст.	$121,0 \pm 10,5$	$125,5 \pm 14,3$	$128,9 \pm 13,2$
• ИАР ₁₀₀₋₆₀ , мм рт. ст.	115 (112,0; 120,3)	116 (111,5; 121,0)	121 (98,0; 121,0)
• СНС _{СРПВ} , %	$12,4 \pm 2,6$	$10,4 \pm 3,9$	$8,8 \pm 4,5^*$
День:			
• СРПВ, м / с	$9,3 \pm 0,7$	$9,6 \pm 0,5$	$10,1 \pm 0,7^*$
• СРПВ ₁₀₀₋₆₀ , м / с	$9,0 \pm 0,8$	$9,1 \pm 0,5$	$9,7 \pm 0,8^*$
• ИА, %	$-22,4 \pm 8,5$	$-17,5 \pm 4,4^*$	$-13,5 \pm 8,9^*$
• ИА ₇₅ , %	$-23,7 \pm 7,7$	$-20,1 \pm 4,6$	$-18,4 \pm 7,4$
• ИАР, мм рт. ст.	$123,0 \pm 14,7$	$121,2 \pm 15,0$	$126,9 \pm 16,1$
• ИАР ₁₀₀₋₆₀ , мм рт. ст.	128 (121,0; 133,5)	129 (122,0; 137,0)	116 (112,0; 130,0) [*]
Ночь:			
• СРПВ, м / с	$8,3 \pm 0,8$	$8,6 \pm 0,6$	$9,3 \pm 1,1$
• СРПВ ₁₀₀₋₆₀ , м / с	$8,1 \pm 0,8$	$8,4 \pm 0,7$	$9,1 \pm 0,9^*$
• ИА, %	$-33,6 \pm 13,9$	$-25,5 \pm 8,3^*$	$-19,2 \pm 8,6^{**}$
• ИА ₇₅ , %	$-34,1 \pm 9,9$	$-29,6 \pm 8,4$	$-26,4 \pm 7,2^*$
• ИАР, мм рт. ст.	$119,3 \pm 12,5$	$128,4 \pm 13,1^*$	$132,4 \pm 13,4^*$
• ИАР ₁₀₀₋₆₀ , мм рт. ст.	107 (99,75; 112,0)	110 (97,0; 128,5)	116 (105,0; 131,0)

Примечание: ИА – индекс аугментации; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; ИАР – индекс артериальной ригидности; СНС_{СРПВ} – степень ночного снижения скорости распространения пульсовой волны; СРПВ₁₀₀₋₆₀ – скорость распространения пульсовой волны, приведенная к показателям систолического артериального давления 100 мм рт. ст. и частоты сердечных сокращений 60 в минуту; ИАР₁₀₀₋₆₀ – индекс артериальной ригидности, приведенный к показателям систолического артериального давления 100 мм рт. ст. и частоты сердечных сокращений 60 в минуту; ИА₇₅ – индекс аугментации, приведенный к показателю частоты сердечных сокращений 75 в минуту; достоверность различий с пациентами с нормальным индексом массы тела: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Note: Significance of differences compared to the patients with normal body mass index: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$.

вышенным ИМТ ($10,49 \pm 3,92$ %) он не отличается от таковых показателей у здоровых лиц ($9,6 \pm 2,7$ %), а у пациентов с ожирением — достоверно ниже ($8,8 \pm 4,56$ %).

У пациентов с тяжелой БА и ожирением также отмечается достоверное повышение среднесуточного, среднедневного и средненочного ИА, в т. ч. приведенного параметра, а также повышение среднесуточного и среднедневного ИАР (см. табл. 5).

У пациентов с ожирением достоверно чаще, чем у лиц с нормальной и избыточной МТ, выявляется повышение СРПВ за сутки, день и ночь (табл. 6). Таким образом, пациенты с ожирением, преимущественно при тяжелом течении БА, представляют группу риска по развитию повышенной АР.

Обсуждение

В настоящее время изучение БА тесно связано с фенотипированием и эндотипированием заболевания [11].

Интерес к этой области связан с большой долей пациентов, резистентных к лечению, при формировании у них комплексного подхода к определению «тяжелая БА» и появлению эффективных препаратов таргетного действия с четко обозначенной патогенетической обоснованностью [12].

С современных позиций БА и ожирение рассматриваются не как коморбидная патология, а как самостоятельный фенотип. По результатам ряда исследований указывается на потенциальное взаимодействие между ожирением и ИБС в аспекте риска смертности от всех причин и ССЗ у пациентов с БА [6].

Висцеральная жировая ткань способна секретировать такие медиаторы воспаления, как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , лептин, которые, снижая выработку адипонектина, способствуют воспалению, формированию эндотелиальной дисфункции и раннему развитию атеросклероза [13].

Можно предположить, что при наличии фенотипа БА с ожирением увеличивается кардиоваскулярный

Таблица 5
Показатели суточного мониторинга артериальной ригидности у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в зависимости от индекса массы тела ($M \pm \sigma$ или Me (Q25; Q75))

Table 5
24-hour profile of arterial stiffness in patients with severe asthma depending on the body mass index ($M \pm \sigma$ or Me (Q25; Q75))

Параметр	1-я группа $n = 12$	2-я группа $n = 19$	3-я группа $n = 17$
Сутки:			
• СРПВ, м / с	$9,6 \pm 0,6$	$9,8 \pm 0,6$	$10,3 \pm 0,4^{***, \#}$
• СРПВ _{100–60} , м / с	$8,9 \pm 0,6$	$9,3 \pm 0,7$	$10,1 \pm 0,4^{***, \#}$
• ИА, %	$-22,1 \pm 6,6$	$-22,2 \pm 8,8$	$-15,5 \pm 9,7^{\#}$
• ИА ₇₅ , %	$-26,1 \pm 5,1$	$-29,0 \pm 5,2$	$-23,7 \pm 6,9^{\#}$
• ИАР, мм рт. ст.	$116,2 \pm 9,5$	$126,2 \pm 12,8^{\#}$	$131,3 \pm 15,1^{**}$
• ИАР _{100–60} , мм рт. ст.	$115 (112,3; 121,0)$	$119 (112,0; 129,0)$	$118 (108,5; 124,0)$
• СНС _{СРПВ} , %	$8,7 \pm 3,6$	$8,1 \pm 3,8$	$7,5 \pm 2,4$
День:			
• СРПВ, м / с	$9,7 \pm 0,5$	$10,1 \pm 0,5$	$10,7 \pm 0,4^{***, \#}$
• СРПВ _{100–60} , м / с	$9,1 \pm 0,6$	$9,5 \pm 0,6$	$10,2 \pm 0,4^{***, \#}$
• ИА, %	$-18,9 \pm 7,2$	$-13,7 \pm 8,4$	$-11,9 \pm 12,1$
• ИА ₇₅ , %	$-23,9 \pm 7,9$	$-21,0 \pm 6,7$	$-20,5 \pm 9,4$
• ИАР, мм рт. ст.	$111,2 \pm 12,1$	$128,0 \pm 13,3^{**}$	$140,9 \pm 11,1^{***, \#}$
• ИАР _{100–60} , мм рт. ст.	$125 (118,0; 127,8)$	$129 (121,0; 136,0)$	$127 (115,0; 132,0)$
Ночь:			
• СРПВ, м / с	$8,9 \pm 0,7$	$9,3 \pm 0,6$	$9,9 \pm 0,5^{***, \#}$
• СРПВ _{100–60} , м / с	$8,5 \pm 0,8$	$9,0 \pm 0,6$	$9,9 \pm 0,8^{***, \#}$
• ИА, %	$-24,9 \pm 12,5$	$-27,3 \pm 9,5$	$-16,5 \pm 12,9^{\#}$
• ИА ₇₅ , %	$-27,5 \pm 9,9$	$-36,2 \pm 8,1^{\#}$	$-23,4 \pm 11,4^{***}$
• ИАР, мм рт. ст.	$120,4 \pm 11,1$	$125,8 \pm 15,8$	$126,6 \pm 16,7$
• ИАР _{100–60} , мм рт. ст.	$107 (98,25; 127,0)$	$109 (102,0; 128,0)$	$110 (103,0; 121,0)$

Примечание: ИА – индекс аугментации; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; ИАР – индекс артериальной ригидности; СНС_{СРПВ} – степень ночного снижения скорости распространения пульсовой волны; СРПВ_{100–60} – скорость распространения пульсовой волны, приведенная к показателям систолического артериального давления 100 мм рт. ст. и частоты сердечных сокращений 60 в минуту; ИАР_{100–60} – индекс артериальной ригидности, приведенный к показателям систолического артериального давления 100 мм рт. ст. и частоты сердечных сокращений 60 в минуту; ИА₇₅ – индекс аугментации, приведенный к показателю частоты сердечных сокращений 75 в минуту; достоверность различий с пациентами с нормальным индексом массы тела: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; с пациентами с избыточной массой тела: $^{\#}$ – $p < 0,05$; $^{\#}$ – $p < 0,01$; $^{\#}$ – $p < 0,001$.

Note: significance of differences compared to the patients with normal body mass index: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$; the overweight patients: $^{\#}$, $p < 0.05$; $^{\#}$, $p < 0.01$; $^{\#}$, $p < 0.001$.

Таблица 6

Частота патологической скорости распространения пульсовой волны (> 10 м / с) и индекса аугментации (≥ -10 %) у больных тяжелой бронхиальной астмой в зависимости от индекса массы тела; n (%)

Table 6

Frequency of pathological pulse wave velocity (> 10 m/s) and augmentation index (≥ -10 %) in patients with severe asthma depending on the body mass index; n (%)

Параметр	1-я группа n = 12	2-я группа n = 19	3-я группа n = 17
СРПВ:			
• сутки	2 (16,7)	9 (47,4)	14 (82,4) ^{***}
• день	2 (16,7)	12 (63,2) [*]	16 (94,1) ^{***}
• ночь	2 (16,7)	4 (21,1)	10 (58,8) [#]
ИА:			
• сутки	1 (8,3)	2 (10,5)	5 (29,4) [*]
• день	2 (16,7)	5 (26,3)	8 (47,1)
• ночь	1 (8,3)	4 (21,1)	7 (41,2)

Примечание: СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; ИА – индекс аугментации; достоверность различий с пациентами с нормальным индексом массы тела: ^{*} – $p < 0,05$; ^{**} – $p < 0,01$; ^{***} – $p < 0,001$; с пациентами с избыточной массой тела: [#] – $p < 0,05$; ^{##} – $p < 0,01$; ^{###} – $p < 0,001$.

Note: Significance of differences compared to the patients with normal body mass index: ^{*}, $p < 0.05$; ^{**}, $p < 0.01$; ^{***}, $p < 0.001$; the overweight patients: [#], $p < 0.05$; ^{##}, $p < 0.01$; ^{###}, $p < 0.001$.

риск больше, чем каждое из этих заболеваний по отдельности. По результатам метаанализа когортных исследований (2022) обнаружена связь между БА и смертностью от всех причин, а также повышенным относительным риском сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости [14]. По данным исследования A. Stureson et al. (2023) подтверждено, что именно ожирение (а не избыточная МТ) достоверно связано с повышенным риском смертности от всех причин и ССЗ у взрослых с БА [6].

При изучении результатов СМАР установлено достоверное повышение параметров АР уже у пациентов с БА и избыточной МТ по сравнению с больными с нормальным ИМТ. Однако у пациентов с ожирением изменения наиболее выражены: так, у > 80 % пациентов с фенотипом БА с ожирением выявлена повышенная СРПВ в дневное время, отмечалось достоверное повышение среднесуточных, дневных и ночных ИА и ИАР. Наибольшую опасность в плане развития ССЗ и их осложнений представляют пациенты с тяжелой БА и ожирением – в этой группе установлены наиболее значимые нарушения жесткости сосудистой стенки. Так, патологическая СРПВ (> 10 м / с) в дневные часы наблюдалась у 94,1 % пациентов. Также у этих пациентов отмечается снижение вариабельности СРПВ в ночное время, что может быть связано с более выраженной бронхообструкцией, повышением АД, возможно, периодами ночной гипоксемии.

По данным литературы, ожирение является одним из факторов, способствующих снижению эластичности сосудов. Патогенетической основой этого является внутрисосудистое воспаление, эндотелиальная дисфункция, приводящие к утолщению интимы медиа и уменьшению просвета артерий [15]. Данные исследований в этой области достаточно противоречивы: согласно полученным результатам продемонстрирована связь значений ИМТ с параметрами жесткости сосудистой стенки в общей популяции, однако в ходе

других исследований такие ассоциации не обнаружены или являются транзиторными.

Таким образом, получены данные, подтверждающие взаимосвязь повышения жесткости сосудистой стенки и ИМТ, при этом наибольшую опасность в плане развития ССЗ и их осложнений представляет фенотип тяжелой БА с ожирением.

Заключение

У больных БА с избыточной МТ отмечается повышение АР, при этом сделан вывод о том, что у пациентов с БА этой категории требуется ее мониторинг. Выявленные изменения показателей жесткости могут свидетельствовать о наличии дополнительных субклинических признаков поражения сосудистой стенки как органа-мишени у больных с фенотипом БА и ожирением и увеличении суммарного сосудистого риска.

Литература

1. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации. СПб; 2017. Доступно на: https://library.medictech.ru/rest/documents/Ozhirenie_klin_rek_proekt/?ysclid=ly7b-5fu5hz360814375
2. Lin X., Li H.M. Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021; 12: 1–9. DOI: 10.3389/fendo.2021.706978.
3. Трибунцева Л.В., Авдеев С.Н., Будневский А.В. и др. Сочетанное влияние мультиморбидности и повышенного индекса массы тела на контроль бронхиальной астмы и качество жизни пациентов. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова*. 2023; 31 (1): 37–48. DOI: 10.17816/PAVLOVJ111895.
4. Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (4): 1169–1179. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.004.
5. Miethe S., Guarino M., Alhamdan F. et al. Effects of obesity on asthma: immunometabolic links. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2018; 128 (7-8): 469–477. DOI: 10.20452/pamw.4304.

6. Stureson A., Hedman L., Stridsman C. et al. Obesity associates with increased all-cause and cardiovascular mortality in adults with asthma. *Respir. Med.* 2023; 216: 107301. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107301.
7. Wee J.H., Park C., Min M.W. et al. Association between asthma and cardiovascular disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2021; 51 (1): 13396. DOI: 10.1111/eci.13396.
8. Котовская Ю.В., Рогоза А.Н., Орлова Я.А. и др. Амбулаторное мониторирование пульсовых волн: статус проблемы и перспективы. Позиция российских экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018; 17 (4): 95–109. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-4-95-109.
9. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. *Системные гипертензии*. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
10. Кароли Н.А., Зарманбетова О.Т., Ребров А.П. Клинико-диагностическое значение суточного мониторирования жесткости сосудистой стенки у больных бронхиальной астмой. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (3): 30–35. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000438.
11. Kuruvilla M.E., Lee F.E., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019; 56 (2): 219–233. DOI: 10.1007/s12016-018-8712-1.
12. Pizzichini M.M.M., Cançado J.E.D. Severe asthma phenotyping: does the definition of different phenotypes matter? *J. Bras. Pneumol.* 2022; 48 (3): e20220176. DOI: 10.36416/1806-3756/e20220176.
13. Сергеева В.А. Патофизиология дыхания при ожирении. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 808–815. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-808-815.
14. Zhang B., Li Z.F., An Z.Y. et al. Association between asthma and all-cause mortality and cardiovascular disease morbidity and mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 861798. DOI: 10.3389/fcvm.2022.861798.
15. Higgins S., Zemel B.S., Khoury P.R. Visceral fat and arterial stiffness in youth with healthy weight, obesity, and type 2 diabetes. *Pediatr. Obes.* 2022; 17 (4): e12865. DOI: 10.1111/ijpo.12865.
16. Tribuntseva L.V., Avdeev S.N., Budnevskiy A.V. et al. [Combined effect of multimorbidity and increased body mass index on control of bronchial asthma and quality of patients' life]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P.Pavlova*. 2023; 31 (1): 37–48. DOI: 10.17816/PAVLOVJ111895 (in Russian).
17. Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (4): 1169–1179. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.004.
18. Miethe S., Guarino M., Alhamdan F. et al. Effects of obesity on asthma: immunometabolic links. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2018; 128 (7–8): 469–477. DOI: 10.20452/pamw.4304.
19. Stureson A., Hedman L., Stridsman C. et al. Obesity associates with increased all-cause and cardiovascular mortality in adults with asthma. *Respir. Med.* 2023; 216: 107301. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107301.
20. Wee J.H., Park C., Min M.W. et al. Association between asthma and cardiovascular disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2021; 51 (1): 13396. DOI: 10.1111/eci.13396.
21. Kотовская Ю.В., Рогоза А.Н., Орлова Я.А. et al. [Ambulatory pulse wave monitoring: current and future. Opinion paper of Russian experts]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2018; 17 (6): 95–109. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-4-95-109 (in Russian).
22. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. [Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension]. *Sistemnye gipertenzii*. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (in Russian).
23. Karoli N.A., Zarmanbetova O.T., Rebrov A.P. [Clinical and diagnostic value of 24-hour arterial stiffness monitoring in patients with bronchial asthma]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020; 92 (3): 30–35. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000438 (in Russian).
24. Kuruvilla M.E., Lee F.E., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019; 56 (2): 219–233. DOI: 10.1007/s12016-018-8712-1.
25. Pizzichini M.M.M., Cançado J.E.D. Severe asthma phenotyping: does the definition of different phenotypes matter? *J. Bras. Pneumol.* 2022; 48 (3): e20220176. DOI: 10.36416/1806-3756/e20220176.
26. Sergeeva V.A. [Respiratory pathophysiology in obesity]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 808–815. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-808-815 (in Russian).
27. Zhang B., Li Z.F., An Z.Y. et al. Association between asthma and all-cause mortality and cardiovascular disease morbidity and mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 861798. DOI: 10.3389/fcvm.2022.861798.
28. Higgins S., Zemel B.S., Khoury P.R. Visceral fat and arterial stiffness in youth with healthy weight, obesity, and type 2 diabetes. *Pediatr. Obes.* 2022; 17 (4): e12865. DOI: 10.1111/ijpo.12865.

Поступила: 28.11.23
Принята к печати: 24.04.24

References

1. [Diagnostics, treatment, prevention of obesity and associated diseases. National clinical guidelines]. St. Petersburg; 2017. Available at: https://library.mededtech.ru/rest/documents/Ozhirenie_klin_rek_pr_oekt/?ysclid=ly7b5fu5hz360814375 (in Russian).
2. Lin X., Li H.M. Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021; 12: 1–9. DOI: 10.3389/fendo.2021.706978.

Received: November 28, 2023
Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Кароли Нина Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (917) 213-69-86; e-mail: nina.karoli.73@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>)
Nina A. Karoli, Doctor of Medicine, Professor, hospital therapy chair of general medicine Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (917)

213-69-86; e-mail: nina.karoli.73@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>)

Зарманбетова Оьтебике Таймасхановна — врач терапевт Государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Ногайская центральная районная больница»; тел.: (927) 627-14-27; e-mail: o.umartova2013@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0201-7757>)
Otebika T. Zarmanbetova, Therapist, State Budgetary Institution of the Republic of Dagestan "Nogai Central District Hospital"; tel.: (927) 627-14-27; e-mail: o.umartova2013@yandex.ru (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0201-7757>)

Участие авторов

Кароли Н.А. — концепция и дизайн исследования, написание и подготовка статьи
Зарманбетова О.Т. — сбор и анализ полученных данных, написание статьи
Оба автора внесли равный 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

Karoli N.A. — concept and design of the study, writing the article and preparing it for publication
Zarmanbetova O.T. — collection and analysis of the data, writing the article
Both authors made equal contributions to the research, 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.

Перспективы применения вакцинации против пневмококковой инфекции с позиций фенотипической дифференцировки бронхиальной астмы

А.М.Костинов , А.Ю.Конищева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»: 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, 5А

Резюме

Бронхиальная астма (БА) характеризуется широкой вариабельностью механизмов возникновения и прогрессирования заболевания. Данная гетерогенность обусловлена паттернами преобладающих клеток и медиаторов воспаления, которые опосредуют специфические процессы и определяют различия в иммунологических параметрах, наблюдаемых у пациентов с определенными эндотипами в зависимости от доминирующего типа медиаторов (высокого и низкого Т2-воспаления). Как отечественными, так и зарубежными учеными в ходе многолетних наблюдений накоплена существенная база исследовательских работ, по данным которых обосновывается эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции (ПИ) в популяции пациентов с диагнозом БА, в результате которой отмечается снижение частоты обострений заболевания и госпитализаций в краткосрочном и среднесрочном периоде. Однако в данных исследованиях оценивалась популяция БА в целом, при этом вопросы о том, существуют ли различия во влиянии пневмококковых вакцин (ПВ) на БА в зависимости от эндотипа заболевания и каковы механизмы подобного дифференцированного эффекта, остаются неизученными. **Целью** данного обзора является представление результатов современных исследований, отражающих данные об изменениях профиля воспалительных медиаторов БА под действием иммунобиологических препаратов на основе антигенов *Streptococcus pneumoniae*, в первую очередь вакцин. **Заключение.** Гетерогенность БА может приводить к отличающимся клиническим исходам при ПИ и, соответственно, клиническим эффектам от иммунизации у пациентов в зависимости от характера воспаления. То есть, однородность клинического эффекта вакцинации против ПИ у всех участников исследований может быть опосредована суммарным действием совокупности молекулярных механизмов, регулирующих специфическую активность Th1-, Th2-, Th17-, NKT- и Treg-клеток. По результатам ряда исследований доказано свойство ПВ модулировать Th1-, Th2-, Th17-, Treg-иммунный ответ у пациентов с БА, что способствует повышению интереса к разработке новых иммунорегуляторных терапевтических агентов на основе антигенов *S. pneumoniae*.

Ключевые слова: бронхиальная астма, пневмококковые вакцины, *Streptococcus pneumoniae*, иммунный ответ, цитокины, Treg-лимфоциты.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Костинов А.М., Конищева А.Ю., 2024

Для цитирования: Костинов А.М., Конищева А.Ю. Перспективы применения вакцинации против пневмококковой инфекции с позиций фенотипической дифференцировки бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 708–718. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-708-718

Prospects of vaccination against pneumococcal infection based on the asthma phenotype

Anton M. Kostinov , Anna Yu. Konishcheva

Federal State Budgetary Scientific Institution "I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute": Malyy Kazenny per. 5A, Moscow, 105064, Russia

Abstract

According to recent studies, bronchial asthma is characterized by a wide variability of the mechanisms of occurrence and progression. This heterogeneity is caused by patterns of predominant cells and inflammatory mediators, which determine differences in immunological parameters observed in patients with certain endotypes depending on the dominant type of mediators (high and low T2 inflammation). In long-term observations, a substantial research base has been accumulated justifying the effectiveness of vaccination against pneumococcal infection in patients with asthma. The vaccination decreases the frequency of exacerbations of the disease and hospitalizations in the short and medium term. However, these studies evaluated the asthma patients as a wholesome population, and it remains unexplored whether the effect of pneumococcal vaccines on asthma differs depending on the endotype of the disease and what are the mechanisms of such a differentiated effect. **The aim** of this work is to present the results of recent quality studies on changes in the profile of inflammatory asthma mediators under the action of immunobiological substances based on *Streptococcus pneumoniae* antigens, primarily from the vaccines. **Conclusion.** The asthma heterogeneity can lead to different clinical outcomes in pneumococcal infection and, respectively, the clinical effects of immunization in patients differentiate according to the nature of inflammation. In other words, the uniformity of the clinical effect of vaccination against pneumococcal infection in all patients in ongoing studies may represent the combined effect of molecular mechanisms regulating the specific activity of Th1-, Th2-, Th17-, NKT-, and Treg-cells. The results of studies proving the ability of pneumococcal vaccines to modulate the Th1-, Th2-, Th17-, Treg immune response in patients with asthma contributed to increased interest in developing new immunoregulatory therapeutic agents based on *S. pneumoniae* antigens.

Key words: asthma, pneumococcal vaccines, *Streptococcus pneumoniae*, immune response, cytokines, regulatory T-lymphocytes.

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

Funding. The study was not sponsored.

© Kostinov A.M., Konishcheva A.Yu., 2024

For citation: Kostinov A.M., Konishcheva A.Yu. Prospects of vaccination against pneumococcal infection based on the asthma phenotype. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (5): 708–718 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-708-718

Бронхиальная астма (БА) — это гетерогенное заболевание, опосредованное вариабельной обструкцией дыхательных путей (ДП), бронхиальной гиперреактивностью и воспалением, которые возникают в ответ на различные раздражители [1]. За последние 3 десятилетия показатель распространенности БА в западных странах, увеличившись примерно вдвое, стабилизировался, однако в странах, активно переходящих на «западный образ жизни», по-прежнему сохраняется интенсивный рост заболеваемости. По мнению ряда исследователей, данное явление может быть связано с изменением условий проживания (лучшие гигиенические условия, смена рациона питания, уменьшение физической активности, снижение частоты контактов с инфекционными агентами, распространение применения антибактериальных препаратов широкого спектра действия и т. д.) [2, 3]. В частности, показано, что ряд вирусных и бактериальных инфекций способны индуцировать развитие регуляторных Т-клеток и защитного иммунитета, которое, в свою очередь, ограничивает воспаление ДП и способствуют повышению толерантности к респираторным аллергенам. В отсутствие таких инфекций существенно повышается риск возникновения нарушения регуляции иммунного ответа [4].

БА характеризуется нарушениями регуляции иммунного ответа по причине функционального и структурного дисбаланса между субпопуляциями лимфоцитов, включая Th1-, Th2-, Th17-, Treg- и NKT-клеток [5]. Многие компоненты врожденной иммунной системы, такие как тучные клетки, базофилы, нейтрофилы, эозинофилы и врожденные лимфоидные клетки, также играют важную роль в патогенезе заболевания [6]. При этом более актуальны работы, посвященные поиску терапевтических и профилактических агентов, нормализующих баланс иммунного ответа при БА. По данным многолетних наблюдений обнаружено, что при иммунизации пневмококковыми вакцинами (ПВ) снижается частота обострений БА и госпитализаций у пациентов в краткосрочном и среднесрочном периоде [7, 8]. Данное явление связано с прямым профилактическим действием вакцин, т. к. колонизация верхних ДП *Streptococcus pneumoniae* является отягощающим прогностическим фактором течения БА. Кроме того, сам диагноз БА ассоциирован с повышенным риском формирования инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ) [9, 10]. Также существуют исследования, по данным которых показано, что при воздействии раздражителей, например, табачного дыма, профессиональной пыли и аэрополлютантов, может увеличиваться риск пневмонии, вызванной *S. pneumoniae* [11, 12].

Значимое влияние на риск возникновения ИПИ у пациентов с БА также способны оказывать повы-

шенные дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) [13]. Точное представление о механизме возникновения данного явления отсутствует, однако есть предположение, что прием иГКС способствует подавлению функциональности альвеолярных макрофагов, нарушению высвобождения провоспалительных цитокинов и легочного клиренса, что в совокупности приводит к нарушению иммунологической резистентности ДП [14–16].

Широкую распространенность получили исследования, посвященные изучению действия пневмококковых конъюгированных и полисахаридных вакцин и препаратов на основе *S. pneumoniae* или их компонентов в качестве иммунорегуляторного терапевтического агента для снижения числа обострений БА. Большинство таких работ направлены на изучение формирования адаптивного иммунитета против *S. pneumoniae*, при помощи которого может опосредовано улучшиться клиническая картина БА, главным образом за счет модулирования Th1-, Th2-, Th17-, Treg-иммунного ответа. Сложность в интерпретации результатов данных исследований связана с гетерогенностью самой БА и различиями между механизмами, ответственными за иммунопатогенез заболевания, у отдельных пациентов.

Целью данного обзора явилась демонстрация результатов современных исследований, отражающих данные об изменениях профиля воспалительных медиаторов БА под действием иммунобиологических препаратов на основе антигена *S. pneumoniae*, в основном вакцин.

Основные эндотипы и фенотипы бронхиальной астмы и их описание

БА — хроническое воспалительное заболевание респираторного тракта, проявляющееся гиперчувствительностью ДП, гиперсекрецией слизи, прогрессирующей бронхообструкцией, которое обусловлено реакциями иммунного воспаления с участием эозинофилов, базофилов, тучных клеток, нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов различных клеточных популяций [17].

В прошлом определение БА формулировалось как чрезмерная реакция Th2-клеток и специфических IgE-антител, приводящая к гиперреактивности ДП. В настоящее время БА рассматривается как гетерогенное заболевание, имеющее ряд фенотипов. В соответствии с критериями Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma* — GINA), наиболее распространены следующие фенотипы БА:

- аллергическая;
- неаллергическая;
- БА с поздним дебютом;

- БА с фиксированной бронхиальной обструкцией;
- БА, ассоциированная с ожирением.

В основном БА подразделяется на 2 больших эндотипа:

- обусловленная воспалением 2-го типа (Т2-БА, или высокое Т2-воспаление), встречающаяся у 50–70 % больных;
- не связанная с воспалением 2-го типа (не-Т2-БА, или низкое Т2-воспаление) [1].

Первоначальные подходы в классификации БА заключались в объединении наблюдаемых комбинаций клинических, физиологических и биологических характеристик в определенные фенотипы, являющиеся своего рода сочетанием наследственных признаков и влияния факторов внешней среды [18]. Для более точного описания состояния больного и подбора терапии, а также с целью внедрения подходов персонализированной медицины, внимание было направлено в сторону определения молекулярных и клеточных механизмов, соответствующих определенным эндотипам и приводящих к проявлению тех или иных фенотипов БА. Доминирующим в данном случае является подход эндотипирования, основанный на идентификации типа воспаления [19].

Поскольку молекулярный механизм заболевания определяется эндотипом, то он может составлять основу нескольких фенотипов. Первоначально считалось, что существует 2 основных фенотипа — атопический и неатопический. Для первого характерен дебют заболевания в детстве или подростковом возрасте, а для второго — в более старшем возрасте [20]. Новые подходы задействуют методы системной биологии, при которых используются алгоритмы, интегрирующие эффекты многочисленных взаимодействующих компонентов в большие когорты для описания и прогнозирования клинических фенотипов, а также молекулярных механизмов, ответственных за БА [19]. Лучше понять молекулярные механизмы, составляющие основу данных эндотипов и фенотипов, и разработать более эффективные и таргетные биологические методы терапии позволяют современные омикс-технологии.

Современный взгляд на патогенез эндотипов бронхиальной астмы

Гетерогенность БА выражается также в разных участвующих в процессах клетках и медиаторах воспаления, что опосредует определенные различия в иммунологических параметрах, наблюдаемых у пациентов с эндотипами высокого и низкого Т2-воспаления [21]. Тип воспаления в ДП у пациента является наиболее важным фактором эндотипирования БА, согласно которому, эозинофильное — относится к эндотипу высокого Т2-воспаления, а «неэозинофильное» — к эндотипу низкого Т2-воспаления.

Высокое Т2-воспаление. Современные модели, при помощи которых описывается возникновение эндотипа с высоким Т2-воспалением, включают в себя в качестве первичного этапа действие аллергенного стимула и в ответ на него — инициацию специ-

ческих процессов в эпителиальных клетках нижних ДП, которые начинают синтезировать сигнальные вещества — алармины, к которым относятся тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP), интерлейкин (IL)-33 и IL-25. Дополнительным фактором, усиливающим действие аллергенного стимула, являются наблюдаемые у пациентов с таким эндотипом нарушения в регуляции синтеза Е-адгерина и клаудина-18. Их дефицит приводит к снижению прочности связи между эпителиальными клетками и целостности эпителиального барьера ДП, что облегчает проникновение антигенов, в т. ч. аллергенов и инфекционных агентов [19].

В свою очередь, эпителиальные цитокины, особенно TSLP, способствуют миграции из костного мозга и активации дендритных клеток, которые через главный комплекс гистосовместимости II класса (МНСII) представляют процессированные участки антигена. Эти процессы в итоге способствуют дифференцировке наивных Т-клеток в Т-хелперы, в т. ч. Th2-клетки, переключая В-клетки на синтез специфических IgE (sIgE). Th2-клетки, мигрировавшие в эпителий и подслизистые ткани ДП, дополнительно секретируют IL-4, IL-5 и IL-13, что в совокупности с sIgE вызывает характерные для эндотипа высокого Т2-воспаления местные реакции, включая эозинофилию, ремоделирование бронхиальной стенки, эпителия и подслизистого слоя [22]. В ходе данных процессов образуются Т- и В-клетки памяти, которые впоследствии опосредуют более быстрое возникновение реакции на повторную стимуляцию аллергеном и хронизацию заболевания [23]. В последнее время значимая роль в формировании Th2-ответа при БА отводится врожденным лимфоидным клеткам 2-го типа (ILC2), которые относятся к врожденному звену иммунитета и ответственны за поддержание тканевого гомеостаза в слизистых оболочках [24]. Данному типу клеток для их активации не требуется прямое взаимодействие с антигеном и его распознавание. В ответ на повреждения в дыхательном эпителии и повышение содержания IL-33, IL-25 и TSLP они способны продуцировать такие же цитокины, что и Th2-клетки, прежде всего IL-5 и IL-13, что также сказывается на возникновении характерных черт высокого Т2-воспаления [24].

Низкое Т2-воспаление. Исходя из клинической практики, принято считать, что эндотип с высоким Т2-воспалением является преобладающим у пациентов с БА, что и объясняет довольно изученный механизм его формирования и функционирования. Однако учитывая широкую гетерогенность БА, наблюдается довольно существенное число пациентов, иммунологический механизм заболевания у которых был впоследствии отнесен к эндотипу с низким Т2-воспалением.

На данный момент нет четкого определения и полного понимания механизма возникновения данного иммунологического паттерна заболевания. Суммируя выводы различных исследований, предполагается, что иммунопатогенез данного эндотипа БА может быть обусловлен целой группой потенциальных ме-

ханизмов, которые довольно часто могут сочетаться с признаками высокого Т2-воспаления, чем отчасти объясняется более тяжелое течение БА у некоторых пациентов [25]. Среди таких механизмов выделяются следующие:

- нейтрофильное воспаление (Th1- и Th17-воспаление);
- системное воспаление, связанное с IL-6, ожирением, метаболической дисфункцией;
- малогранулоцитарное воспаление.

Поэтому в качестве ключевых цитокинов, которые так или иначе участвуют в формировании эндотипа низкого Т2-воспаления, можно указать IL-8, интерферон (IFN)- γ , IL-17, IL-6, фактор некроза опухоли- α TNF- α и IL-1 β [25].

Нейтрофильное воспаление (Th1- и Th17-воспаление). Под воздействием внешних факторов, приводящих к повреждению ДП, происходит увеличение экспрессии и активация Toll-рецепторов (TLR), прежде всего TLR2 и TLR4. Это индуцирует дифференцировку наивных Th-лимфоцитов в Th1- и Th17-клетки, которые продуцируют цитокины IL-8, IL-1 β , IFN- γ и TNF- α . IL-8 совместно с другими хемокинами и молекулами с хемотаксическими свойствами — лейкотриеном B₄, C5a, CXCL1, CXCL5 — представляют собой основные факторы привлечения нейтрофилов в очаг воспаления [21]. Нейтрофилы способствуют возникновению характерного для них воспаления за счет дополнительной продукции провоспалительных цитокинов, привлечения прочих клеток воспаления, повреждения эпителия и эндотелия, ангиогенеза и образования слизи [26].

Как было отмечено выше, клетки Th1 играют важную роль в возникновении нейтрофильного воспаления при БА. Активация клеток Th1, в свою очередь, стимулируется IL-12, что приводит к продукции IFN- γ [27]. При изучении мышиных моделей тяжелой БА именно повышенная экспрессия генов IFN- γ при одновременно низком уровне экспрессии секреторного ингибитора протеиназы лейкоцитов (SLPI) коррелировали с возникновением гиперреактивностью ДП и рефрактерностью к глюкокортикостероидам [28]. Помимо IFN- γ , ключевым цитокином при возникновении эндотипа низкого Т2-воспаления также является IL-17, который представлен целым семейством молекул, однако наиболее значимым и изученным в контексте БА выступает IL-17A. Данный цитокин продуцируется многочисленными клетками как адаптивного (Th17-клетки, NKT-клетки и т. п.), так и врожденного (отдельные субпопуляции ILC) иммунитета. Дифференцировка наивных Т-клеток в Th17 может быть индуцирована TGF- β и IL-6. Большинство клеток паренхимы, включая эпителиальные клетки ДП, экспрессируют рецепторы для Th17-цитокинов, и активация данных рецепторов приводит к выработке провоспалительных факторов — IL-6, TNF- α , IL-1, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и IL-8, которые, в свою очередь, стимулируют возникновение нейтрофилии ДП [25]. Однако также следует отметить многогранность действия IL-17A

на течение БА. Помимо возникновения нейтрофилии, IL-17A может способствовать развитию эозинофилии через индукцию синтеза Th2-цитокинов и процесса переключения синтеза иммуноглобулинов в В-клетках на продукцию IgE [29]. Так, IL-17A индуцирует транскрипцию зародышевых транскриптов (GLT), в частности ϵ GLT, а также деградацию I κ B α и транслокацию NF- κ B, что необходимо для инициации процесса переключения [29].

Системное воспаление, связанное с IL-6, ожирением, метаболической дисфункцией. Обнаружено, что у ряда пациентов с БА, страдающих ожирением, наблюдаются повышенные концентрации цитокина IL-6 как в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и мокроте, так и в сыворотке крови [30]. IL-6 является провоспалительным цитокином, который может секретироваться множеством клеток, включая клетки иммунной системы (В- и Th-клетки, клетки врожденного иммунитета), эндотелиальные, эпителиальные клетки и фибробласты. Повышенный уровень данного цитокина связывается с патогенезом многих воспалительных заболеваний, а при наличии у пациента ожирения он может быть следствием развития метаболического синдрома и действия адипоцитов и макрофагов в жировой ткани, которые секретируют различные провоспалительные цитокины [31]. Действительно, повышенные уровни IL-6 у таких пациентов часто коррелировали с повышенными концентрациями нейтрофилов и С-реактивного белка в крови, что указывает на наличие общего системного воспаления [32]. У таких пациентов довольно часто наблюдаются также сниженная функция легких и повышенная частота обострений БА. Однако однозначных оценок и заключений, чем может являться IL-6 — главным фактором возникновения низкого Т2-воспаления или всего лишь одним из маркеров данного эндотипа, на данный момент нет. Отчасти это связано с тем, что повышенные уровни IL-6 могут быть ассоциированы со смешанным эозинофильно-нейтрофильным воспалением при БА, т. е. при формировании Th2-ответа при БА [33]. С другой стороны, обнаружено, что повышенная концентрация цитокина в сыворотке крови может не коррелировать с таковой в ДП, что скорее говорит о первоочередной продукции IL-6 у таких пациентов макрофагами в жировой ткани [34].

Малогранулоцитарное воспаление. В качестве 3-го возможного механизма возникновения эндотипа с низким Т2-воспалением рассматривается т. н. малогранулоцитарное воспаление. Действительно, у некоторых пациентов не наблюдается ни эозинофильного, ни нейтрофильного воспаления, а в качестве потенциальных факторов возникновения БА рассматриваются следующие причины:

- «врожденная» дисфункция гладкой мускулатуры ДП;
- ремоделирование гладкой мускулатуры ДП или других структурных клеток;
- нейрогенные механизмы, относящиеся к парасимпатическим нервам или вкусовым и обонятельным рецепторам на резидентных клетках легких [25, 35].

Клинический эффект от вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с бронхиальной астмой

В настоящий момент для вакцинации против пневмококковой инфекции (ПИ) в Российской Федерации и во всем мире широко применяются несколько препаратов: 23-валентная полисахаридная (ППВ-23) и 13-валентная конъюгированная (ПКВ-13) пневмококковые вакцины. Разработанные препараты ПКВ-15 и ПКВ-20 были разрешены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration* — FDA) к использованию у взрослых только в декабре 2021 г., поэтому широкого распространения пока не получили.

Как отечественными, так и зарубежными исследователями накоплена существенная доказательная база по эффективности применения ПВ у пациентов с БА [36, 37]. Данная вакцинация может преследовать достижение нескольких целей — профилактика инфекционного заболевания, а также снижение распространения резистентных к антибактериальным препаратам штаммов пневмококка. По результатам многочисленных исследований подтвердился повышенный риск инфицирования с более высокой частотой формирования ИПИ у лиц с БА [9, 10, 38]. Так, распространенность ИПИ среди пациентов с БА и без таковой различалась в зависимости от исследования в ≥ 2 раза. При этом в случае БА высокого риска (> 1 госпитализации за последние 12 мес.) распространенность ИПИ была выше более чем в 12 раз по сравнению с пациентами без БА; аналогичный показатель для пациентов с БА низкого риска (отсутствие госпитализации за последние 12 мес.) составил 2,8 [9, 39, 40]. Повышенный риск формирования ИПИ у пациентов с БА объясняется патологическими изменениями в ДП, приводящими к нарушению выведения патогенных бактерий и снижению противомикробной резистентности соответственно. Кроме того, хроническое воспаление ДП у пациентов с БА также приводит к иммуносупрессии, что в свою очередь способствует повышению риска развития бактериальных и вирусных инфекций [9, 41].

Стоит отметить, что несмотря на подтвержденный факт повышенного риска формирования ИПИ у лиц с БА, вклад и механизм данного явления при различных эндотипах заболевания все еще остаются неизученными. Учитывая гетерогенность БА, вполне вероятно, что у пациентов с разными эндотипами могут наблюдаться отличающиеся клинические исходы при развитии ПИ [42]. Так, например, у пациентов с тяжелой БА, сопровождающейся резистентностью к ИГКС, а также при нейтрофильном воспалении наблюдались дефекты в фагоцитарной активности макрофагов, которые связаны с более высоким риском бактериальных инфекций [43, 44].

С другой стороны, инфекции ДП считаются одними из ведущих триггеров обострений БА [1]. Показано, что *S. pneumoniae* является основным патогеном, высеваемом из носоглотки у больных БА: при

исследовании влияния бактериальных инфекций на БА *S. pneumoniae* обнаружен у 29,7 % пациентов детского возраста, *Moraxella catarrhalis* — у 11,7 %, *Haemophilus influenzae* — у 10,8 % больных [45]. При этом *S. pneumoniae* способен оказывать двойное воздействие: с одной стороны, провоцирует развитие локальных воспалительных реакций в бронхиальном дереве, с другой — приводит к системной сенсибилизации. Так, выявлено, что сенсибилизация к антигенам *S. pneumoniae* — довольно частое явление среди пациентов: у 42,3 % детей с БА в сыворотке крови обнаруживались специфические IgE-антитела к антигенам данного патогена [46].

Клинический эффект от вакцинации против ПИ у пациентов с БА на сегодняшний день довольно хорошо изучен. Данный эффект стабильно характеризуется положительным влиянием на клиническую картину БА — вне зависимости от типа вводимого препарата и используемой схемы [7, 8]. Так, согласно результатам ряда наблюдений, в течение 1 года после иммунизации отмечено снижение числа пациентов с обострениями БА (при разных схемах вакцинации — до 84,8 %) и одновременно — увеличение числа пациентов, которым не потребовалась госпитализация (до 68,4 %) по сравнению с аналогичным периодом до вакцинации [47]. Схожие положительные результаты достигались, если у пациента проводилась сочетанная вакцинация против ПИ и гриппа [48]. Кроме того, при изучении влияния ППВ-23 у детей наблюдалось в целом снижение частоты присоединения острого респираторного заболевания в 1,5–2,5 раза [46].

Однако несмотря на имеющиеся данные о риске возникновения ИПИ у больных с БА, а также клинической эффективности ПВ, на текущий момент в согласительном документе GINA до сих пор отсутствуют рекомендации по плановой вакцинации против ПИ пациентов с БА, что аргументируется недостатком качественных масштабных исследований по этой теме [1]. Вместе с тем специалистами Центров по контролю и профилактике заболеваний (*Centers for Disease Control and Prevention* — CDC) в США рекомендуется проведение иммунизации против ПВ пациентам с БА и конкретизируется необходимость применения именно комбинированной схемы — ПКВ-15, а затем, как минимум через 1 год, — ППВ-23 (при использовании ПКВ-20 дополнительное введение полисахаридной вакцины не требуется) [49]. Ранее, до одобрения FDA ПКВ-15 и ПКВ-20 для пациентов с БА в возрасте 19–64 лет, несколько раз происходили изменения в рекомендациях: до 2019 г. применялась схожая комбинированная схема с ПКВ-13 и через 8 нед. — ППВ-23, а после 2019 г. — только однократная доза ППВ-23 [50, 51].

Неспецифическое действие пневмококковых вакцин на параметры иммунного ответа у пациентов с бронхиальной астмой

С точки зрения коррективки нарушений иммунного статуса больных БА, опосредуемого изменениями в регуляции иммунного ответа из-за возникновения

дисбаланса в популяциях эффекторных Т-клеток, включая Th1-, Th2-, Th17- и NKT-клетки, и в их секретируемых молекулах, при использовании терапевтических агентов, направленных на конкретный сигнальный путь или мишень, продемонстрирован достоверный клинический эффект. Однако подчеркивается, что эффективность данных препаратов в первую очередь ограничена пациентами с эозинофильной БА или с эндотипом высокого Т2-воспаления [52]. Кроме того, в ходе многих работ по изучению влияния введения рекомбинантных Th1-цитокинов (например, IL-12), моноклональных антител против IL-5, IL-5R, IL-4R, IL-13 и анти-IgE-антител (одобренные FDA омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб и дупилумаб) на изменение уровня Th2-цитокинов исследуемая эффективность также различалась у пациентов с эозинофильным воспалением [52, 53]. Большие перспективы связаны с одобренным FDA в декабре 2021 г. тезепелумабом (*tezepelumab*) — моноклональным антителом к TSLP. Блокирование данного алармина, расположенного выше других мишеней в цитокиновом каскаде, действительно позволяет использовать препарат у большего числа пациентов с БА, однако предстоит более подробно изучить его влияние на больных с низким Т2-воспалением [53].

Существенная роль в последнее время отводится изучению возможностей коррекции иммунного ответа при БА за счет индукции регуляторных Т-клеток. Данные клетки играют важную роль в поддержании гомеостаза и предотвращении aberrантных иммунных реакций за счет ингибирования ряда провоспалительных сигнальных каскадов, подавляя активность Th2-клеток, макрофагов, дендритных клеток, NKT- и В-клеток [54, 55]. Известно, что у пациентов с БА наблюдается сниженное количество и функциональность Treg; согласно ряду предположений, стимулирование пролиферации или повышение их функциональности может способствовать подавлению механизмов аллергического воспаления. По этой причине, а также потому, что Treg-клетки выполняют главную роль в обеспечении защиты организма от *S. pneumoniae* (по сравнению с другими грамположительными бактериями), темой ряда исследований явилась оценка эффективности ПВ в подавлении симптомов БА [56–59], а также препаратов из живых [54], убитых пневмококков [54, 60–62] или их компонентов [55, 63–66] в качестве иммунорегуляторного терапевтического агента для снижения числа обострений БА.

По данным многолетних наблюдений показано, что при вакцинации против ПИ снижается частота обострений, в особенности тяжелых, а также связанных с ними госпитализаций как у детей, так и у взрослых с БА. Кроме того, установлено, что после введения ППВ-23 детям с хроническими воспалительными заболеваниями легких, в т. ч. БА, в 88 % случаев происходила элиминация *S. pneumoniae* [67]. По данным ряда исследований показано, что комплекс специфических антигенов *S. pneumoniae*, входящих в состав полисахаридных и конъюгированных вакцин против ПИ, оказывает модулирующее влияние на Th1-, Th2-, Th17-, Treg-иммунный ответ [56–59].

Так, при интраназальном введении конъюгированной ПВ отмечено снижение продукции Th2-цитокинов (IL-5 и IL-13) Т-клетками в лимфатическом узле средостения и селезенке, IgE-антител и подавление эозинофильного и нейтрофильного воспаления ДП и их гиперчувствительности на мышинных моделях. Влияния на продукцию IFN- γ клетками в лимфатическом узле средостения не наблюдалось. В то же время при введении конъюгированной вакцины установлено снижение синтеза противовоспалительных цитокинов (IL-10 и TGF- β), которые опосредуют подавление функций Treg-клеток, что обеспечивает индукцию последних. Аналогичных эффектов от введения полисахаридной вакцины не обнаружено [56]. В схожем исследовании по изучению эффектов иммунизации ПКВ-7 на мышинной модели детской БА при вакцинации показано подавление эозинофильного и нейтрофильного воспаления ДП, в то же время отмечено снижение продукции IL-13, IL-17A при увеличении концентрации IFN- γ , IL-10 в БАЛЖ по сравнению с невакцинированной контрольной группой [57], при этом значимых различий в продукции IL-4, IL-5 и TGF- β не обнаружено. Данные эффекты были опосредованы увеличением количества и / или доли Treg- и Th1-клеток и снижением Th2- и Th17-клеток в лимфатическом узле средостения у иммунизированных пациентов [57].

Широкое распространение получили работы по поиску потенциальной терапии БА с помощью клеток *S. pneumoniae* или их компонентов. Так, по данным одного из исследований показано значительное снижение уровня общего IgE в сыворотке и секреции Th2 (IL-4, IL-5 и IL-13) и провоспалительных (TNF- α) цитокинов в БАЛЖ у мышей, интраназально иммунизированных дефектным по эффекторной молекуле лизиса клеток штаммом пневмококка [54]. Схожие результаты продемонстрированы в работе [55], в ходе которой мышам интраназально вводился препарат, состоящий из антигенного компонента *S. pneumoniae* (полисахарид 3-го типа) и пневмоллизина. При этом регистрировалось снижение секреции IL-4, IL-5, IL-13 и IL-17 Т-клетками и повышение концентрации TGF- β по сравнению с контролем, тогда как значимых различий в секреции IL-10 и IFN- γ не наблюдалось. При иммунизации мышей убитым штаммом пневмококка во время или после провокации овальбумином также значительно снижалась продукция IL-5 и IL-13 в лимфатическом узле средостения, однако при интраназальном введении препарата до провокации данные эффекты не наблюдались (в этом случае отмечено значимое повышение содержания IFN- γ , что не наблюдалось в других группах) [60]. Это в очередной раз подчеркивает, что обработанный патоген или компоненты пневмококка способны подавлять ответы эффекторных Th2- и Th17-клеток за счет индукции Treg-клеток [55].

Представленные результаты исследований свидетельствуют о том, что ПВ способны модулировать Th1-, Th2-, Th17-, Treg-иммунный ответ у пациентов с БА. С учетом современных данных о медиаторах воспаления БА предложена гипотетическая схема

влияния вакцинации против *S. pneumoniae* на иммунопатогенез заболевания:

- во-первых, по данным некоторых наблюдений описано гипосенсибилизирующее действие таких вакцин у пациентов с аллергией на антигены *S. pneumoniae*, при этом отмечена корреляция между повышением концентрации блокирующих IgG-антител и снижением уровня специфических IgE-антител к антигенам пневмококка у пациентов с БА [46];
- во-вторых, установлено, что у пациентов с преобладанием Т2-воспаления ПВ способна модулировать смещение иммунного ответа с сторону Th1, что, с одной стороны, приводит к снижению активности Th2-клеток, а с другой — к повышению защиты от внутриклеточных инфекций, в первую очередь вирусных (за счет гиперпродукции IFN- γ). Помимо этого, подавление Th2-клеток возможно за счет активации Treg-клеток, которые играют важную роль при формировании иммунитета к пневмококку;
- в-третьих, из-за элиминации *S. pneumoniae* под действием вакцины в долгосрочной перспективе может происходить уменьшение обусловленного Th17-клетками нейтрофильного воспаления у пациентов с эндотипом низкого Т2-воспаления. В краткосрочном периоде за счет продукции IL-17 также возможна активация защиты против других внеклеточных патогенов [68].

Заключение

Таким образом, БА характеризуется широкой вариабельностью механизмов, ответственных за возникновение и прогрессирование заболевания. Различия в ответах на проводимую терапию и профилактику, что справедливо и в отношении воздействия пневмококковых вакцин, оказывающих положительное влияние на клиническое течение БА, опосредованы совокупностью сочетания данных механизмов с преобладанием эндотипов с высоким и низким Т2-воспалением. Очевидно, что однородность данного клинического эффекта обусловлена многочисленными эффектами, реализуемыми на молекулярном уровне, которые зависят от специфической активности Th1-, Th2-, Th17-, NKT- и Treg-клеток у каждого пациента (или у характерной подгруппы пациентов). Однако до сих пор нет четкого и единого понимания изменений активностей данных клеток, а также медиаторов, продуцируемых ими в ответ на проводимую вакцинацию. Это заключение объясняется неоднородностью проводимых исследований, в ходе которых, с одной стороны, используются разные вакцинные препараты — конъюгированные или полисахаридные, а с другой — разные аналитические параметры, которыми чаще всего являются цитокины. В свою очередь, использование совокупности цитокинов в качестве оцениваемых биомаркеров имеет определенные ограничения, связанные с объектом исследования (мышинная модель или человек), типом пробы (БАЛЖ, мокрота, кровь и т. д.) и плеiotропным действием

самых молекул. Это подтверждает необходимость проведения более комплексных и унифицированных исследований влияния ПВ на пациентов с БА разных эндотипов, результаты которых в перспективе позволят персонифицировать иммунизацию против ПИ с точки зрения фенотипической дифференцировки БА, а также повысить ее клиническую эффективность.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022 Report. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
2. Anandan C., Nurmatov U., Van Schayck O.C.P., Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy*. 2010; 65 (2): 152–167. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02244.x.
3. Platts-Mills T. A. The allergy epidemics: 1870–2010. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (1): 3–13. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.03.048.
4. Sullivan A., Hunt E., MacSharry J., Murphy D.M The microbiome and the pathophysiology of asthma. *Respir. Res.* 2016; 17 (1): 163. DOI: 10.1186/s12931-016-0479-4.
5. Murdoch J.R., Lloyd C.M. Chronic inflammation and asthma. *Mutat. Res.* 2010; 690 (1–2): 24–39. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2009.09.005.
6. Lambrecht B.N., Hammad H. Asthma: the importance of dysregulated barrier immunity. *Eur. J. Immunol.* 2013; 43 (12): 3125–3137. DOI: 10.1002/eji.201343730.
7. Pesek R., Lockey R. Vaccination of adults with asthma and COPD. *Allergy*. 2011; 66 (1): 25–31. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02462.x.
8. Lee T.A., Weaver F.M., Weiss K.B. Impact of pneumococcal vaccination on pneumonia rates in patients with COPD and asthma. *J. Gen. Intern. Med.* 2007; 22 (1): 62–67. DOI: 10.1007/s11606-007-0118-3.
9. Talbot T.R., Hartert T.V., Mitchel E. et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (20): 2082–2090. DOI: 10.1056/NEJMoa044113.
10. Castro-Rodriguez J.A., Abarca K., Forno E. Asthma and the risk of invasive pneumococcal disease: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2020; 145 (1): e20191200. DOI: 10.1542/peds.2019-1200.
11. Nuorti J.P., Butler J.C., Farley M.M. et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (10): 681–689. DOI: 10.1056/NEJM200003093421002.
12. Torén K., Blanc P. D., Naidoo R. N. et al. Occupational exposure to dust and to fumes, work as a welder and invasive pneumococcal disease risk. *Occup. Environ. Med.* 2020; 77 (2): 57–63. DOI: 10.1136/oemed-2019-106175.
13. Kew K. M., Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 2014 (3): CD010115. DOI: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
14. Martin M., Shaw D. Effect of inhaled corticosteroids on the microbiology of the respiratory tract. *Respirology*. 2013; 18 (2): 201–202. DOI: 10.1111/resp.12024.
15. Zhang L., Prietsch S.O.M., Mendes A.P. et al. Inhaled corticosteroids increase the risk of oropharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in children with asthma. *Respirology*. 2013; 18 (2): 272–277. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2012.02280.x.
16. Torén K., Blanc P.D., Qvarfordt I. et al. Inhaled corticosteroids use and risk of invasive pneumococcal disease in a population-based study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17 (12): 1570–1575. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202004-352OC.
17. Hammad H., Lambrecht B.N. The basic immunology of asthma. *Cell*. 2021; 184 (6): 1469–1485. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.016.
18. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Практическая пульмонология*. 2014; (2): 2–11. Доступно на: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_2_2014_02.pdf
19. Kuruvilla M.E., Lee F.E. H., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clinic. Rev. Allergy Immunol.* 2019; 56 (2): 219–233. DOI: 10.1007/s12016-018-8712-1.
20. Wenzel S.E., Schwartz L.B., Langmack E.L. et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am.*

- J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (3): 1001–1008. DOI: 10.1164/ajrccm.160.3.9812110.
21. Samitas K., Zervas E., Gaga M. T2-low asthma: current approach to diagnosis and therapy. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2017; 23 (1): 48–55. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000342.
 22. Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В. и др. Современное представление о тяжелой бронхиальной астме. *Архив внутренней медицины.* 2022; 12 (2): 113–122. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-113-122.
 23. Bhakta N.R., Woodruff P.G. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol. Rev.* 2011; 242 (1): 220–232. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x.
 24. Kim H.Y., Umetsu D.T., Dekruyff R.H. Innate lymphoid cells in asthma: will they take your breath away? *Eur. J. Immunol.* 2016; 46 (4): 795–806. DOI: 10.1002/eji.201444557.
 25. Fitzpatrick A.M., Chipps B.E., Holguin F., Woodruff P.G. T2-“Low” asthma: overview and management strategies. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8 (2): 452–463. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.11.006.
 26. Sze E., Bhalla A., Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy.* 2020; 75 (2): 311–325. DOI: 10.1111/all.13985.
 27. Newcomb D.C., Peebles R.S.Jr. Th17-mediated inflammation in asthma. *Curr. Opin. Immunol.* 2013; 25 (6): 755–760. DOI: 10.1016/j.coi.2013.08.002.
 28. Raundhal M., Morse C., Khare A. et al. High IFN- γ and low SLPI mark severe asthma in mice and humans. *J. Clin. Invest.* 2015; 125 (8): 3037–3050. DOI: 10.1172/JCI80911.
 29. Wilke C.M., Bishop K., Fox D., Zou W. Deciphering the role of Th17 cells in human disease. *Trends Immunol.* 2011; 32 (12): 603–611. DOI: 10.1016/j.it.2011.08.003.
 30. Neveu W.A., Allard J.L., Raymond D.M. et al. Elevation of IL-6 in the allergic asthmatic airway is independent of inflammation but associates with loss of central airway function. *Respir. Res.* 2010; 11 (1): 28. DOI: 10.1186/1465-9921-11-28.
 31. 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: 10.1155/ijbs.4874.
 32. Peters M.C., McGrath K.W., Hawkins G.A. et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (7): 574–584. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30048-0.
 33. Chu D. K., Al-Garawi A., Llop-Guevara A. et al. Therapeutic potential of anti-IL-6 therapies for granulocytic airway inflammation in asthma. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2015; 11 (1): 14. DOI: 10.1186/s13223-015-0081-1.
 34. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (12): 1796–1808. DOI: 10.1172/JCI19246.
 35. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology.* 2006; 11 (1): 54–61. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x.
 36. Ansaldo F., Turello V., Lai P. et al. Effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine in preventing pneumonia and non-invasive pneumococcal infection in elderly people: a large-scale retrospective cohort study. *J. Int. Med. Res.* 2005; 33 (5): 490–500. DOI: 10.1177/147323000503300503.
 37. Karakaş T., Şahiner Ü.M., Soyer Ö.U. et al. Paediatricians’ perspectives on the use of pneumococcal vaccine in healthy and asthmatic children. *Allergol. Immunopathol. (Madr.).* 2010; 38 (5): 241–245. DOI: 10.1016/j.aller.2009.12.005.
 38. Li L., Cheng Y., Tu X. et al. Association between asthma and invasive pneumococcal disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2020; 16 (1): 94. DOI: 10.1186/s13223-020-00492-4.
 39. Kwak B.O., Choung J.T., Park Y.M. The association between asthma and invasive pneumococcal disease: a nationwide study in Korea. *J. Korean Med. Sci.* 2015; 30 (1): 60–65. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.1.60.
 40. Klemets P., Lyytikäinen O., Ruutu P. et al. Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma. *Thorax.* 2010; 65 (8): 698–702. DOI: 10.1136/thx.2009.132670.
 41. Jung J., Kita H., Yawn B. et al. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with atopic conditions other than asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (1): 217–221. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.045.
 42. Flores-Torres A.S., Samarasinghe A.E. Impact of therapeutics on unified immunity during allergic asthma and respiratory infections. *Front. Allergy.* 2022; 3: 852067. DOI: 10.3389/falgy.2022.852067.
 43. Liang Z., Zhang Q., Thomas C.M. et al. Impaired macrophage phagocytosis of bacteria in severe asthma. *Respir. Res.* 2014; 15 (1): 72. DOI: 10.1186/1465-9921-15-72.
 44. Simpson J.L., Gibson P.G., Yang I.A. et al. Impaired macrophage phagocytosis in non-eosinophilic asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2013; 43 (1): 29–35. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.04075.x.
 45. Kama Y., Kato M., Yamada Y. et al. The suppressive role of *Streptococcus pneumoniae* colonization in acute exacerbations of childhood bronchial asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2020; 181 (3): 191–199. DOI: 10.1159/000504541.
 46. Протасов А.Д. Вакцинация против пневмококковой инфекции больных с хронической бронхолегочной патологией (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины.* 2013; 6 (2): 60–65. Доступно на: <http://vskmjjournal.org/ru/vypuski-zhurnal/21-2013-ru/37-tom-6-vypusk-2-2013.html>
 47. Костинов М.П., Протасов А.Д., Жестков А.В., Полищук В.Б. Перспективные данные применения пневмококковой 13-валентной конъюгированной вакцины у взрослых пациентов с хронической бронхолегочной патологией. *Пульмонология.* 2014; (4): 57–63. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-57-63.
 48. Андреева Н.П., Протасов А.Д., Костинова Т.А., Леженина С.В. Влияние вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа на клиническое течение бронхиальной астмы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2019; 18 (4): 93–100. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-4-93-100.
 49. Kobayashi M., Farrar J.L., Gierke R. et al. Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among US adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2022. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2022; 71 (4): 109–117. DOI: 10.15585/mmwr.mm7104a1.
 50. Kobayashi M., Bennett N.M., Gierke R. et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2015; 64 (34): 944–947. DOI: 10.15585/mmwr.mm6434a4.
 51. Matanock A., Lee G., Gierke R. et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2019; 68 (46): 1069–1075. DOI: 10.15585/mmwr.mm6846a5.
 52. Menzies-Gow A., Steenkamp J., Singh S. et al. Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J. Med. Econ.* 2022; 25 (1): 679–690. DOI: 10.1080/13696998.2022.2074195.
 53. Preston J.A., Essilfie A.T., Horvat J.C. et al. Inhibition of allergic airways disease by immunomodulatory therapy with whole killed *Streptococcus pneumoniae*. *Vaccine.* 2007; 25 (48): 8154–8162. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.09.034.
 54. Kim B.G., Ghosh P., Ahn S., Rhee D.K. Pneumococcal pep27 mutant immunization suppresses allergic asthma in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019; 514 (1): 210–216. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.04.116.
 55. Thorburn A.N., Brown A.C., Nair P.M. et al. Pneumococcal components induce regulatory T cells that attenuate the development of allergic airways disease by deviating and suppressing the immune response to allergen. *J. Immunol.* 2013; 191 (8): 4112–4120. DOI: 10.4049/jimmunol.1201232.
 56. Thorburn A.N., O’Sullivan B.J., Thomas R. et al. Pneumococcal conjugate vaccine-induced regulatory T cells suppress the development of allergic airways disease. *Thorax.* 2010; 65 (12): 1053–1060. DOI: 10.1136/thx.2009.131508.
 57. Zhang L., Gao H., Yang T. et al. Infant 7-valent pneumococcal conjugate vaccine immunization alters young adulthood CD4+ T cell subsets in allergic airway disease mouse model. *Vaccine.* 2014; 32 (18): 2079–2085. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.02.013.
 58. Thorburn A.N., Foster P.S., Gibson P., Hansbro P.M. *Streptococcus pneumoniae* vaccine, prevnar, induces regulatory T cells

- and prevents allergic airways disease. American Thoracic Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: A5599. DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2010.181.1_MeetingAbstracts.A5599.
59. Gao Y.D., Xepapadaki P., Cui Y.W. et al. Effect of Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae and influenza vaccinations on infections, immune response and asthma control in preschool children with asthma. *Allergy.* 2023; 78 (6): 1473–1488. DOI: 10.1111/all.15551.
 60. Preston J.A., Essilfie A.T., Horvat J.C. et al. Inhibition of allergic airways disease by immunomodulatory therapy with whole killed Streptococcus pneumoniae. *Vaccine.* 2007; 25 (48): 8154–8162. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.09.034.
 61. Thorburn A.N., Tseng H.Y., Donovan C. et al. TLR₂, TLR₄ and MyD88 mediate allergic airway disease (AAD) and Streptococcus pneumoniae-induced suppression of AAD. *PLoS One.* 2016; 11 (6): e0156402. DOI: 10.1371/journal.pone.0156402.
 62. Preston J.A., Thorburn A.N., Starkey M.R. et al. Streptococcus pneumoniae infection suppresses allergic airways disease by inducing regulatory T-cells. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (1): 53–64. DOI: 10.1183/09031936.00049510.
 63. Thorburn A.N., Foster P.S., Gibson P.G., Hansbro P.M. Components of Streptococcus pneumoniae suppress allergic airways disease and NKT cells by inducing regulatory T cells. *J. Immunol.* 2012; 188 (9): 4611–4620. DOI: 10.4049/jimmunol.1101299.
 64. Liu C., Huang R., Yao R., Yang, A. The immunotherapeutic role of bacterial lysates in a mouse model of asthma. *Lung.* 2017; 195 (5): 563–569. DOI: 10.1007/s00408-017-0003-8.
 65. Lu Y., Li Y., Xu L. et al. Bacterial lysate increases the percentage of natural killer T cells in peripheral blood and alleviates asthma in children. *Pharmacology.* 2015; 95 (3-4): 139–144. DOI: 10.1159/000377683.
 66. Wu G., Zhang X., Chen X. et al. Streptococcus pneumoniae aminopeptidase N regulates dendritic cells that attenuates type-2 airway inflammation in murine allergic asthma. *Br. J. Pharmacol.* 2020; 177 (22): 5063–5077. DOI: 10.1111/bph.15216.
 67. Рыжов А.А., Костинов М.П., Волков И.К., Катосова Л.К. Применение вакцины «Пневмо-23» при хронических obstructивных бронхолегочных заболеваниях у детей. *Медицинская иммунология.* 2002; 4 (2): 254. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23956460>
 68. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П. и др. Отдаленные результаты клинической эффективности разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции и возможный механизм действия вакцинации у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология.* 2018; 28 (2): 193–199. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-193-199.
 9. Talbot T.R., Hartert T.V., Mitchel E. et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (20): 2082–2090. DOI: 10.1056/NEJMoa044113.
 10. Castro-Rodriguez J.A., Abarca K., Forno E. Asthma and the risk of invasive pneumococcal disease: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2020; 145 (1): e20191200. DOI: 10.1542/peds.2019-1200.
 11. Nuorti J.P., Butler J.C., Farley M.M. et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (10): 681–689. DOI: 10.1056/NEJM200003093421002.
 12. Torén K., Blanc P. D., Naidoo R. N. et al. Occupational exposure to dust and to fumes, work as a welder and invasive pneumococcal disease risk. *Occup. Environ. Med.* 2020; 77 (2): 57–63. DOI: 10.1136/oemed-2019-106175.
 13. Kew K. M., Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 2014 (3): CD010115. DOI: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
 14. Martin M., Shaw D. Effect of inhaled corticosteroids on the microbiology of the respiratory tract. *Respirology.* 2013; 18 (2): 201–202. DOI: 10.1111/resp.12024.
 15. Zhang L., Prietsch S.O.M., Mendes A.P. et al. Inhaled corticosteroids increase the risk of oropharyngeal colonization by Streptococcus pneumoniae in children with asthma. *Respirology.* 2013; 18 (2): 272–277. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2012.02280.x.
 16. Torén K., Blanc P.D., Qvarfordt I. et al. Inhaled corticosteroids use and risk of invasive pneumococcal disease in a population-based study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17 (12): 1570–1575. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202004-352OC.
 17. Hammad H., Lambrecht B.N. The basic immunology of asthma. *Cell.* 2021; 184 (6): 1469–1485. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.016.
 18. Nenasheva N.M. [Phenotypes of bronchial asthma and choice of therapy]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2014; (2): 2–11. Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_2_2014_02.pdf (in Russian).
 19. Kuruvilla M.E., Lee F.E. H., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clinic. Rev. Allergy Immunol.* 2019; 56 (2): 219–233. DOI: 10.1007/s12016-018-8712-1.
 20. Wenzel S.E., Schwartz L.B., Langmack E.L. et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (3): 1001–1008. DOI: 10.1164/ajrcm.160.3.9812110.
 21. Samitas K., Zervas E., Gaga M. T2-low asthma: current approach to diagnosis and therapy. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2017; 23 (1): 48–55. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000342.
 22. Kraposhina A.Yu., Sobko E.A., Demko I.V. et al. [Modern understanding of severe bronchial asthma]. *Arkhiv" vnutrenney meditsiny.* 2022; 12 (2): 113–122. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-113-122 (in Russian).
 23. Bhakta N.R., Woodruff P.G. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol. Rev.* 2011; 242 (1): 220–232. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x.
 24. Kim H.Y., Umetsu D.T., Dekruyff R.H. Innate lymphoid cells in asthma: will they take your breath away? *Eur. J. Immunol.* 2016; 46 (4): 795–806. DOI: 10.1002/eji.201444557.
 25. Fitzpatrick A.M., Chipps B.E., Holguin F., Woodruff P.G. T2-“Low” asthma: overview and management strategies. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8 (2): 452–463. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.11.006.
 26. Sze E., Bhalla A., Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy.* 2020; 75 (2): 311–325. DOI: 10.1111/all.13985.
 27. Newcomb D.C., Peebles R.S.Jr. Th17-mediated inflammation in asthma. *Curr. Opin. Immunol.* 2013; 25 (6): 755–760. DOI: 10.1016/j.coi.2013.08.002.
 28. Raundhal M., Morse C., Khare A. et al. High IFN- γ and low SLPI mark severe asthma in mice and humans. *J. Clin. Invest.* 2015; 125 (8): 3037–3050. DOI: 10.1172/JCI80911.
 29. Wilke C.M., Bishop K., Fox D., Zou W. Deciphering the role of Th17 cells in human disease. *Trends Immunol.* 2011; 32 (12): 603–611. DOI: 10.1016/j.it.2011.08.003.
 30. Neveu W.A., Allard J.L., Raymond D.M. et al. Elevation of IL-6 in the allergic asthmatic airway is independent of inflammation but associates with loss of central airway function. *Respir. Res.* 2010; 11 (1): 28. DOI: 10.1186/1465-9921-11-28.

Поступила: 12.02.23
Принята к печати: 24.04.24

References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022 Report. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
2. Anandan C., Nurmatov U., Van Schayck O.C.P., Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy.* 2010; 65 (2): 152–167. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02244.x.
3. Platts-Mills T. A. The allergy epidemics: 1870–2010. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (1): 3–13. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.03.048.
4. Sullivan A., Hunt E., MacSharry J., Murphy D.M The microbiome and the pathophysiology of asthma. *Respir. Res.* 2016; 17 (1): 163. DOI: 10.1186/s12931-016-0479-4.
5. Murdoch J.R., Lloyd C.M. Chronic inflammation and asthma. *Mutat. Res.* 2010; 690 (1-2): 24–39. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2009.09.005.
6. Lambrecht B.N., Hammad H. Asthma: the importance of dysregulated barrier immunity. *Eur. J. Immunol.* 2013; 43 (12): 3125–3137. DOI: 10.1002/eji.201343730.
7. Pesek R., Lockett R. Vaccination of adults with asthma and COPD. *Allergy.* 2011; 66 (1): 25–31. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02462.x.
8. Lee T.A., Weaver F.M., Weiss K.B. Impact of pneumococcal vaccination on pneumonia rates in patients with COPD and asthma. *J. Gen. Intern. Med.* 2007; 22 (1): 62–67. DOI: 10.1007/s11606-007-0118-3.

31. 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.
32. Peters M.C., McGrath K.W., Hawkins G.A. et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (7): 574–584. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30048-0.
33. Chu D. K., Al-Garawi A., Llop-Guevara A. et al. Therapeutic potential of anti-IL-6 therapies for granulocytic airway inflammation in asthma. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2015; 11 (1): 14. DOI: 10.1186/s13223-015-0081-1.
34. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (12): 1796–1808. DOI: 10.1172/JCI19246.
35. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology.* 2006; 11 (1): 54–61. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x.
36. Ansaldi F., Turello V., Lai P. et al. Effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine in preventing pneumonia and non-invasive pneumococcal infection in elderly people: a large-scale retrospective cohort study. *J. Int. Med. Res.* 2005; 33 (5): 490–500. DOI: 10.1177/147323000503300503.
37. Karakaş T., Şahiner Ü.M., Soyer Ö.U. et al. Paediatricians' perspectives on the use of pneumococcal vaccine in healthy and asthmatic children. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2010; 38 (5): 241–245. DOI: 10.1016/j.aller.2009.12.005.
38. Li L., Cheng Y., Tu X. et al. Association between asthma and invasive pneumococcal disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2020; 16 (1): 94. DOI: 10.1186/s13223-020-00492-4.
39. Kwak B.O., Choung J.T., Park Y.M. The association between asthma and invasive pneumococcal disease: a nationwide study in Korea. *J. Korean Med. Sci.* 2015; 30 (1): 60–65. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.1.60.
40. Klemets P., Lyytikäinen O., Ruutu P. et al. Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma. *Thorax.* 2010; 65 (8): 698–702. DOI: 10.1136/thx.2009.132670.
41. Jung J., Kita H., Yawn B. et al. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with atopic conditions other than asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (1): 217–221. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.045.
42. Flores-Torres A.S., Samarasinghe A.E. Impact of therapeutics on unified immunity during allergic asthma and respiratory infections. *Front. Allergy.* 2022; 3: 852067. DOI: 10.3389/falgy.2022.852067.
43. Liang Z., Zhang Q., Thomas C.M. et al. Impaired macrophage phagocytosis of bacteria in severe asthma. *Respir. Res.* 2014; 15 (1): 72. DOI: 10.1186/1465-9921-15-72.
44. Simpson J.L., Gibson P.G., Yang I.A. et al. Impaired macrophage phagocytosis in non-eosinophilic asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2013; 43 (1): 29–35. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.04075.x.
45. Kama Y., Kato M., Yamada Y. et al. The suppressive role of Streptococcus pneumoniae colonization in acute exacerbations of childhood bronchial asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2020; 181 (3): 191–199. DOI: 10.1159/000504541.
46. Protasov A.D. [Vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic hbronpulmonary pathology (review)]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2013; 6 (2): 60–65. Available at: <http://vskmjournals.org/ru/vypuski-zhurnal/21-2013-ru/37-tom-6-vypusk-2-2013.html>
47. Kostinov M.P., Protasov A.D., Zhestkov A.V., Polishuk V.B. [Perspectives of vaccination with 13-valent pneumococcal vaccine in adults with chronic respiratory diseases]. *Pul'monologiya.* 2014; (4): 57–63. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-57-63 (in Russian).
48. Andreeva N.P., Protasov A.V., Kostinova T.A., Lezhenina S.V. [Effect of vaccination against pneumococcal infection and influenza on the clinical course of bronchial asthma]. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika.* 2019; 18 (4): 93–100. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-4-93-100 (in Russian).
49. Kobayashi M., Farrar J.L., Gierke R. et al. Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among US adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2022. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2022; 71 (4): 109–117. DOI: 10.15585/mmwr.mm7104a1.
50. Kobayashi M., Bennett N.M., Gierke R. et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2015; 64 (34): 944–947. DOI: 10.15585/mmwr.mm6434a4.
51. Matanock A., Lee G., Gierke R. et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2019; 68 (46): 1069–1075. DOI: 10.15585/mmwr.mm6846a5.
52. Menzies-Gow A., Steenkamp J., Singh S. et al. Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J. Med. Econ.* 2022; 25 (1): 679–690. DOI: 10.1080/13696998.2022.2074195.
53. Preston J.A., Essilfie A.T., Horvat J.C. et al. Inhibition of allergic airways disease by immunomodulatory therapy with whole killed Streptococcus pneumoniae. *Vaccine.* 2007; 25 (48): 8154–8162. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.09.034.
54. Kim B.G., Ghosh P., Ahn S., Rhee D.K. Pneumococcal pep27 mutant immunization suppresses allergic asthma in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019; 514 (1): 210–216. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.04.116.
55. Thorburn A.N., Brown A.C., Nair P.M. et al. Pneumococcal components induce regulatory T cells that attenuate the development of allergic airways disease by deviating and suppressing the immune response to allergen. *J. Immunol.* 2013; 191 (8): 4112–4120. DOI: 10.4049/jimmunol.1201232.
56. Thorburn A.N., O'Sullivan B.J., Thomas R. et al. Pneumococcal conjugate vaccine-induced regulatory T cells suppress the development of allergic airways disease. *Thorax.* 2010; 65 (12): 1053–1060. DOI: 10.1136/thx.2009.131508.
57. Zhang L., Gao H., Yang T. et al. Infant 7-valent pneumococcal conjugate vaccine immunization alters young adulthood CD4+ T cell subsets in allergic airway disease mouse model. *Vaccine.* 2014; 32 (18): 2079–2085. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.02.013.
58. Thorburn A.N., Foster P.S., Gibson P., Hansbro P.M. Streptococcus pneumoniae vaccine, prevnar, induces regulatory T cells and prevents allergic airways disease. American Thoracic Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: A5599. DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2010.181.1_MeetingAbstracts.A5599.
59. Gao Y.D., Xepapadaki P., Cui Y.W. et al. Effect of Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae and influenza vaccinations on infections, immune response and asthma control in preschool children with asthma. *Allergy.* 2023; 78 (6): 1473–1488. DOI: 10.1111/all.15551.
60. Preston J.A., Essilfie A.T., Horvat J.C. et al. Inhibition of allergic airways disease by immunomodulatory therapy with whole killed Streptococcus pneumoniae. *Vaccine.* 2007; 25 (48): 8154–8162. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.09.034.
61. Thorburn A.N., Tseng H.Y., Donovan C. et al. TLR₂, TLR₄ and MyD88 mediate allergic airway disease (AAD) and Streptococcus pneumoniae-induced suppression of AAD. *PLoS One.* 2016; 11 (6): e0156402. DOI: 10.1371/journal.pone.0156402.
62. Preston J.A., Thorburn A.N., Starkey M.R. et al. Streptococcus pneumoniae infection suppresses allergic airways disease by inducing regulatory T-cells. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (1): 53–64. DOI: 10.1183/09031936.00049510.
63. Thorburn A.N., Foster P.S., Gibson P.G., Hansbro P.M. Components of Streptococcus pneumoniae suppress allergic airways disease and NKT cells by inducing regulatory T cells. *J. Immunol.* 2012; 188 (9): 4611–4620. DOI: 10.4049/jimmunol.1101299.
64. Liu C., Huang R., Yao R., Yang A. The immunotherapeutic role of bacterial lysates in a mouse model of asthma. *Lung.* 2017; 195 (5): 563–569. DOI: 10.1007/s00408-017-0003-8.
65. Lu Y., Li Y., Xu L. et al. Bacterial lysate increases the percentage of natural killer T cells in peripheral blood and alleviates asthma in children. *Pharmacology.* 2015; 95 (3-4): 139–144. DOI: 10.1159/000377683.
66. Wu G., Zhang X., Chen X. et al. Streptococcus pneumoniae aminopeptidase N regulates dendritic cells that attenuates type-2 airway inflammation in murine allergic asthma. *Br. J. Pharmacol.* 2020; 177 (22): 5063–5077. DOI: 10.1111/bph.15216.
67. Ryzhov A.A., Kostinov M.P., Volkov I.K., Katosova L.K. [Use of the Pneumo-23 vaccine for chronic obstructive bronchopulmonary

- diseases in children]. *Meditinskaya immunologiya*. 2002; 4 (2): 254. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23956460> (in Russian).
68. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P. et al. [Long-term clinical efficacy and a possible mechanism of action of different modes of pneumococcal vaccination in asthma patients]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (2): 193–199. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-193-199 (in Russian).

Received: February 12, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Костинов Антон Михайлович — аспирант лаборатории аллергодиагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-86-51; e-mail: amkostinov@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9665-1382>)

Anton M. Kostinov, Postgraduate Student, Allergy Diagnostics Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute”; tel.: (495) 917-86-51; e-mail: amkostinov@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9665-1382>)

Конищева Анна Юрьевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории аллергодиагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-86-51; e-mail: ankon81@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3623-4293>)

Anna Yu. Konishcheva, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Allergy Diagnostics Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute”; tel.: (495) 917-86-51; e-mail: ankon81@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3623-4293>)

Участие авторов

Костинов А.М. — научная идея, концепция статьи, написание и редактирование текста

Конищева А.Ю. — концепция статьи, редактирование и утверждение окончательного варианта текста

Оба автора внесли равный 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

Kostinov A.M. — scientific idea, article concept, text writing, text editing

Konishcheva A.Yu. — article concept, text editing, approval of the final text

Both authors made equal contributions to the research, 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.

Легочная гиалинизирующаяся гранулема: обзор литературы и презентация случая

А.В.Баженов , А.В.Кочурова, Е.М.Петрунина, Р.Б.Бердников, Е.А.Овчинникова

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, 22-го Партсъезда, 50

Резюме

Легочная гиалинизирующаяся гранулема (ЛГГ) — патология чрезвычайно редкая. В настоящее время по всему миру описано около 170–200 случаев. Все случаи описаны в иностранной литературе, в отечественной — сообщений о данной патологии не встречалось. Этиология заболевания неизвестна. Рентгенологическая картина очень неспецифична, в дифференциально-диагностический ряд входят опухоли легкого и плевры, а также инфекционные процессы в легких. У заболевших пациентов отмечается длительное стабильное течение данной патологии, а к длительной стойкой ремиссии может приводить лечение глюкокортикостероидами. **Целью** работы явилось информирование врачей-пульмонологов, терапевтов, торакальных хирургов, онкологов, инфекционистов о существовании ЛГГ, особенностях диагностики, клинического течения и вариантах лечения данной патологии. **Заключение.** В силу своей редкости ЛГГ в клинической деятельности врача-специалиста может и не встретиться за всю профессиональную карьеру. Однако следует знать о ее существовании и включать в дифференциально-диагностический ряд при рентгенологическом выявлении очаговых и фокусных теней при исследовании органов грудной клетки. Возможно, это заболевание обусловлено различными иммуномедиаторными процессами, хотя его патогенез до сих пор остается неясным. Для морфологического подтверждения диагноза необходимо выполнять резекцию легкого с целью последующего гистологического исследования. Прогноз течения благоприятный, а при своевременно начатом лечении возможно существенно продлить период ремиссии.

Ключевые слова: легочная гиалинизирующаяся гранулема, резекции легких, доброкачественные поражения легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

© Баженов А.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Баженов А.В., Кочурова А.В., Петрунина Е.М., Бердников Р.Б., Овчинникова Е.А. Легочная гиалинизирующаяся гранулема: обзор литературы и презентация случая. *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 719–726. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-719-726

Pulmonary hyalinizing granuloma: literature review and case presentation

Alexander V. Bazhenov , Alexandra V. Kochurova, Ekaterina M. Petrunina, Roman B. Berdnikov, Ekaterina A. Ovchinnikova

Ural Research Institute of Phthisiopulmonology — A Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia

Abstract

Pulmonary hyalinizing granuloma (PHG) is an extremely rare condition. Only 170–200 cases have been described until now all over the world. There have been no reports in the Russian medical literature. Etiology of the disease is unknown. The X-ray picture is very unspecific. Tumors of lungs and pleura and infectious diseases are included in the differential line. Patients with pulmonary hyalinizing granuloma have long stabile progression of the disease, and the treatment with glucocorticoids can lead to the long lasting remission. **The aim** of the review was to inform pulmonologists, general practitioners, infectious disease specialists, thoracic surgeons, and oncologists about the existence of pulmonary hyalinizing granuloma, its diagnosis, clinical course, and treatment. Also we present one clinical case of patient with pulmonary hyalinizing granuloma. **Conclusion.** Because of very low incidence of PHG, an internist or a pulmonologist can never encounter it in their professional life. However it is worth keeping this condition in mind and including it into the diagnostic process when focal and focused shadows are identified in the lungs during chest X-ray. Probably, the disease is caused by different immune-mediator processes, but the exact pathogenesis is still unknown. Biopsy of the lung tissue by means of lung resection is crucial for the morphological verification of the diagnosis. The prognosis of the disease is favorable. The timely initiation of treatment can sufficiently prolong the remission.

Key words: pulmonary hyalinizing granuloma, lung resections, benign pulmonary lesions.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. The study did not have sponsorship.

© Bazhenov A.V. et al., 2024

For citation: Bazhenov A.V., Kochurova A.V., Petrunina E.M., Berdnikov R.B., Ovchinnikova E.A. Pulmonary hyalinizing granuloma: literature review and case presentation. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (5): 719–726 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-719-726

Легочная гиалинизирующаяся гранулема (ЛГГ) — патология чрезвычайно редкая. В настоящее время по всему миру описано около 170–200 случаев. Все случаи описаны в иностранных источниках, в отечественной литературе сообщений о данной патологии не обнаружено. Этиология заболевания неизвестна. Рентгенологическая картина данной патологии очень неспецифична, в дифференциально-диагностический ряд входят опухоли легкого и плевры и инфекционные процессы в легких. У заболевших пациентов отмечается длительное стабильное течение данной патологии, а к длительной стойкой ремиссии может приводить лечение глюкокортикостероидами (ГКС).

Целью работы явилось информирование врачей-пульмонологов, терапевтов, торакальных хирургов, онкологов, инфекционистов о существовании ЛГГ, особенностях диагностики, клинического течения и вариантах лечения данной патологии.

ЛГГ впервые признана отдельным заболеванием 30 лет назад. В изначальном сообщении описаны 20 случаев, у многих больных при этом в анамнезе отмечено туберкулезное поражение, у некоторых больных течение заболевания сопровождалось склерозирующим медиастинитом, ретроперитонеальным фиброзом или амилоидозом [1]. В пределах фокусов поражения какой-либо инфекционный агент не обнаружен, также не наблюдалось паттерна диспротеинемии. С тех пор в литературе стали появляться новые сведения о выявленных случаях ЛГГ.

По общим данным, в настоящее время насчитывается около 170 случаев данной патологии. По данным литературного обзора около 80 статей, опубликованных за период 1964–2015 гг., *R. Lhote* [2], исходя из анализа английских, испанских, французских, итальянских, немецких, турецких, польских, китайских и японских литературных источников, выявлено 135 официально зарегистрированных случаев. В большинстве найденных публикаций об ЛГГ приведены описания единичных случаев [2], при этом зачастую в анамнезе имелись сведения о тесной взаимосвязи выявленного заболевания с другими нарушениями.

В российской литературе до сегодняшнего дня описания подобной патологии не обнаружено.

Этиология и патогенез

Несмотря на то, что этиология и патогенез заболевания остаются неизвестными, некоторыми исследователями предполагается, что ЛГГ может быть результатом избыточного иммунного ответа на инфекционный агент или другие воздействия, в которые вовлечены комплексы «антиген-антитело» [1, 3–5].

По данным *T.M. Ulbright*, при исследовании солитарных некротизирующихся гранул в 2 случаях из 86 выявлены признаки ЛГГ [6]. Сообщается о широком диапазоне сопутствующих нарушений, вероятно, связанных с ЛГГ, в т. ч. склерозирующий медиастинит [1, 5, 7], возвышающаяся гиперплазия лимфоидной ткани или MALT-лимфома низкой степени дифференцировки [8–10], злокачественная

лимфома с последующим развитием множественной миеломы и системного амилоидоза [11], иммунологические аномалии с аутоантителами и подъемом уровня циркулирующих иммунных комплексов [3–5, 12], антинефротрофильные цитоплазматические антитела с цитоплазматическими включениями [12], системный идиопатический фиброз [13], тиреоидит Риделя [14], ретроперитонеальный фиброз [1, 15–17], болезнь Кастлмана [18], идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура [19–21], аспергиллез [22], гидронефроз [15], множественный склероз [23], синдромом Шегрена, ANCA-ассоциированный васкулит [24] и задний увеит [25]. Кроме того, отмечено сочетание ЛГГ и волчаночноподобного антикоагулянта, нейромиотонии, демиелинизирующей сенсорной нейропатии и синдрома Марфана [26].

По данным ранних сообщений указывается на возможную связь между ЛГГ и инфекционными заболеваниями [27, 28]; у некоторых пациентов были отмечены положительные результаты кожных тестов на грибковые и микобактериальные инфекции [1, 5]. Также были подозрения на связь между инфекцией, вызванной гистоплазмой, и ЛГГ, основанные на положительном кожном тесте на гистоплазмин [1, 5, 29]. Описан 1 случай ЛГГ у члена семьи из очага семейного контакта с пациентом, больным туберкулезом [30]. *S.A. Yousem, L. Hochholzer* [5] сообщается, что более чем у 50 % из 24 обследованных выявлены раннее существовавшие данные о наличии микобактериальных или грибковых антигенов. У 4 пациентов отмечены проявления склерозирующего медиастинита. Описан также 1 случай сочетанного проявления инфекции вирусом иммунодефицита человека и ЛГГ [31].

Клинические проявления

ЛГГ — редкое, доброкачественное по своей сути заболевание неясной этиологии. Чаще всего проявляется в виде одиночных или множественных узловых образований в легких, которые обычно образуются у пациентов среднего возраста [32–34]. Описаны случаи ЛГГ, при которых узел произрастал из висцеральной плевры и был связан с тканью легкого посредством тонкой питающей ножки [35]. Также встречалось сообщение об эндобронхиальном расположении ЛГГ, вызвавшей легочное кровотечение [36]. При данной патологии описаны различные виды клинических проявлений и разнообразные варианты конкурирующей и сопутствующей патологии [14, 27, 28]. Наиболее часто описаны клинические симптомы неспецифического характера — недомогание, усталость, кашель, боль в груди, одышка, кровохарканье [5, 37]. У пациентов с ЛГГ также может наблюдаться вовлечение в процесс внелегочных тканей, таких как мягкие ткани в шейно-лицевой и глазничной областях, гортань и подкожная жировая клетчатка [38, 39]. Описано сочетание ЛГГ и глубоких венозных тромбозов [40], ЛГГ и иммуноглобулин (Ig)-А-нефропатии [41]. Из-за этих сопутствующих нарушений клинические проявления ЛГГ могут сильно различаться.

Рентгенологическая и морфологическая диагностика

Диагноз удается установить прижизненно при помощи различных методов биопсии образования [42–45], а также после тотальной биопсии — резекции образования с частью легкого [30, 33, 42]. Указывается также на низкую диагностическую ценность трансторакальной игольной биопсии. Это связано с небольшим количеством получаемого материала, т. к. зачастую ЛГГ при трансторакальной биопсии легкого описывается как хронический воспалительный процесс неясной этиологии [21, 46]. Иногда установить диагноз прижизненно не представляется возможным в силу бессимптомности его течения и отсутствия у пациента необходимости обращения за врачебной помощью, а также в случае молниеносного прогрессирования заболевания и быстрого наступления летального исхода. При этом при посмертном исследовании и установлении диагноза требуется наличия определенного опыта у патологоанатомов и экспертов судебно-медицинской службы [47].

ЛГГ может быть представлена большим солитарным образованием, множественными солидными узлами, клинически и рентгенологически напоминающими рак легкого или метастатическое поражение легких [32, 43, 48, 49]. Диагностика затруднена также фактом, что узел, определяемый по данным компьютерной томографии (КТ), может накапливать ¹⁸фтордезоксиглюкозу при выполнении позитронно-эмиссионной томографии [17, 36, 40, 45, 48–50] или не накапливать радиофармпрепарат [51], что дает врачу повод думать, что данный узел имеет онкологическую природу.

Иммуногистохимически выявляется смешанная популяция Т- и В-лимфоцитов. По данным молекулярных исследований, выполненных методом полимеразной цепной реакции с использованием праймеров, специфичных к Ig тяжелых цепей или Т-клеточных рецепторов, демонстрируется поликлональная пролиферация В- и Т-лимфоцитов, что указывает на реактивную природу заболевания. Возможно, ранняя стадия ЛГГ обусловлена в основном лимфатической пролиферацией. Когда же ЛГГ становится более зрелой, лимфатические элементы редуцируются и фибробластическая пролиферация с последующей продукцией коллагена становится преобладающей и в конце концов приводит к фибротической гиалинизации узла. Наличие большого числа лимфоцитов в ЛГГ поддерживает мнение о том, что, возможно, эта болезнь обусловлена различными иммуномедиаторными процессами, хотя его патогенез до сих пор остается неясным [52]. В некоторых случаях отмечается подъем уровня сывороточного и тканевого Ig4 [44], который может быть связан с развитием системных склерозирующих заболеваний или выступать их маркером.

Гистологическая картина

ЛГГ — некорректное название, поскольку при микроскопическом исследовании не выявляется грану-

лематозный процесс в классическом его понимании. Гистологически ЛГГ состоит из толстых прослоек коллагена, располагающихся концентрическими или закрученными структурами вокруг малых кровеносных сосудов, часто окруженных лимфоцитарными скоплениями, включающими в себя небольшое количество плазматических клеток, расположенных по периферии. При исследовании выявленные изменения схожи с гистологической картиной при фиброзирующем медиастините. Стоит напомнить, что первые серии публикаций с описанием 20 случаев ЛГГ были опубликованы *J.A. Engelman et al.* около 3 десятилетий назад [1]. Гистологическое исследование проводилось с применением окраски на амилоид, в многих случаях была отмечена слабо- и умеренно положительная реакция, что не соответствует современным критериям диагностики ЛГГ. При попытке проведения гистобактериоскопии микроскопических препаратов никаких инфекционных агентов не идентифицировано, хотя у двоих пациентов в анамнезе отмечен туберкулез легких.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ЛГГ следует проводить с узловым амилоидозом, воспалительной миофибробластической опухолью, кальцифицирующейся фиброзной псевдоопухолью плевры, старой легочной эозинофильной гранулемой и солитарно-фиброзной опухолью, метастатическим поражением легких.

При сравнении ЛГГ и узлового амилоидоза стоит отметить, что узловой амилоидоз построен из бесклеточного аморфного эозинофильного материала. Он зачастую содержит небольшое количество гигантских многоядерных клеток, фокальную кальцификацию и / или оссификацию, которые обычно отсутствуют при ЛГГ. При окраске конго красным в этом случае демонстрируется характерный яблочно-зеленый цвет при поляризационной микроскопии, в то время как при ЛГГ окраска конго красным отрицательная.

Также при узловом амилоидозе отмечается небольшое количество концентрического гиалинизирующегося фиброза, который является характерной чертой ЛГГ. Резюмируя, стоит отметить, что при проведении дополнительных гистологических окрасок значительно уменьшается риск диагностических ошибок.

При дифференциальной диагностике ЛГГ и воспалительной миофибробластической опухоли оба нарушения могут проявляться в виде узловых легочных поражений. Воспалительные миофибробластические опухоли включают в себя спектр патологий от доброкачественных поражений до злокачественных процессов, аналогичных их мягкотканевым аналогам (известных также как воспалительная псевдоопухоль, плазмноклеточная гранулема, фиброзная гистиоцитома, воспалительные миофибробластические пролиферации, фибросантома и псевдосаркоматозная воспалительная миофибробластическая опухоль). ЛГГ и воспалительная миофибробластическая опухоль обычно образуются у взрослых среднего возраста, тогда как воспалительная миофибробластическая опу-

холь встречается преимущественно у молодых пациентов, реже может развиваться у лиц разного возраста.

Воспалительная миофибробластическая опухоль — наиболее часто встречающаяся эндобронхиальная мезенхимальная опухоль у детей, а также наиболее часто встречающаяся первичная опухоль легких в детской возрастной группе. ЛГГ может проявляться в виде одиночного поражения, но чаще — в виде множественных 2-сторонних поражений. И напротив, воспалительная миофибробластическая опухоль обычно одиночная. Гистологически оба нарушения могут иметь в составе разное количество малых лимфоцитов и плазматических клеток, для ЛГГ характерен концентрический или ламеллярный гиалинизирующий фиброз, в то время как для воспалительной миофибробластической опухоли — случайным образом распределенные фибробластические / миофибробластические пролиферации. Как ЛГГ, так и воспалительная миофибробластическая опухоль в редких случаях могут рецидивировать после хирургических резекций [52].

При ЛГГ редко могут наблюдаться отложения кальция с изменениями, подобными псаммомным тельцам. Также они могут встречаться в плевральных, субплевральных отделах [53]. В этих ситуациях кальцифицирующаяся фиброзная псевдоопухоль плевры должна быть включена в дифференциально-диагностический ряд. Обе патологии имеют доброкачественное клиническое течение и некоторые схожие гистологические признаки. В кальцифицирующейся фиброзной псевдоопухоли плевры присутствует возвышающаяся кальцинация (подобная псаммомным тельцам) на фоне коллагенового фиброза [54], но концентрический гиалинизирующийся фиброз вокруг кровеносных сосудов не является ее характерной чертой, как и периферическая лимфоцитарная инфильтрация. Немаловажно, что кальцифицирующаяся фиброзная псевдоопухоль плевры является патологией, связанной непосредственно с плеврой, и не вовлекает легочную паренхиму вдали от нее.

Другие легочные патологии данного дифференциально-диагностического ряда, включают в себя старую гранулему, «выгоревшую» легочную эозинофильную гранулему, солитарно-фиброзную опухоль, метастатические поражения легких. Обычно не так трудно разграничить эти нарушения с ЛГГ, поскольку каждая имеет собственные отличительные черты, такие как перибронхиальное / перибронхиолярное поражение звездчатой формы, наблюдаемое при легочной эозинофильной гранулеме, и CD34-позитивные стромальные клетки, которые можно увидеть при солитарно-фиброзной опухоли. Агрегаты S100 и CD1a положительных клеток Лангерганса являются диагностически значимыми для легочной эозинофильной гранулемы. Множественные или солитарные легочные узлы, накапливающие 18 фтордезоксиглюкозу при выполнении позитронно-эмиссионной томографии, и рентгеноконтрастные препараты при внутривенном контрастировании, наличие в анамнезе онкологического процесса различной локализации и специфическая гистологическая картина с наличием клеток опухоли

позволяют предположить метастатическую природу процесса, а не ЛГГ.

Лечение

Если диагноз подтвержден, пациенты могут положительно ответить на лечение ГКС [17, 39, 45, 55, 56]. Также эффективно применение ГКС и комбинации преднизолона с ритуксимабом [57]. Однако окончательное лечение достигается при хирургической резекции образования [7]. Резекции легких могут выполняться в различных объемах: краевая резекция легкого с образованием [46, 51, 57], лоб- и билобэктомия [36], пневмонэктомия [32, 58]. Резекции легких большого объема чаще выполняются при наличии подозрений на опухолевый процесс и отсутствие возможности дооперационной или интраоперационной верификации диагноза [32]. Описаны случаи успешного лечения ЛГГ с применением схемы химиотерапии (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин и преднизолон) [59] и улучшения на фоне приема противотуберкулезных препаратов [47].

Отдаленные результаты лечения

По данным R.Lhote [2] были отслежены отдаленные результаты у 73 пациентов с ЛГГ. Пролеценные пациенты условно были распределены на 3 основные группы:

- не получавшие какого-либо лечения ($n = 46$): стабильное течение — у 29 (63,0 %), улучшение — у 2 (4,4 %), ухудшение — у 15 (32,6 %) пациентов;
- перенесшие хирургическое удаление ЛГГ ($n = 14$): стабильное течение — у 9 (64,3 %), рецидив — у 5 (35,7 %);
- получавшие лечение ГКС ($n = 13$): улучшение — у 5 (38,5 %), стабильное течение — у 6 (46,1 %), ухудшение — у 2 (15,4 %).

Благодаря проведенному исследованию статистически подтверждена польза применения ГКС в лечении ЛГГ.

Клиническое наблюдение

Пациент М. 66 лет. Рост — 165 см, масса тела — 86 кг, гиперстенической конституции, нормального телосложения. Поступил с жалобами на продуктивный кашель со слизисто-серозной мокротой, ноющую боль в левой половине грудной клетки, одышку смешанного характера при физической нагрузке (подъем на 3-й этаж), общую слабость, потливость, повышение температуры тела до 37,2 °C (до 3–4 раз в месяц).

Anamnesis morbi. В августе 2022 г. по результатам плановой флюорографии по месту жительства в легких зафиксированы множественные плотные очаги. Был направлен на КТ органов грудной клетки, по результатам которой выявлены множественные узелковые образования в легких. Пациент направлен в онкодиспансер по месту жительства, т. к. в анамнезе (2009) отмечено злокачественное новообразование мочевого пузыря, по поводу которого выполнена трансуретральная резекция опухоли с внутривезикулярной химиотерапией, заподозрено метастазирование в легкие.

По результатам дообследования в онкологическом диспансере прогрессирование и рецидив опухоли мочевого пузыря были исключены.

29.11.22 в условиях торакального отделения проведена краевая резекция S3 левого легкого с целью биопсии. Гистологически в материале — фрагменты легкого с обширными полями фиброзной ткани с концентрически расположенными волокнами, очагами грануляционной ткани и диффузной воспалительно-клеточной инфильтрацией с формированием единичных фолликулов.

Пациент направлен в Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации для уточнения диагноза и подбора терапии.

Anamnesis vitae. Сопутствующие заболевания: хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит. Дыхательная недостаточность 0–1-й степени. Злокачественное новообразование мочевого пузыря pT1N0M0, StI (гистологически — аденокарцинома умеренно дифференцированная G2); гипертоническая болезнь 2-й степени, II стадии, риск III (принимает лизиноприл, метопролол, атростагин); узловой эутиреоидный зоб.

Перенесенные заболевания: гепатиты В, С, вирус иммунодефицита человека, венерические инфекции отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Травмы отрицает. Операции — аппендэктомия в юности, герниопластика паховых грыж с обеих сторон, резекция S3 левого легкого с целью верификации процесса в 2022 г. Гемотрансфузии в анамнезе отсутствуют. Наследственность не отягощена. Туберкулезный контакт не установлен. Курил в течение 40 лет по 20 сигарет в сутки, не курит в течение 10 лет. Алкоголем не злоупотребляет, наркотические вещества не принимает. Работает электромонтером, проживает в благоустроенном жилье.

По результатам анализов значимых отклонений от нормы не выявлено. 03.02.23 выполнен Диаскин-тест — папула с везикулами и гиперемией 23 мм (положительный результат).

Данные КТ органов грудной клетки от января 2023 г.: с обеих сторон в легких определяются множественные очаги

и фокусы размерами до 13 мм. Контуры четкие, неровные, без распада. Расположены преимущественно перибронховаскулярно и субплеврально. Слева в передних отделах в январе 2023 г. появились признаки оперативного вмешательства. Справа в S1–3 визуализируются множественные бронхоэктазы кистовидного типа. Трахея и бронхи проходимы. Плеврального выпота нет. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Легочный ствол не расширен. Костно-деструктивных изменений нет.

Заключение: диссеминированное очагово-фокусное поражение легких неясной этиологии. Оперированное левое легкое, бронхоэктазы S1–3 справа (рис. 1, 2).

По данным ультразвукового исследования щитовидной железы в правой доле щитовидной железы выявлен овоидный узел размерами $10 \times 8 \times 7$ мм, с четким контуром, гетерогенными и анэхогенными включениями в центральной части без выраженной васкуляризации (только по периферии). Образование ограничено анэхогенным венчиком (гало), паращитовидные железы не визуализируются. Регионарные лимфатические узлы — без особенностей.

Заключение: солидное образование правой доли щитовидной железы; коллоидный узел 4-го типа EU-THIRADS 3.

Интерпретация клинической и рентгенологической картины оставалась затруднительной. Множественные фокусные и очаговые поражения легких позволяли делать заключение о метастатическом характере процесса, учитывая выполненную в 2009 г. резекцию опухоли мочевого пузыря, а положительные результаты Диаскин-теста — о туберкулезной этиологии процесса в легких. По результатам биопсии легкого, выполненной в ноябре 2011 г. в торакальном отделении по месту жительства пациента, этиология процесса в легком не была установлена, но однозначно была исключена опухолевая этиология процесса. При пересмотре материала биопсии ткани легкого и приготвлении новых гистологических препаратов из парафиновых блоков с материалом биопсии ткани легкого с изменениями выявлена весьма интересная картина.

Патологоанатомическое исследование биопсийного материала тканей легкого от 10.02.23. Назначенные окраски (реакции, определения): гематоксилин и эозин, пикрофуксин по Ван-Гизону.

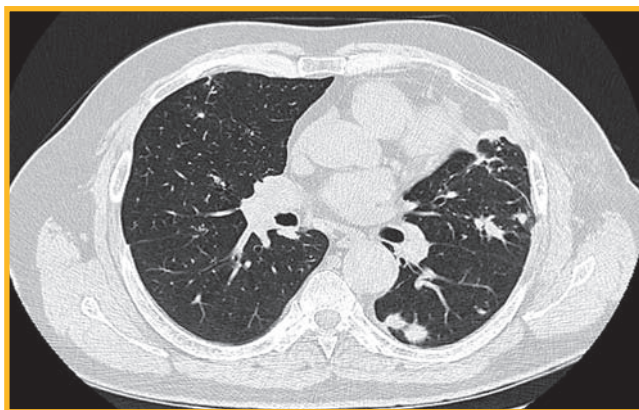


Рис. 1. Компьютерная томограмма пациента М. 66 лет: множественные 2-сторонние очаговые и фокусные тени до 13–14 мм, контуры их нечеткие, неровные, местами лучистые. Плотность до 34 НУ. Признаки перенесенного оперативного вмешательства слева

Figure 1. Computer tomogram of patient M., 66 years old: multiple 2-sided focused and focal shadows up to 13 – 14 mm, their contours are unclear, uneven, and radiant in some places. The density is up to 34 Hu. Signs of previous surgery on the left

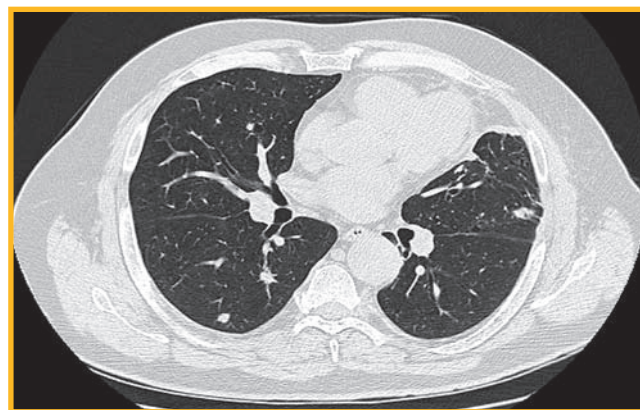


Рис. 2. Компьютерная томограмма пациента М. 66 лет: множественные 2-сторонние очаговые и фокусные тени до 8–9 мм, контуры их нечеткие, неровные. Плотность до 25 НУ. Признаки перенесенного оперативного вмешательства слева

Figure 2. Computed tomogram of patient M., 66 years old: multiple 2-sided focal and focused shadows up to 8 – 9 mm, their contours are unclear and uneven. The density is up to 25 HU. Signs of previous surgery on the left

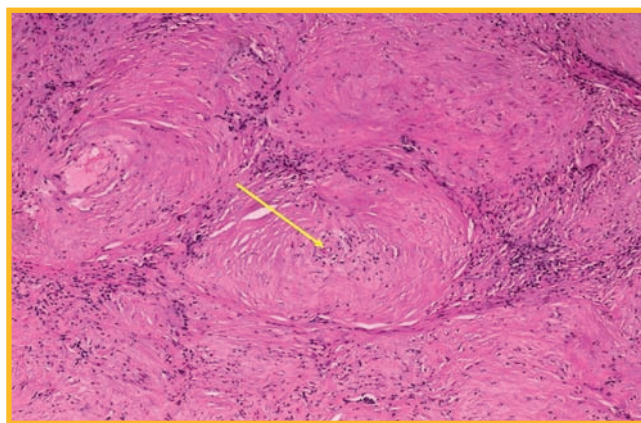


Рис. 3. Конгломерат из concentрически закрученных вокруг сосуда пластов collagenовых волокон. Стрелкой обозначен кровеносный сосуд. Окраска гематоксилином и эозином; × 200

Figure 3. A conglomerate of layers of collagen fibers concentrically twisted around a vessel. The arrow indicates the blood vessel. Hematoxylin and eosin staining; × 200

Микроскопическое описание: узел из множественных небольших узелков гиалиноза с отчетливой фуксинофильной реакцией при специальной окраске. В центре узелков — разновеликие сосуды (от крупных по периферии до капилляров в центре) с concentрически закрученными вокруг них сосудами по типу «пончика». В краевых отделах воспалительные инфильтраты с преобладанием эозинофилов. Клеточных элементов в области гиалиноза (гранулем, опухолевых клеток) не обнаружено.

Заключение: морфологическая картина соответствует ЛГГ (рис. 3–5).

Таким образом, диагноз ЛГГ установлен на основании клинико-рентгенологических показателей и данных морфологического изучения результатов биопсии ткани легкого. Пациент был выписан для дальнейшего лечения пульмонологом по месту жительства. Цитостатические, противотуберкулезные препараты и ГКС не назначались.

Заключение

ЛГГ в клинической деятельности врача-специалиста в силу своей редкости может и не встретиться за всю профессиональную карьеру. Однако следует знать о ее существовании и включать в дифференциально-диагностический ряд при рентгенологическом выявлении очаговых и фокусных теней при исследовании органов грудной клетки. Возможно, это заболевание обусловлено различными иммуномедиаторными процессами, хотя его патогенез до сих пор остается неясным. Для морфологического подтверждения диагноза необходимо выполнять резекцию легкого с целью последующего гистологического исследования. Прогноз течения заболевания благоприятный, а своевременно начатое лечение способно существенно продлить период ремиссии.

Литература / References

1. Engleman P., Liebow A.A., Gmelich J., Friedman P.J. Pulmonary hyalinizing granuloma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1977; 115 (6): 997–1008. DOI: 10.1164/arrd.1977.115.6.997.

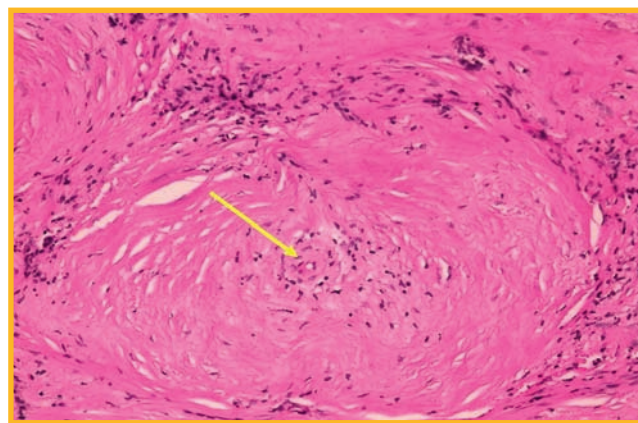


Рис. 4. Конгломерат из concentрически закрученных вокруг сосуда пластов collagenовых волокон. Стрелкой обозначен кровеносный сосуд. Окраска гематоксилином и эозином; × 400

Figure 4. A conglomerate of layers of collagen fibers concentrically twisted around a vessel. The arrow indicates the blood vessel. Hematoxylin and eosin staining; × 400

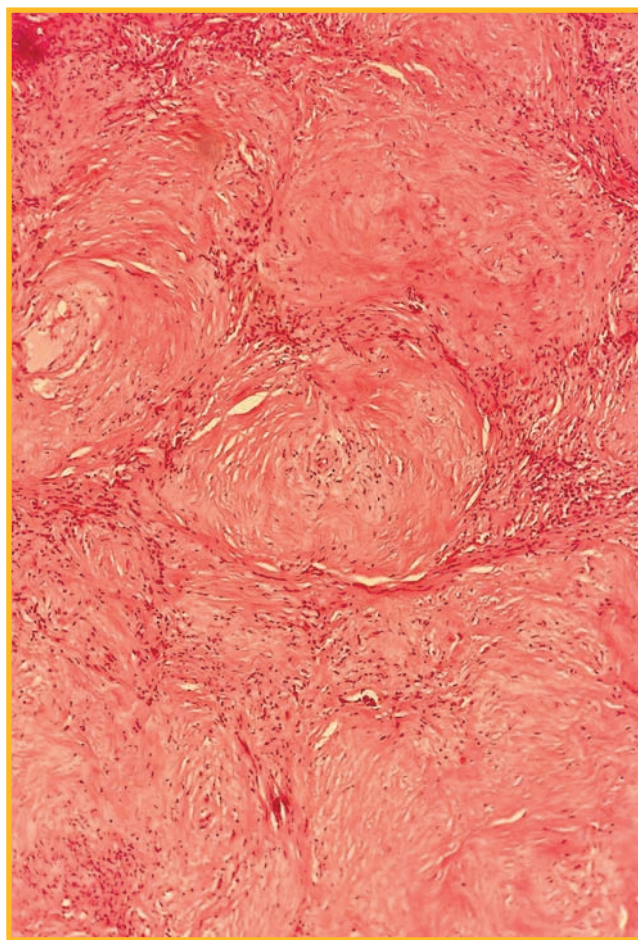


Рис. 5. Фуксинофильная окраска волокон collagenа фуксином. Окраска по Ван-Гизону; × 200

Figure 5. Fuchsinophilic staining of collagen fibers with fuchsin. Van Gieson staining; × 200

2. Lhote R., Haroche J., Duron L. et al. Pulmonary hyalinizing granuloma: a multicenter study of 5 new cases and review of the 135 cases of the literature. *Immunol. Res.* 2017; 65 (1): 375–385. DOI: 10.1007/s12026-016-8852-4.
3. Guccion J.G., Rohatgi P.K., Saini N. Pulmonary hyalinizing granuloma. Electron microscopic and immunologic studies. *Chest.* 1984; 85 (4): 571–573. DOI: 10.1378/chest.85.4.571.

4. Schlosnagle D.C., Check I.J., Sewell C.W. et al. Immunologic abnormalities in two patients with pulmonary hyalinizing granuloma. *Am. J. Clin. Pathol.* 1982; 78 (2): 231–235. DOI: 10.1093/ajcp/78.2.231
5. Yousem S.A., Hochholzer L. Pulmonary hyalinizing granuloma. *Am. J. Clin. Pathol.* 1987; 87 (1): 1–6. DOI: 10.1093/ajcp/87.1.1
6. Ulbright T.M., Katzenstein A.L. Solitary necrotizing granulomas of the lung: differentiating features and etiology. *Am. J. Surg. Pathol.* 1980; 4 (1): 13–28. Available at: https://journals.hww.com/ajsp/abstract/1980/02000/solitary_necrotizing_granulomas_of_the_lung_2.aspx
7. Chalaoui J., Grégoire P., Sylvestre J. et al. Pulmonary hyalinizing granuloma: a cause of pulmonary nodules. *Radiology.* 1984; 152 (1): 23–26. DOI: 10.1148/radiology.152.1.6203137
8. Fujishima N., Takada T., Moriyama H. et al. [Pulmonary hyalinizing granuloma with massive infiltration of lymphocytes]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2001; 39 (12): 924–929 (in Japanese).
9. Kojima M., Nakamura S., Ban S. et al. Primary pulmonary low-grade marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type with prominent hyalinosis. A case report. *Pathol. Res. Pract.* 2002; 198 (10): 685–688. DOI: 10.1078/0344-0338-00321
10. Ren Y., Raitz E.N., Lee K.R. et al. Pulmonary small lymphocytic lymphoma (mucosa-associated lymphoid tissue type) associated with pulmonary hyalinizing granuloma. *Chest.* 2001; 120 (3): 1027–1030. DOI: 10.1378/chest.120.3.1027
11. Drasin H., Blume M.R., Rosenbaum E.H., Klein H.Z. Pulmonary hyalinizing granulomas in a patient with malignant lymphoma, with development nine years later of multiple myeloma and systemic amyloidosis. *Cancer.* 1979; 44 (1): 215–220. DOI: 10.1002/1097-0142(197907)44:1<215::aid-cn-cr2820440135>3.0.co;2-g
12. Gorini M., Forloni F., Pezzoli A., Pezzica E. Pulmonary hyalinizing granuloma. A limited form of Wegener's granulomatosis? *Ann. Ital. Med. Int.* 1998; 13 (3): 176–179. Available at: https://www.researchgate.net/publication/13427387_Pulmonary_hyalinizing_granuloma_A_limited_form_of_Wegener%27s_granulomatosis
13. Kuramochi S., Kawai T., Yakumaru K. et al. Multiple pulmonary hyalinizing granulomas associated with systemic idiopathic fibrosis. *Acta Pathol. Jpn.* 1991; 41 (5): 375–382. DOI: 10.1111/j.1440-1827.1991.tb01661.x
14. Travis W., Colby T., Corrin B. et al. Histological classification of lung and pleural tumours. In: Travis W., Colby T., Corrin B. et al. Histological typing of lung and pleural tumours. Berlin: Springer; 1999: 21–24. DOI: 10.1007/978-3-642-60049-4
15. Hashimoto S., Fujii W., Takahashi T. et al. Pulmonary hyalinizing granuloma with hydronephrosis. *Intern. Med.* 2002; 41 (6): 463–466. DOI: 10.2169/internalmedicine.41.463
16. Vezzani G., Cavazza A., Rossi G. et al. [Pulmonary hyalinizing granuloma. Clinicopathologic study of 2 cases, with some original ultrastructural observations and review of the literature]. *Pathologica.* 2004; 96 (1): 23–28 (in Italian).
17. Young A.S., Binkovitz L.A., Adler B.H. et al. Pulmonary hyalinizing granuloma and retroperitoneal fibrosis in an adolescent. *Pediatr. Radiol.* 2007; 37 (1): 91–95. DOI: 10.1007/s00247-006-0340-x
18. Atagi S., Sakatani M., Akira M. et al. Pulmonary hyalinizing granuloma with Castleman's disease. *Intern. Med.* 1994; 33 (11): 689–691. DOI: 10.2169/internalmedicine.33.689
19. Satti M.B., Batouk A.A., Abdelaziz M.M. et al. Pulmonary hyalinizing granuloma. Bilateral pulmonary nodules associated with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Saudi Med. J.* 2005; 26 (9): 1459–1463. Available at: <https://smj.org.sa/content/26/9/1459>
20. Coleman C., Nassar A., McComb B. Pulmonary hyalinizing granuloma associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J. Clin. Imaging Sci.* 2014; 4: 8. DOI: 10.4103/2156-7514.12783
21. Ussavarungsi K., Khoor A., Jolles H.I., Mira-Avendano I. A 40-year-old woman with multiple pulmonary nodules. Pulmonary hyalinizing granuloma. *Chest.* 2014; 146 (6): e198–203. DOI: 10.1378/chest.14-0796
22. Pinckard J.K., Rosenbluth D.B., Patel K. et al. Pulmonary hyalinizing granuloma associated with Aspergillus infection. *Int. J. Surg. Pathol.* 2003; 11 (1): 39–42. DOI: 10.1177/106689690301100112
23. John P.G., Rahman J., Payne C.B. Pulmonary hyalinizing granuloma: an unusual association with multiple sclerosis. *South. Med. J.* 1995; 88 (10): 1076–1077. Available at: <https://sma.org/southern-medical-journal/issue/1995/10/>
24. Rodríguez-Muguruza S., Holgado S., Olivé A. Pulmonary hyalinizing granuloma associated with Sjögren syndrome and ANCA MPO vasculitis. *Joint Bone Spine.* 2015; 82 (1): 71–72. DOI: 10.1016/j.jbspin.2014.06.005
25. Esme H., Ermis S.S., Fidan F. et al. A case of pulmonary hyalinizing granuloma associated with posterior uveitis. *Tohoku J. Exp. Med.* 2004; 204 (1): 93–97. DOI: 10.1620/tjem.204.93
26. Winger D.I., Spiegler P., Trow T.K. et al. Radiology-pathology conference: pulmonary hyalinizing granuloma associated with lupus-like anticoagulant and Morvan's syndrome. *Clin. Imaging.* 2007; 31 (4): 264–268. DOI: 10.1016/j.clinimag.2007.03.007
27. Dail D.H., Hammar S.P. Pulmonary pathology. WA: Springer Science & Business Media; 2013. Available at: https://books.google.ru/books?id=6_wICAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=ru&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
28. Travis W.D. Non-neoplastic disorder of the lower respiratory tract. Washington: AFIP; 2002: 857–873. Available at: <https://www.librarything.com/work/1838404>
29. Patel Y., Ishikawa S., MacDonnell K.F. Pulmonary hyalinizing granuloma presenting as multiple cavitary calcified nodules. *Chest.* 1991; 100 (6): 1720–1721. DOI: 10.1378/chest.100.6.1720
30. Matsuoka K., Imanishi N., Matsuoka T. et al. Pulmonary hyalinizing granuloma detected in a family member after confirmation of tuberculosis in his father. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 20 (Suppl.): 632–634. DOI: 10.5761/atcs.cr.13-00076
31. Liu T., Kyrollos M., Kravcik S. Pulmonary hyalinizing granuloma in HIV/AIDS. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2007; 18 (5): 305–307. DOI: 10.1155/2007/208140
32. Basoglu A., Findik S., Celik B., Yildiz L. Pulmonary hyalinizing granuloma mimicking lung carcinoma. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 54 (4): 282–283. DOI: 10.1055/s-2006-923799
33. Kawase S., Matsumoto R., Imai S. et al. Pulmonary hyalinizing granuloma mimicking primary lung cancer. *Intern. Med.* 2018; 57 (24): 3615–3617. DOI: 10.2169/internalmedicine.1277-18
34. Anazawa Y., Nagai H., Motomiya M. et al. A case of pulmonary hyalinizing granuloma. *Tohoku J. Exp. Med.* 1992; 167 (1): 39–45. DOI: 10.1620/tjem.167.39
35. Na K.J., Song S.Y., Kim J.H., Kim Y.C. Subpleural pulmonary hyalinizing granuloma presenting as a solitary pulmonary nodule. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2 (8): 777–779. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3180e-be9b8
36. Smelt J.L., Madden B., Du Parcq J., Hunt I. A rare solitary and endobronchial pulmonary hyalinizing granuloma requiring bilobectomy. *SAGE Open Med. Case Rep.* 2020; 8: 2050313X20967175. DOI: 10.1177/2050313X20967175
37. Pfeifer K., Mian A., Adebawale A. et al. Radiographic and pathologic manifestations of uncommon and rare pulmonary lesions. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2016; 67 (2): 179–189. DOI: 10.1016/j.carj.2015.07.004
38. Laraki R., Wechsler B., Bourgeon B. et al. [Pulmonary hyalinizing granuloma: report of 2 original cases with cervicofacial and orbital involvement]. *Rev. Med. Interne.* 2001; 22 (3): 284–291. DOI: 10.1016/s0248-8663(00)00330-1 (in French).
39. Shinohara T., Kaneko T., Miyazawa N. et al. Pulmonary hyalinizing granuloma with laryngeal and subcutaneous involvement: report of a case successfully treated with glucocorticoids. *Intern. Med.* 2004; 43 (1): 69–73. DOI: 10.2169/internalmedicine.43.69
40. Khalid I., Stone C., Kvale P. A unique case of pulmonary hyalinizing granuloma associated with FDG-avid PET scan and deep venous thrombosis. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2009; 16 (2): 108–111. DOI: 10.1097/LBR.0b013e31819b51db
41. Ahn J.H., Kim J.S., Choi J.H., Chung J.H. A first case report of pulmonary hyalinizing granuloma associated with immunoglobulin A nephropathy. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (49): e9088. DOI: 10.1097/MD.0000000000009088
42. Brandão V., Marchiori E., Zanetti G. et al. Hyalinizing granuloma: an unusual case of a pulmonary mass. *Case Rep. Med.* 2010; 2010: 984765. DOI: 10.1155/2010/984765
43. Düzgün N., Kurtipek E., Esme H. et al. Pulmonary hyalinizing granuloma mimicking metastatic lung cancer. *Case Rep. Pulmonol.* 2015; 2015: 610417. DOI: 10.1155/2015/610417
44. Chapman E.M., Gown A., Mazzotta R., Churg A. Pulmonary hyalinizing granuloma with associated elevation in serum and tissue IgG4 occurring in a patient with a history of sarcoidosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2012; 36 (5): 774–778. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318248713d

45. Kamona A., Al Lawati F., Al Busaidi N. et al. Pulmonary hyalinising granuloma: a report of two cases. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2019; 19 (2): e157–160. DOI: 10.18295/squmj.2019.19.02.013.
46. Tang I., Moore A.J., Fryer E., Sykes A. Pulmonary hyalinising granuloma: a rare and elusive cause of multiple lung nodules. *BMJ Case Rep.* 2020; 13 (3). DOI: 10.1136/bcr-2019-233327.
47. Preuss J., Woenckhaus C., Thierauf A. et al. Non-diagnosed pulmonary hyalinizing granuloma (PHG) as a cause of sudden unexpected death. *Forensic Sci. Int.* 2008; 179 (2–3): e51–55. DOI: 10.1016/j.forsciint.2008.05.006.
48. Marushima H., Sakai H., Yoneyama R. Pulmonary hyalinizing granuloma mimicking primary lung cancer: an unusual case involving a pulmonary tumor. *Case Rep. Pulmonol.* 2020; 2020: 3268608. DOI: 10.1155/2020/3268608.
49. Lien C.T., Yang C.J., Yang S.F. et al. Pulmonary hyalinizing granuloma mimicking multiple lung metastases: report of fluorodeoxyglucose positron emission findings. *J. Thorac. Imaging.* 2010; 25 (2): W36–39. DOI: 10.1097/RTI.0b013e3181a4bb41.
50. Rahi M.S., Gunasekaran K., Amoah K. et al. Pulmonary hyalinizing granuloma: a rare cause of a benign lung mass. *Clin. Pract.* 2021; 11 (1): 37–42. DOI: 10.3390/clinpract11010007.
51. Saleem M.A., Bhat R., Sinha B. Solitary pulmonary hyalinising granuloma: a rare cause of pulmonary nodule. *BJR Case Rep.* 2017; 3 (2): 20160055. DOI: 10.1259/bjrcr.20160055.
52. Xu Z.L., Bethune D., Manos D. et al. Pulmonary hyalinizing granuloma. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2009; 41 (4): 463–468. Available at: http://xuebao.bjmu.edu.cn/EN/volumn/volumn_1148.shtml
53. Ramirez J., Mehta J.B., Taylor R.A. et al. Symptomatic pulmonary hyalinizing granuloma. *South. Med. J.* 1998; 91 (9): 867–869. DOI: 10.1097/00007611-199809000-00014.
54. Pinkard N.B., Wilson R.W., Lawless N. et al. Calcifying fibrous pseudotumor of pleura. A report of three cases of a newly described entity involving the pleura. *Am. J. Clin. Pathol.* 1996; 105 (2): 189–194. DOI: 10.1093/ajcp/105.2.189.
55. O'Reilly K.M., Boscia J.A., Kaplan K.L., Sime P.J. A case of steroid responsive pulmonary hyalinising granuloma: complicated by deep venous thrombosis. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (6): 954–956. DOI: 10.1183/09031936.04.00102404.
56. Arruda G.D., Carvalho P.C., Andrade M.P. et al. Recurrent pulmonary hyalinizing granuloma. *J. Bras. Pneumol.* 2010; 36 (5): 662–665. DOI: 10.1590/s1806-37132010000500019.
57. Soni N., Ora M., Gupta S. et al. Multimodality imaging in a case of multiple pulmonary hyalinizing granulomas – a decade follow-up. *Lung India.* 2021; 38 (5): 477–480. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_1004_20.
58. Westhoff M., Litterst P., Albert M., Welim B. Pulmonary hyalinizing granuloma. *Pneumologie.* 2015; 69 (1): 30–35. DOI: 10.1055/s-0034-1391218.
59. Cunha Â., Melo N., Guimarães S. et al. Pulmonary hyalinizing granuloma: atypical presentation. *Pulmonology.* 2021; 27 (4): 362–364. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.09.002.

Поступила: 26.09.23

Принята к печати: 24.04.24

Received: September 26, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Баженов Александр Викторович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории инвазивных технологий в составе научно-клинического отдела Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 333-44-38; e-mail: ai0803@mail.ru (SPIN: 2260-6090; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0519-0523>)

Alexander V. Bazhenov, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Invasive Technologies, part of the Scientific and Clinical Department, Ural Research Institute of Phthisiopulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 333-44-38; e-mail: ai0803@mail.ru (SPIN: 2260-6090; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0519-0523>)

Кочурова Александра Вячеславовна — врач-пульмонолог отделения дифференциальной диагностики Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 333-44-31; e-mail: www.sashok1510@mail.ru

Alexandra V. Kochurova, Pulmonologist, Department of Differential Diagnostics, Ural Research Institute of Phthisiopulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 333-44-31; e-mail: www.sashok1510@mail.ru

Петрунина Екатерина Михайловна — врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболева-

ний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 333-44-46; e-mail: Ekaterina_b89@list.ru (SPIN: 3620-4429)

Ekaterina M. Petrunina, Pathologist, Pathological Anatomy Department, Ural Research Institute of Phthisiopulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 333-44-46; e-mail: Ekaterina_b89@list.ru (SPIN: 3620-4429)

Бердников Роман Борисович — к. м. н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 333-44-46; e-mail: rberdnikov@yandex.ru (SPIN: 7361-8340; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0537-025X>)

Roman B. Berdnikov, Candidate of Medicine, Pathologist, Pathological Anatomy Department, Ural Research Institute of Phthisiopulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 333-44-46; e-mail: rberdnikov@yandex.ru (SPIN: 7361-8340; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0537-025X>)

Овчинникова Екатерина Альфредовна — к. м. н., врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 333-40-64; e-mail: aurorochka@yandex.ru (SPIN: 4809-9857)

Ekaterina A. Ovchinnikova, Candidate of Medicine, Radiologist, Department of Radiation Diagnostics, Ural Research Institute of Phthisiopulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 333-40-64; e-mail: aurorochka@yandex.ru (SPIN: 4809-9857)

Участие авторов

Баженов А.В., Бердников Р.Б., Петрунина Е.М. — концепция и дизайн обзора

Баженов А.В., Кочурова А.В., Бердников Р.Б., Петрунина Е.М., Овчинникова Е.М. — сбор и обработка материала

Баженов А.В., Бердников Р.Б., Петрунина Е.М., Овчинникова Е.М. — написание текста

Баженов А.В., Кочурова А.В. — редактирование текста

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

Authors Contribution

Bazhenov AV, Berdnikov R.B., Petrunina E.M. — concept and design of the review

Bazhenov A.V., Kochurova A.V., Berdnikov R.B., Petrunina E.M., Ovchinnikova E.A. — data collection and editing

Bazhenov A.V., Berdnikov R.B., Petrunina E.M., Ovchinnikova E.A. — text writing

Bazhenov A.V., Kochurova A.V. — manuscript editing

All the authors brought sufficient contribution to the search and analysis, wrote and approved the final version of the manuscript prior to the publication, and all the authors share the responsibility for the integrity of all article parts.

Синдром Свайера–Джеймса–Маклауда у взрослого мужчины

А.М.Макаревич^{1,2} ✉, А.А.Зайцев^{3,4}, Е.М.Макаревич⁵

- ¹ Федеральное государственное казенное учреждение «301 Военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации: 680028, Россия, Хабаровск, ул. Серышева, 1
- ² Краевое государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края: 680009, Россия, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9
- ³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации: 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., 3
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»: 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 11
- ⁵ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская поликлиника № 1» Министерства здравоохранения Хабаровского края: 680000, Россия, Хабаровск, ул. Льва Толстого, 7

Резюме

Синдром Свайера–Джеймса–Маклауда (*Swyer – James – MacLeod syndrome – SJMS*) – редкое приобретенное заболевание, характеризующееся гипоплазией легочной артерии, односторонним гиперпрозрачным (гипервоздушным) легким и обычно бронхоэктазами. У взрослых с SJMS из-за схожих клинических проявлений нередко диагностируются и лечатся хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма, пневмоторакс или легочная эмболия. Недооценка важного рентгенологического признака – одностороннего «обеднения» легочного рисунка и гипервоздушного легкого приводит к ошибочному диагнозу и неадекватному лечению. Диагностика SJMS предполагает проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК). Целью работы явилось ознакомление читателей с аспектами диагностики, детализации клинических, рентгенологических и других характеристик пациента с SJMS. Приводится клиническое наблюдение за взрослым мужчиной, у которого диагноз SJMS был установлен в возрасте 32 лет. Обращается внимание на некоторые типичные ошибки при ведении подобных пациентов и отсутствие настороженности врачей-рентгенологов при односторонней гипервоздушности легкого. **Заключение.** На примере редкого клинического наблюдения за пациентом с SJMS продемонстрирована необходимость рассмотрения в диагностическом ряду указанного синдрома у взрослых с немотивированной одышкой и часто рецидивирующими легочными инфекциями в анамнезе, рентгенологическими признаками односторонней эмфиземы легких и гипервоздушного легкого. По данным литературы и представленного наблюдения продемонстрировано, что при диагностике SJMS быстрой и надежной методикой является КТ ОГК.

Ключевые слова: синдром Свайера–Джеймса–Маклауда, гиперпрозрачное (гипервоздушное) легкое, облитерирующий бронхолит, бронхоэктазы.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. В описанном клиническом наблюдении использованы данные пациента в соответствии с подписанным добровольным информированным согласием.

© Макаревич А.М. и соавт., 2024

Для цитирования: Макаревич А.М., Зайцев А.А., Макаревич Е.М. Синдром Свайера–Джеймса–Маклауда у взрослого мужчины. *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 727–733. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4363

Swyer – James – McLeod syndrome in an adult male

Andrey M. Makarevich^{1,2} ✉, Andrey A. Zaytsev^{3,4}, Elena M. Makarevich⁵

- ¹ Federal State Government Institution “301 Military Clinical Hospital” of the Ministry of defense of the Russian Federation: ul. Serysheva 1, Khabarovsk, 680028, Russia
- ² Regional State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Institute for Advanced Training of Health Specialists”, Ministry of Healthcare of the Khabarovsk Territory: ul. Krasnodarskaya 9, Khabarovsk, 680009, Russia
- ³ Federal State Budgetary Institution «Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko» of the Ministry of defense of the Russian Federation: Gospital'naya pl. 3, Moscow, 105094, Russia
- ⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian Biotechnological University: Volokolamskoye shosse 11, Moscow, 125080, Russia
- ⁵ Regional State Budgetary Healthcare Institution “Children’s City Clinic No.1”, Healthcare Ministry of the Khabarovsk Territory: ul. L’va Tolstogo 7, Khabarovsk, 680000, Russia

Abstract

Swyer – James syndrome, also called Swyer – James – MacLeod syndrome (SJMS), is a rare acquired disorder characterized by pulmonary artery hypoplasia, unilateral hyperlucent lungs, and usually also bronchiectasis. Adults with SJMS are often diagnosed with and treated for chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchial asthma, pneumothorax, or pulmonary embolism due to the similar clinical manifestations. Underestimation of an important radiological sign – unilateral “impoverishment” of the pulmonary pattern and hyperlucent lung – leads to erroneous diagnosis and inadequate treatment. Diagnosis of SJMS involves a computed tomography scan of the chest. **The aim** of this work was to familiarize readers with aspects of diagnosis and detail the clinical, radiological, and other characteristics of a patient with MacLeod syndrome. The described adult man was diagnosed with SJMS at the age of 32. Some typical mistakes in examinations of such patients and the lack of vigilance of radiologists in case of unilateral hyperlucent lung are presented. **Conclusion.** Using the example of a rare clinical case of SJMS, we demonstrated the need to consider this syndrome when diagnosing adults with unjustified shortness of breath and a history of frequently recurrent pulmonary infections, with radiological signs of unilateral pulmonary emphysema and hyperlucent lung. According to the literature and our observations, computed tomography of the chest organs is a fast and reliable method for establishing the diagnosis of SJMS.

Key words: Swyer – James – MacLeod syndrome (SJMS), hyperlucent lung, obliterative bronchiolitis, bronchiectasis.

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

Funding. This study was not sponsored.

Ethical expertise. In the described clinical case, the patient’s data were used in accordance with the signed voluntary informed consent.

© Makarevich A.M. et al., 2024

For citation: Makarevich A.M., Zaytsev A.A., Makarevich E.M. Swyer – James – MacLeod syndrome in an adult male. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (5): 727–733. (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4363

Синдром Свайера–Джеймса–Маклауда (*Swyer – James – MacLeod syndrome* – SJMS), или синдром одностороннего гиперпрозрачного легкого, – редкое заболевание, характеризующееся гипоплазией легочной артерии, односторонним гиперпрозрачным (гипервоздушным) легким и обычно бронхоэктазами. Впервые синдром одностороннего гиперпрозрачного легкого у ребенка описан в 1953 г. Свайером и Джеймсом [1], а в следующем году британский пульмонолог А.Маклеод подробно описал 9 случаев SJMS у взрослых* [2].

SJMS чаще встречается у детей в возрасте 1–2 лет жизни, перенесших тяжелый и затяжной легочный процесс с выраженной обструкцией дыхательных путей [3]. У взрослых SJMS диагностируется в любом возрасте и является случайной находкой [4].

У взрослых с SJMS из-за схожих клинических проявлений нередко диагностируются и лечатся хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА), пневмоторакс или легочная эмболия.

Целью работы явилось ознакомление читателей с аспектами диагностики, детализации клинических, рентгенологических и других характеристик пациента с SJMS. В приведенном клиническом наблюдении описан случай SJMS у взрослого молодого мужчины (военнослужащего) с хронической респираторной симптоматикой.

Клиническое наблюдение

Пациент 32 лет поступил в пульмонологическое отделение Федерального государственного казенного учреждения «301 Военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации (ФГКУ «301 ВКГ» Минобороны России) с жалобами на постоянный кашель со скудным слизистым отделяемым, одышку при незначительной физической нагрузке, эпизоды «свистящих» хрипов в груди, боль в грудной клетке справа при дыхании. Со слов пациента, до 29 лет проблем со здоровьем не испытывал. Индекс ку-

рения – 10 пачко-лет. В раннем детстве часто болел респираторными инфекциями, перенес правостороннюю пневмонию тяжелого течения, осложненную плевритом. В анамнезе – частые простудные заболевания. На фоне курения беспокоил периодический кашель с отхождением скудного количества слизистой мокроты в утренние часы, за медицинской помощью не обращался. В течение последних 3 лет появилась одышка при физической нагрузке с тенденцией к ее усилению. Ухудшение самочувствия с 2021 г.: усилился кашель, став постоянным, нарастала одышка (отмечает ее появление при незначительных усилиях), появился периодический «свист» в груди, который проходил после отдыха, курения и глубокого откашливания.

В 2022 г. обследован в условиях специализированного стационара, впервые установлен диагноз ХОБЛ, бронхоэктазы и эмфизема правого легкого. Назначена комбинированная бронхолитическая терапия, которую после выписки пациент не получал, прежние жалобы сохранялись. С сентября этого же года находится на военной службе по мобилизации. На фоне возросшей физической нагрузки и переохлаждения отмечает усиление описанных респираторных симптомов, повышение температуры тела до фебрильных значений. Получал симптоматическую терапию, на фоне которой нормализовалась температура тела, однако сохранялся постоянный малопродуктивный кашель, «свистящие» хрипы в груди, одышка. Впервые за время заболевания появилась боль в грудной клетке справа при форсированном дыхании. В начале 2023 г. при рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) в прямой и правой боковой проекциях специалистом-рентгенологом описаны характерные изменения: уменьшение в объеме правой половины грудной клетки, «обеднение» легочного рисунка в области правого реберно-диафрагмального синуса (воздушная булла), смещение средостения вправо.

Затем пациент неоднократно госпитализировался, поводом и официальным заключением являлись острое респираторное заболевание, буллезная эмфизема, саркоидоз, обострение ХОБЛ и внебольничная пневмония.

При госпитализации в ФГКУ «301 ВКГ» Минобороны России внимание акцентировано на наличии постоянного непродуктивного кашля, цианоза лица и ногтевых лож. Одышка по шкале модифицированного вопросника Бри-

* В 1953 г. синдром впервые описан P.R.Swyer и J.S.W.James. В 1954 г. британский пульмонолог A.MacLeod подробно описал патогенез заболевания, а французский рентгенолог A.Janus представил рентгенологические признаки аномалии. Синдром Маклеода считается относительно редкой патологией (на 1966 г. было известно о 100 случаях заболевания), чаще выявляется у пациентов мужского пола.

танского медицинского исследовательского совета (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale* – mMRC) – 2 балла. В подмышечной области справа в III межреберье – окрепший послеоперационный горизонтальный рубец 1,5 см после дренирования правой плевральной полости по поводу плеврита. Небольшая асимметрия правой, уплотненной половины грудной клетки, которая отстает в акте дыхания от левой. Экскурсия нижнего края легкого справа ограничена. При перкуссии определяется легочный звук с коробочным оттенком, справа над базальными отделами – «мозаичная» картина.

Дыхание жесткое, при форсированном выдохе над всеми легочными полями выслушиваются сухие свистящие хрипы, частота дыхательных движений – 24–26 в минуту. Сатурация кислородом (SpO_2) – 96 %. Артериальное давление – 110 / 65 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 89 в мин.

По данным общеклинического и биохимического анализов крови значимых изменений не выявлено. Абсолютное количество эозинофилов – 226 клеток в 1 мкл (с января по март – 182, 194 и 188 кл / мкл соответственно). Высокий показатель общего иммуноглобулина (Ig) E – 540,6 МЕ / мл, специфические IgE к бытовым аллергенам и плесени – отрицательные.

Анализ газов артериальной крови на воздухе:

- насыщение кислородом – 98,5 %;
- парциальное давление кислорода – 98,4 мм рт. ст.;
- парциальное давление углекислого газа – 27,1 мм рт. ст.;
- pH – 7,52 (7,35–7,45);
- бикарбонаты – 25,8 ммоль / л.

Показатели спирометрии:

- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 63,2 %;
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) – 51,5 %;
- ОФВ_1 / ФЖЕЛ – 68 %_{долж.}

Проба с бронхолитическим препаратом положительная, постдилатационный ОФВ_1 – 61,8 %, прирост ОФВ_1 – 19,9 % (430 мл).

На рентгенограмме ОГК с функциональными пробами (вдох / выдох) определяются асимметрия легочных полей, правое легкое уменьшено в размерах, тень средостения смещена вправо. Повышенная воздушность и прозрачность правого легкого с наличием линейных участков апикального базального пневмосклероза. Легочный рисунок слева усилен. На высоте вдоха определяется выраженное смещение средостения вправо, на выдохе возвращается в исходное положение с выраженным усилением, сближением легочного рисунка слева (рис. 1).

По результатам мультиспиральной КТ (МСКТ) ОГК (ангиографии) определяются уменьшение правого легкого в объеме, «обеднение» легочного рисунка, высокая прозрачность легочной ткани (рис. 2), в проекции I и VI сегментов – множественные цилиндрические бронхоэктазы (рис. 3), выраженная асимметрия сосудистого русла легких ($D < S$), за счет гипоплазии ветвей правой легочной артерии (диаметр правой легочной артерии – 10 мм, легочного ствола – 21 мм, левой легочной артерии – 15 мм) (рис. 4, 5). Средостение смещено вправо, в верхушке правого легкого – плевроапикальные спайки.

По данным фибробронхоскопии, эхокардиографического и электрокардиографического исследований патологии не выявлено. По данным осмотра оториноларинголога отмечены искривление носовой перегородки, аллергический ринит (что, возможно, является причиной повышения IgE и эозинофилов периферической крови).

Обсуждение

В настоящее время SJMS считается приобретенным заболеванием, развивающимся после перенесенных в раннем детском возрасте вирусных бронхолитов и / или пневмонитов, этиологически связанных с вирусом кори, гриппа А и аденовирусами. В ряде исследований также продемонстрирована роль бактерий,

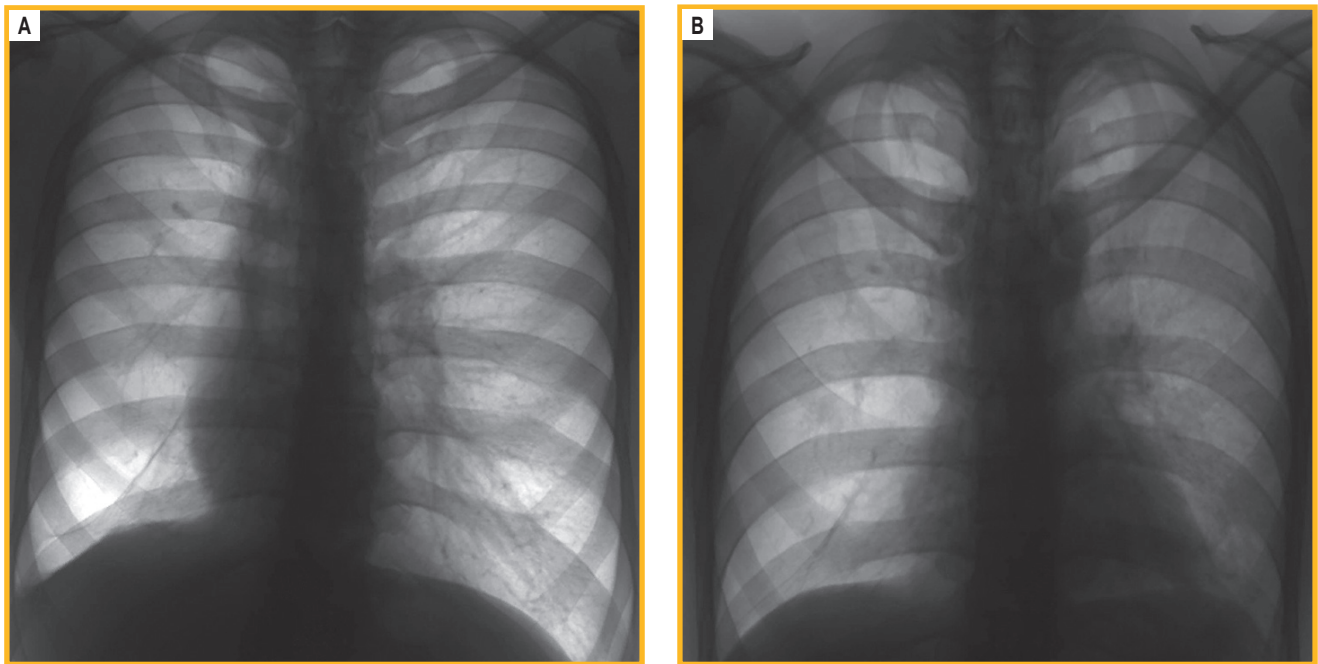


Рис. 1. Данные функциональной флюорографии органов грудной клетки (вдох / выдох): А – на высоте вдоха отмечается смещение средостения вправо; В – на выдохе средостение возвращается в нормальное положение

Figure 1. Functional fluorography of the chest (inhalation/exhalation): A, at the height of inspiration, the mediastinum is shifted to the right; B, during exhalation, the mediastinum returns to its normal position

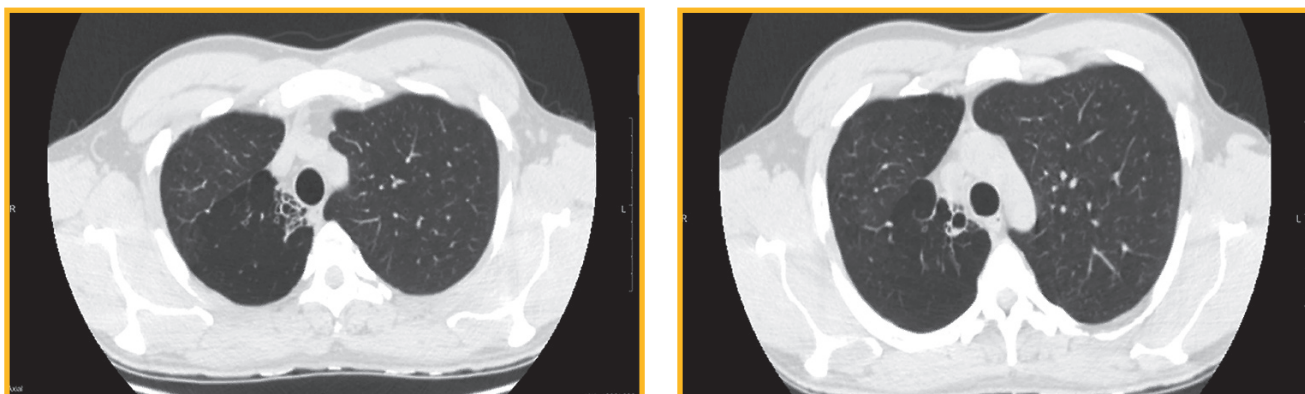


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томограмма органов грудной клетки в аксиальной проекции: определяются гиперпрозрачность легочного поля справа, нормальная легочная паренхима слева

Figure 2. Multislice computed tomography of the chest in the axial view: hyperlucent lung field on the right and normal lung parenchyma on the left

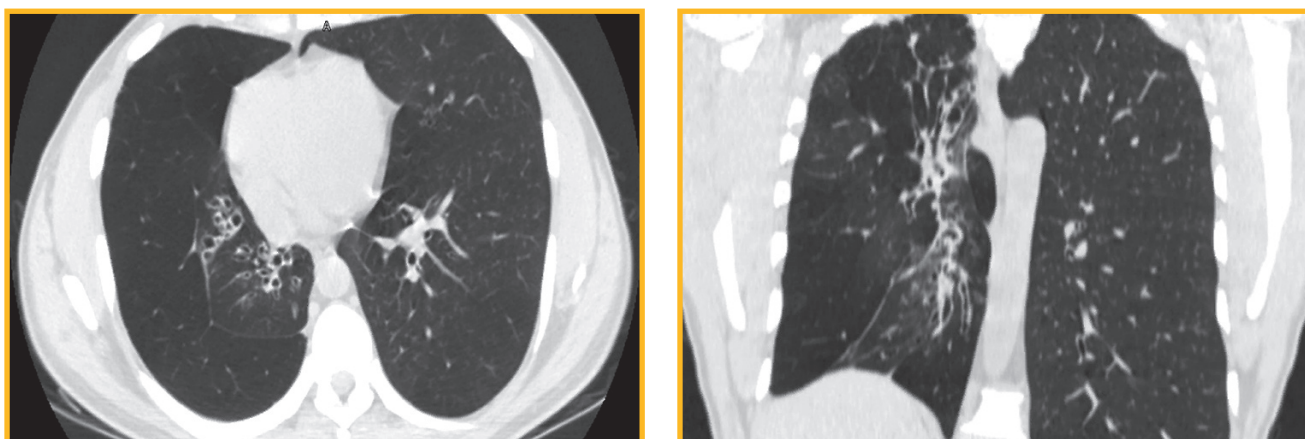


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томограмма органов грудной клетки в аксиальной и коронарной проекциях: в проекции I и VI сегментов правого легкого визуализируются множественные цилиндрические бронхоэктазы

Figure 3. Multispiral computed tomography of the chest in axial and coronal views: multiple cylindrical bronchiectasis are visualized in the projection of the I and VI segments of the right lung

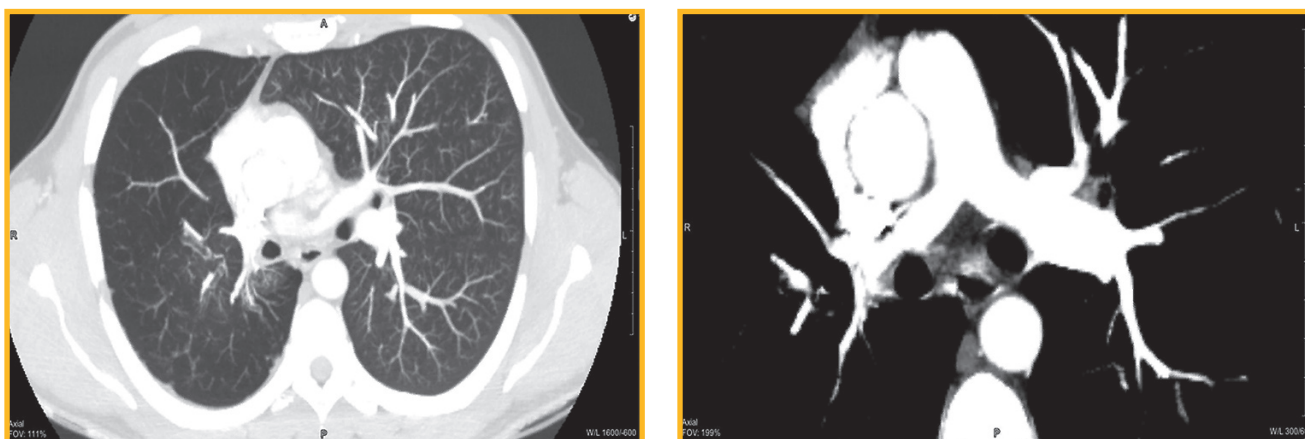


Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томограмма органов грудной клетки (ангиография): выраженная асимметрия сосудистого русла легких ($D < S$) за счет гипоплазии ветвей правой легочной артерии

Figure 4. Multispiral computed tomography of the chest organs (angiography): pronounced asymmetry of the pulmonary vascular bed ($D < S$) due to hypoplasia of the right pulmonary artery branches

например: коклюша, или инфекций, вызванных *Mycobacterium tuberculosis* или *Mycoplasma pneumoniae* [5].

Облитерирующий бронхиолит проявляется воспалением стенки респираторных бронхиол, фиброзом и сужением просвета бронхов. Фиброз внутриальвеолярных перегородок приводит к облитерации ложа

легочных капилляров, что сопровождается снижением кровотока в легочной артерии. В результате возникает гипоплазия артерий. Развивается компенсаторное снижение перфузии в периферических дыхательных путях. Эти патофизиологические изменения приводят к появлению «воздушных ловушек» и гипоперфузии



Рис. 5. Мультиспиральная компьютерная томограмма органов грудной клетки, 3D-реконструкция («сосудистый» фильтр): «обеднение» сосудистого русла правого легкого

Figure 5. Multislice computed tomography of the chest, 3D-reconstruction (with “vascular” filter): Impoverishment of the vascular bed of the right lung

в пораженном сегменте легкого, что в итоге определяет рентгенологические находки в виде гиперпрозрачного (гипервоздушного) легкого [6, 7].

По наблюдениям *Т.В.Спичак и соавт.* отмечено, что диагностика SJMS у детей перестала быть казуистикой [3]. У взрослых нередко до определенного момента наблюдается бессимптомное течение [8]. Заподозрить SJMS позволяет постоянный кашель, немотивированная одышка у молодого пациента, рецидивирующие легочные инфекции, снижение толерантности к физической нагрузке и кровохарканье [9].

При SJMS нередко ошибочно диагностируются ХОБЛ [10], БА, тромбоэмболия легочной артерии [11] и пневмоторакс [12], что приводит к неправильным назначениям. *S.Chlapoutakis et al.* сообщает о случае диагностики SJMS у коморбидного пациента 63 лет, который часто госпитализировался в связи с обострениями ХОБЛ [13].

A.C.Wee et al. продемонстрирован случай диагностики SJMS у молодой женщины 22 лет, наблюдаемой с детского возраста по поводу БА и получающей базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС). В дальнейшем при обследовании какого-либо специфического аллергена, который мог являться триггером БА, не выявлено. В течение года пациентка неоднократно наблюдалась в стационаре с клинической картиной «рецидивирующих хрипов в легких». Спирометрические показатели свидетельствовали о наличии признаков обструктивного заболевания: $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ} - 45 \%$, $\text{ОФВ}_1 - 40 \%$ долж. По результатам уточняющего анамнеза показано, что в возрасте 2 лет больная перенесла тяжелую пневмонию, именно с этого момента у нее наблюдались «частые респираторные инфекции». Диагноз впоследствии был подтвержден рентгенологическими данными (КТ ОГК) [14].

В приведенном клиническом наблюдении данные анамнеза пациента свидетельствуют о перенесенной в детском возрасте «тяжелой пневмонии», а развитие симптомов отмечено только во взрослом возрасте, когда появились жалобы на постоянный малопродуктивный кашель, «свистящие» хрипы, немотивированную для молодого пациента одышку, клинически по данным аускультации выслушивалась бронхиальная обструкция. В то же время односторонняя эм-

физема у пациента 32 лет, 10-летний стаж курения расценивались практическими врачами как течение ХОБЛ, назначалась соответствующая терапия. Очевидно, что наличие рентгенологических критериев и любые случайные находки в виде одностороннего гиперпрозрачного легкого в совокупности с «обедненным» легочным рисунком, небольшой тенью прикорневых ворот и смещением средостения в пораженную сторону должны сподвигнуть специалиста на установление диагноза SJMS [15, 16].

В представленном клиническом наблюдении аналогичные изменения впервые описаны при рентгенологическом обследовании ОГК по случаю респираторного заболевания, при этом по данным неоднократных предыдущих и последующих рентгенологических обследований, в т. ч. в специализированных стационарах, констатировано отсутствие патологических изменений в легких. Это свидетельствует о недооценке важного рентгенологического признака — одностороннего «обеднения» легочного рисунка.

Метод КТ-исследования более чувствителен, чем рентгенография и сцинтиграфия, в обнаружении гиперпрозрачных областей легких, а также эффективнее в оценке распространения процесса, выявлении бронхоэктазов, гипоплазии легочной артерии [17].

По данным МСКТ с ангиографией в рамках госпитализации в ФГКУ «301 ВКГ» Минобороны России подтверждена высокая односторонняя прозрачность легочной ткани, выявлены гипоплазия правой легочной артерии и ее ветвей и множественные цилиндрические бронхоэктазы (см. рис. 2–5).

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) при SJMS определяются характерные для эмфиземы изменения: увеличение общей емкости легких, уменьшение жизненной емкости легких, признаки бронхиальной обструкции. Считается также, что фиксированная обструкция является наиболее частым нарушением функции легких у пациентов с постинфекционным облитерирующим бронхиолитом [14, 18]. Нарушения ФВД с фиксированной обструкцией наблюдались у представленного пациента.

M.F.Harrison et al. приводится описание клинического наблюдения и диагностики SJMS у военного летчика 35 лет, впервые обратившегося к врачу с жалобами на периодический дискомфорт в грудной клетке.

При обследовании по данным рентгенографии ОГК и КТ-ангиографии выявлены односторонняя гиперпрозрачность легких и обструктивные нарушения легкой степени при спирометрии [19]. Данные изменения не послужили поводом для его увольнения из вооруженных сил, что, вероятно, обусловлено отсутствием выраженных клинических проявлений заболевания.

В представленном клиническом наблюдении у пациента с SJMS продемонстрированы постоянные «респираторные» симптомы — кашель, одышка при незначительной физической нагрузке, выраженное нарушение вентиляционной функции легких, что позволяет сделать вывод о существенном ограничении его фактической годности к военной службе.

Лечение SJMS консервативное и включает в себя физиотерапию, ингаляционные бронходилататоры и низкие дозы ИГКС, профилактику легочных инфекций (вакцинация против гриппа и пневмококка) [5, 20].

Пациент продолжает использовать бронхолитические препараты длительного действия, данная терапия на настоящем этапе была усилена за счет назначения тиотропия бромида, в рекомендациях подчеркнута важность регулярной вакцинации против гриппа и использование антипневмококковой вакцины (1 доза 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины, а затем (не ранее чем через 1 год) — 1 доза 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины) [21] и необходимость отказа от курения.

Заключение

В представленном клиническом наблюдении описано одно из редких проявлений — SJMS у взрослого человека.

При определенной настороженности клиницистов при наблюдении взрослых пациентов с немотивированной одышкой, часто рецидивирующими легочными инфекциями в анамнезе, рентгенологическими признаками односторонней эмфиземы легких и гипервоздушного легкого в диагностическом ряду следует рассмотреть SJMS. Добиться лучшего прогноза, предотвратить ошибочный диагноз или задержку в его установлении и, соответственно, назначение неправильного лечения, особенно у пациентов, которые не реагируют на традиционную терапию, возможно при своевременном проведении КТ ОГК.

Литература

1. Swyer P.R., James G.C. A case of unilateral pulmonary emphysema. *Thorax*. 1953; 8 (2): 133–136. DOI: 10.1136/thx.8.2.133.
2. Macleod W.M. Abnormal transradiancy of one lung. *Thorax*. 1954; 9 (2): 147–153. DOI: 10.1136/thx.9.2.147.
3. Спичак Т.В., Реутова В.С. Стойкие бронхолегочные нарушения после перенесенного бронхолита. *Пульмонология*. 1995; (4): 46–50. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/4071/0>
4. Chauhan S., Yegneswaran B. A rare childhood condition newly diagnosed in an 82-year-old patient. *Chest*. 2016; 150 (4): 643A. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.736.
5. Tortajada M., Gracia M., García E., Hernández R. [Diagnostic considerations in unilateral hyperlucency of the lung (Swyer–James–

MacLeod syndrome)]. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2004; 32 (5): 265–270. DOI: 10.1016/s0301-0546(04)79253-8.

6. Miyakoshi J., Makino T., Shiono S. et al. Swyer–James–MacLeod syndrome with progressive hyperinflation. *Ann. Thorac. Surg.* 2022; 114 (2): e101–104. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.10.059.
7. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. *Пульмонология*. 1996; (2): 71–75. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3437>
8. Kaplanoglu H., Kaplanoglu V., Toprak U. et al. A case of Swyer–James–MacLeod syndrome associated with middle lobe hypoplasia and arteriovenous malformation. *Case Rep. Med.* 2012; 2012: 959153. DOI: 10.1155/2012/959153.
9. Aksoy E., Aktaş O., Tokgöz F. et al. Cases diagnosed with Swyer–James–MacLeod syndrome in adulthood. *Turk. Thorac. J.* 2015; 16 (1): 36–42. DOI: 10.5152/ttd.2014.4052.
10. Turcu D.V., Dupa S.C., Turcanu A., Mihaescu T. A case of unilateral hyperlucency of the lung: a rare adult occurrence of Swyer–James–MacLeod syndrome. *Maedica (Bucur.)*. 2018; 13 (2): 143–146. DOI: 10.26574/maedica.2018.13.2.143.
11. Akgedik R., Karamanli H., Aytekin I. et al. Swyer–James–MacLeod syndrome mimicking an acute pulmonary embolism: a report of six adult cases and a retrospective analysis. *Clin. Respir. J.* 2018; 12 (2): 404–409. DOI: 10.1111/crj.12529.
12. Sulaiman A., Cavaille A., Vaugeois B., Tiffet O. Swyer–James–MacLeod syndrome: repeated chest drainages in a patient misdiagnosed with pneumothorax. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009; 8 (4): 482–484. DOI: 10.1510/icvts.2008.197566.
13. Chlapoutakis S., Garmpi A., Trakas N. et al. Recurrent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease reveal Swyer–James–MacLeod syndrome in a 63-year-old patient. *Cureus*. 2021; 13 (1): e12601. DOI: 10.7759/cureus.12601.
14. Wee A.C., Chai G.T., Abisheganaden J., Kaw G.J. Recurrent wheeze in a young patient. *Ann. Acad. Med. Singap.* 2018; 47 (1): 48–50. Available at: <https://annals.edu.sg/pdf/47VolNo1Jan2018/V47N1p48.pdf>
15. Dirweesh A., Alvarez C., Khan M., Shah N. A unilateral hyperlucent lung — Swyer–James syndrome: a case report and literature review. *Respir. Med. Case Rep.* 2017; 20: 104–106. DOI: 10.1016/j.rmcr.2017.01.004.
16. Singal K.K., Bhatti K.P., Gupta A. et al. Swyer–James–MacLeod syndrome: a rare case. *Bangladesh J. Med. Sci.* 2015; 14 (4): 402–404. DOI: 10.3329/bjms.v14i4.20407.
17. Moore A.D., Godwin J.D., Dietrich P.A. et al. Swyer–James syndrome: CT findings in eight patients. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1992; 158 (6): 1211–1215. DOI: 10.2214/ajr.158.6.1590109.
18. Chang A.B., Masel J.P., Masters B. Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr. Radiol.* 1998; 28 (1): 23–29. DOI: 10.1007/s002470050286.
19. Harrison M.F., Cowl C.T. Incidental diagnosis of Swyer–James–MacLeod syndrome in a military pilot. *Aerosp. Med. Hum. Perform.* 2021; 92 (4): 281–285. DOI: 10.3357/AMHP.5687.2021.
20. Machado D., Lima F., Marques C., Monteiro R. Swyer–James–MacLeod syndrome as a rare cause of unilateral hyperlucent lung: Three case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (6): e14269. DOI: 10.1097/MD.00000000000014269.
21. Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Брико Н.И. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций у взрослых. Резолюция совета экспертов (Москва, 16 декабря 2017 г.). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018; 20 (1): 5–8. DOI: 10.36488/cmcr.2018.1.5-8.

Поступила: 28.08.23

Принята к печати: 20.09.23

References

1. Swyer P.R., James G.C. A case of unilateral pulmonary emphysema. *Thorax*. 1953; 8 (2): 133–136. DOI: 10.1136/thx.8.2.133.
2. Macleod W.M. Abnormal transradiancy of one lung. *Thorax*. 1954; 9 (2): 147–153. DOI: 10.1136/thx.9.2.147.
3. Spichak T.V., Reutova V.S. [Respective bronchopulmonary impairments after bronchiolitis relief]. *Pul'monologiya*. 1995; (4): 46–50. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/4071/0> (in Russian).
4. Chauhan S., Yegneswaran B. A rare childhood condition newly diagnosed in an 82-year-old patient. *Chest*. 2016; 150 (4): 643A. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.736.

5. Tortajada M., Gracia M., García E., Hernández R. [Diagnostic considerations in unilateral hyperlucency of the lung (Swyer–James–MacLeod Syndrome)]. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2004; 32 (5): 265–270. DOI: 10.1016/s0301-0546(04)79253-8.
6. Miyakoshi J., Makino T., Shiono S. et al. Swyer–James–MacLeod syndrome with progressive hyperinflation. *Ann. Thorac. Surg.* 2022; 114 (2): e101–104. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2021.10.059.
7. [Clinical classification of bronchopulmonary diseases in infants]. *Pul'monologiya*. 1996; (2): 71–75. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3437> (in Russian).
8. Kaplanoglu H., Kaplanoglu V., Toprak U. et al. A case of Swyer–James–MacLeod syndrome associated with middle lobe hypoplasia and arteriovenous malformation. *Case Rep. Med.* 2012; 2012: 959153. DOI: 10.1155/2012/959153.
9. Aksoy E., Aktaş O., Tokgöz F. et al. Cases diagnosed with Swyer–James–MacLeod syndrome in adulthood. *Turk. Thorac. J.* 2015; 16 (1): 36–42. DOI: 10.5152/ttd.2014.4052.
10. Turcu D.V., Dupa S.C., Turcanu A., Mihaescu T. A case of unilateral hyperlucency of the lung: a rare adult occurrence of Swyer–James–MacLeod syndrome. *Maedica (Bucur.)*. 2018; 13 (2): 143–146. DOI: 10.26574/maedica.2018.13.2.143.
11. Akgedik R., Karamanli H., Aytekin I. et al. Swyer–James–MacLeod syndrome mimicking an acute pulmonary embolism: a report of six adult cases and a retrospective analysis. *Clin. Respir. J.* 2018; 12 (2): 404–409. DOI: 10.1111/crj.12529.
12. Sulaiman A., Cavaillat A., Vaunois B., Tiffet O. Swyer–James–MacLeod syndrome: repeated chest drainages in a patient misdiagnosed with pneumothorax. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009; 8 (4): 482–484. DOI: 10.1510/icvts.2008.197566.
13. Chlapoutakis S., Garmpi A., Trakas N. et al. Recurrent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease reveal Swyer–James–MacLeod syndrome in a 63-year-old patient. *Cureus*. 2021; 13 (1): e12601. DOI: 10.7759/cureus.12601.
14. Wee A.C., Chai G.T., Abisheganaden J., Kaw G.J. Recurrent wheeze in a young patient. *Ann. Acad. Med. Singap.* 2018; 47 (1): 48–50. Available at: <https://annals.edu.sg/pdf/47VolNo1Jan2018/V47N1p48.pdf>
15. Dirweesh A., Alvarez C., Khan M., Shah N. A unilateral hyperlucent lung – Swyer–James syndrome: a case report and literature review. *Respir. Med. Case Rep.* 2017; 20: 104–106. DOI: 10.1016/j.rmcr.2017.01.004.
16. Singal K.K., Bhatti K.P., Gupta A. et al. Swyer–James–MacLeod syndrome: a rare case. *Bangladesh J. Med. Sci.* 2015; 14 (4): 402–404. DOI: 10.3329/bjms.v14i4.20407.
17. Moore A.D., Godwin J.D., Dietrich P.A. et al. Swyer–James syndrome: CT findings in eight patients. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1992; 158 (6): 1211–1215. DOI: 10.2214/ajr.158.6.1590109.
18. Chang A.B., Masel J.P., Masters B. Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr. Radiol.* 1998; 28 (1): 23–29. DOI: 10.1007/s002470050286.
19. Harrison M.F., Cowl C.T. Incidental diagnosis of Swyer–James–MacLeod syndrome in a military pilot. *Aerosp. Med. Hum. Perform.* 2021; 92 (4): 281–285. DOI: 10.3357/AMHP.5687.2021.
20. Machado D., Lima F., Marques C., Monteiro R. Swyer–James–MacLeod syndrome as a rare cause of unilateral hyperlucent lung: Three case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (6): e14269. DOI: 10.1097/MD.00000000000014269.
21. Kozlov R.S., Avdeev S.N., Briko N.I. et al. [Vaccination against pneumococcal infections in adults. Resolution of the council of experts (Moscow, 16 December, 2017)]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2018; 20 (1): 5–8. DOI: 10.36488/cmacc.2018.1.5-8 (in Russian).

Received: August 28, 2023

Accepted for publication: September 20, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Макаревич Андрей Михайлович — к. м. н., врач-пульмонолог консультативно-диагностической поликлиники Федерального государственного казенного учреждения «301 Военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации; доцент кафедры терапии и профилактической медицины Краевого государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края; тел.: (4212) 56-10-78; e-mail: makar-kha@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5347-3554>)

Andrey M. Makarevich, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Consultative and diagnostic clinic, Federal State Government Institution “301 Military Clinical Hospital” of the Ministry of defense of the Russian Federation; Associate Professor, Department of Therapy and Preventive Medicine, Regional State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Institute for Advanced Training of Health Specialists”, Ministry of Healthcare of the Khabarovsk Territory; tel.: (4212) 56-10-78; e-mail: makar-kha@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5347-3554>)

Зайцев Андрей Алексеевич — д. м. н., профессор, главный пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; заведующий кафедрой

пульмонологии (с курсом аллергологии) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»; тел.: (495) 263-55-55; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (SPIN-код: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Andrey A. Zaicev, Doctor of Medicine, Professor, Chief Pulmonologist, Federal State Budgetary Institution “Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko” of the Ministry of defense of the Russian Federation; Head of the Department of Pulmonology (with a course of allergology), Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian Biotechnological University; tel.: (495) 263-55-55; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (SPIN: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Макаревич Елена Михайловна — заместитель главного врача по медицинской части Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская поликлиника № 1» Министерства здравоохранения Хабаровского края; тел.: (4212) 22-72-18; e-mail: makarelenakha@gmail.com

Elena M. Makarevich, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Children’s City Clinic No.1”, Healthcare Ministry of the Khabarovsk Territory; tel.: (4212) 22-72-18; e-mail: makarelenakha@gmail.com

Участие авторов

Макаревич А.М. — концепция написания статьи, курирование пациента, обзор литературы, написание текста

Зайцев А.А. — научное руководство, обзор литературы, редактирование текста, утверждение окончательного варианта

Макаревич Е.М. — обзор литературы, коррекция фактического текста. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации, разработке концепции статьи, написании и редактировании, проверке и утверждении текста статьи.

Authors Contribution

Makarevich A.M. — concept of the article, patient supervision, literature review, text writing.

Zaytsev A.A. — scientific guidance, literature review, text editing, approval of the final version.

Makarevich E.M. — literature review, correction of the factual information. All authors equally participated in the preparation of the publication: the development of the article concept, writing and editing the text, checking and approving the text of the article.

Эрдостеин в лечении острых и хронических заболеваний дыхательной системы: резолюция научного форума экспертов «В центре внимания»

И.Н.Трофименко¹ ✉, С.Н.Авдеев^{2,3}, З.Р.Айсанов⁴, А.А.Зайцев^{5,6}

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664049, Россия, Иркутск, мкр Юбилейный, 100

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

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

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации: 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., 3

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»: 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 11

Резюме

Гиперпродукция бронхиального секрета является патофизиологическим проявлением острых и хронических заболеваний дыхательных путей. Назначение муколитических препаратов, направленных в первую очередь на нормализацию реологических свойств слизи и улучшение мукоцилиарного клиренса, может рассматриваться в качестве патогенетически обоснованной терапии. **Целью** публикации резолюции научного форума экспертов явилось обсуждение фармакологических особенностей, эффективности и безопасности эрдостеина. **Результаты.** В рамках научного форума, помимо рассмотрения результатов клинических исследований, проведено голосование по принципу Дельфийского консенсуса по применению мукоактивных препаратов. По результатам голосования экспертами научного форума при сравнении эффективности и безопасности мукоактивных препаратов (эрдостеин, ацетилцистеин, карбоцистеин, амброксол) у пациентов с заболеваниями органов дыхания показано, что наибольшая степень согласия достигнута по препарату Эльмуцин® (эрдостеин) как в отношении муколитической активности, так и других фармакологических возможностей, а также при обсуждении спектра безопасности сравниваемых препаратов в дозировках, зарегистрированных в инструкциях по применению. Отмечен наибольший уровень согласия по преимуществам эффективности эрдостеина у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в отношении снижения частоты и продолжительности обострений заболевания, уменьшения риска госпитализации пациентов с ХОБЛ при длительном применении в составе комбинированной терапии, а также продемонстрирован наиболее благоприятный профиль безопасности по сравнению с другими мукоактивными препаратами. **Заключение.** Эльмуцин® (эрдостеин) относится к муколитическим препаратам с плейотропными эффектами, такими как комплексное мукоактивное действие, мощная антиоксидантная, противовоспалительная и антибактериальная активность с антиадгезивным эффектом для патогенов, что определяет его клиническую эффективность при лечении острых и хронических заболеваний дыхательных путей.

Ключевые слова: острый бронхит, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, эрдостеин, Эльмуцин®.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья подготовлена при поддержке Общества с ограниченной ответственностью «Биннофарм Групп»

Благодарности. Авторы выражают благодарность за оказанную помощь и участие в проекте В.Н.Антонову, А.В.Будневскому, А.А.Визелю, И.Ю.Визель, В.В.Гайнитдиновой, Л.С.Гофман, И.В.Демко, А.В.Жесткову, Р.Х.Зулкарнееву, Г.Л.Игнатовой, Н.А.Кароли, М.Ф.Киняйкину, Т.А.Корниловой, И.Ф.Криночкиной, Л.М.Куделе, И.В.Лещенко, О.В.Масалкиной, О.Ю.Поздняковой, Н.Д.Пономаревой, О.И.Стародубцевой, В.Д.Федотову, В.В.Цома, С.Ю.Чикиной.

© Трофименко И.Н. и соавт., 2024

Для цитирования: Трофименко И.Н., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Зайцев А.А. Эрдостеин в лечении острых и хронических заболеваний дыхательной системы: резолюция научного форума экспертов «В центре внимания». *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 734–745. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-734-745

Erdosteine in the treatment of acute and chronic diseases of the respiratory system: resolution of the scientific forum of experts “In the Spotlight”

Irina N. Trofimenko¹ ✉, Sergey N. Avdeev^{2,3}, Zaurbek R. Aisanov⁴, Andrey A. Zaicev^{5,6}

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: mkr Yubileyny 100, Irkutsk, 664079, Russia

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

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

⁴ 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

⁵ Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation: Gospital’naya pl. 3, Moscow, 105229, Russia

⁶ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian Biotechnological University: Volokolamskoye shosse 11, Moscow, 125080, Russia

Abstract

Airway mucus hypersecretion is a pathophysiologic manifestation of acute and chronic airway inflammatory disease. Mucolytics can reduce mucus viscosity and promote mucus discharge and therefore can be considered pathogenetically based therapy. **The purpose** of this publication with the resolution of the scientific forum of experts was to discuss pharmacological features, efficacy, and safety of erdosteine. **Results.** Experts of the scientific forum not only reviewed the results of clinical trials, but also voted on the use of mucoactive drugs according to the principle of Delphi consensus. Comparison of the efficacy and safety of mucoactive drugs (erdosteine, acetylcysteine, carbocysteine, ambroxol) in patients with respiratory diseases by the experts during voting showed that the highest level of agreement among the experts was achieved for the drug Elmucin® (erdosteine) in terms of its mucolytic activity and other pharmacological features, as well as when discussing the safety of the compared drugs in the officially recommended doses. The highest level of agreement was also noted on the erdosteine efficacy in COPD patients in reducing the frequency and duration of disease exacerbations, as well as reducing the risk of hospitalization of COPD patients when used long-term as part of combination therapy. The demonstrated safety profile was the most beneficial among the reviewed mucoactive drugs. **Conclusion.** Elmucin® is a mucolytic with pleiotropic effects such as complex mucoactive action, potent antioxidant, anti-inflammatory and antibacterial activity with anti-adhesive effect for pathogens that determine its clinical efficacy in the treatment of acute and chronic airway diseases.

Key words: acute bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, erdosteine, Elmucin®.

Conflict of interest. The authors have not declared any conflict of interest.

Funding. The article was prepared with the support of Binnopharm Group LLC.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to V.N.Antonov, A.V.Budnevsky, A.A.Vizel, I.Yu.Vizel, V.V.Gainitdinova, L.S. Gofman, I.V.Demko, A.V.Zhestkov, R.Kh.Zulkarneev, G.L.Ignatova, N.A.Karoli, M.F.Kinyaykin, T.A.Kornilova, I.F.Krinochkina, L.M.Kudelya, I.V.Leshchenko, O.V.Masalkina, O.Yu.Pozdnyakova, N.D.Ponomareva, O.I.Starodubtseva, V.D.Fedotov, V.V.Tsoma, S.Yu.Chikina for their assistance and participation in the project.

© Trofimenko I.N. et al., 2024

For citation: Trofimenko I.N., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Zaicev A.A. Erdosteine in the treatment of acute and chronic diseases of the respiratory system: resolution of the scientific forum of experts “In the Spotlight”. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (5): 734–745 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-734-745

1 июня 2024 г. в Москве состоялся научный форум экспертов Российской Федерации, в рамках которого обсуждались самые актуальные вопросы терапии пациентов с продуктивным кашлем и место современной молекулы эрдостейна в лечении острых и хронических заболеваний дыхательной системы. В работе форума под председательством академика Российской академии наук С.Н.Авдеева, профессоров З.Р.Айсанова и А.А.Зайцева приняли участие ведущие пульмонологи Российской Федерации: В.Н.Антонов, А.В.Будневский, А.А.Визель, И.Ю.Визель, В.В.Гайнитдинова, Л.С.Гофман, И.В.Демко, А.В.Жестков, Р.Х.Зулкарнеев, Г.Л.Игнатова, Н.А.Кароли, М.Ф.Киняйкин, Т.А.Корнилова, И.Ф.Криночкина, Л.М.Куделя, И.В.Лещенко, О.В.Масалкина, О.Ю.Позднякова, Н.Д.Пономарева, О.И.Стародубцева, В.Д.Федотов, В.В.Цома, С.Ю.Чикина.

Гиперпродукция бронхиального секрета является патофизиологическим проявлением острых и хронических заболеваний дыхательных путей (ДП) [1]. В физиологических условиях продуцируемая брон-

хиальная слизь поддерживает гидратацию и выполняет функцию первого защитного барьера эпителия ДП от инфекционных патогенов и агрессивных аэрополлютантов [2, 3]. Гидратация слизи оказывает

существенное влияние на ее вязкие и эластические характеристики, обеспечивая оптимальный баланс реологических свойств, что определяет эффективность мукоцилиарного клиренса [4]. Бронхиальная слизь — это нормальный секреторный продукт слизистой оболочки ДП, представляющий собой высокоолигомеризованный полимер муцинов, состоящий из гетерогенной смеси гликопротеинов, негликопротеиноподобных белков, липидов, минералов, воды и других соединений [5].

Муцины являются основными структурными компонентами слизи ДП; они подразделяются на секретруемые полимерные муцины MUC5AC и MUC5B и клеточно-ассоциированные муцины, закрепленные на поверхности клеток — MUC1, MUC4, MUC16 и MUC20 [6, 7]. Муцины, связанные с клетками, образуют основу золя, окружающего реснички (перилимфарный слой), который необходим для нормального биения ресничек при перемещении слизи из ДП [8]. Полимерные муцины поддерживают структуру и организацию геля слизи ДП, определяя его вязкоэластические свойства [4, 7, 9].

Муцины ДП вырабатываются бокаловидными клетками поверхностного эпителия и подслизистыми железами. Качественные и количественные характеристики продуцируемого муцина определяют вязкоэластические свойства слизи, которые играют основную роль в работе мукоцилиарного эскалатора [3]. MUC5AC и MUC5B являются основными компонентами слизистого геля и вносят существенный вклад в барьерную функцию ДП и реологию слизи [8]. В физиологических условиях при помощи муцинов осуществляется антимикробная, антипротеазная и антиоксидантная активность, муцины также принимают участие в регуляции иммунного ответа, межклеточной адгезии и пролиферации клеток, предотвращают потерю воды [10–12]. Трансформация физиологической слизи в патологическую происходит посредством многочисленных механизмов, с помощью которых изменяются ее гидратация и биохимический состав. В частности, воздействие на эпителиальные клетки ДП повреждающих факторов, таких как курение, аэрополлютанты, инфекция, инициирует продукцию просекреторных медиаторов, активных форм кислорода (АФК) и протеаз, способствующих гипертрофии и гиперплазии секреторных клеток ДП с последующим избыточным синтезом муцина [13, 14]. При гиперсекреции и изменениях в макромолекулах муцина образуется дисфункциональный слизистый гель, который поддерживает избыточную продукцию слизи [11]. Другими словами, воспаление и окислительный стресс являются основными инициирующими патогенетическими факторами бронхиальной гиперсекреции при острых и хронических воспалительных заболеваниях ДП [5].

Необходимо отметить, что в физиологических условиях бронхиальный секрет состоит из воды (97 %) и твердых частиц (3 %) [3, 8]. Гиперсекреция муцина или нарушение регуляции объема поверхностной жидкости способствует увеличению концентрации твердых частиц до 15 %, что приводит к образованию

вязкой и эластичной слизи, эвакуация которой значительно затрудняется [3, 15]. Таким образом, нарушения между качественными и количественными характеристиками секрета с неконтролируемой выработкой муцинов являются патогенетической основой мукообструктивных заболеваний, сопровождающихся нарушением легочной функции [7, 8].

Мукообструктивные заболевания имеют общие черты, включая гиперплазию клеток, продуцирующих муцин, гиперсекрецию муцина и измененную макромолекулярную форму муцина, которые способствуют образованию дисфункционального слизистого геля [4]. Гиперпродукция бронхиального секрета подавляет механизмы мукоцилиарного клиренса и сопровождается избыточным накоплением слизи и образованием слизистых пробок, что может проявляться нарастанием бронхиальной обструкции, вентилиционно-перфузионным дисбалансом и нарушением газообмена [2].

Увеличение объема секретруемой слизи на фоне воспалительного патогенетического каскада сопровождается метаплазией, гибелью эпителиальных клеток и цилиарной дисфункцией, что приводит к накоплению продуктов воспаления, способствуя увеличению густоты бронхиального секрета [8]. Мукоцилиарная дисфункция при хронических заболеваниях ДП, формируя концепцию «порочного круга», усугубляет воспаление и ослабляет защиту местного иммунитета, что может способствовать увеличению адгезии бактерий, бактериальной колонизации и сопровождаться рецидивирующими инфекционными обострениями [5]. Таким образом, накопление слизи является результатом сочетания избыточной продукции и нарушения ее выведения, что может оказать влияние на клиническую картину и исходы острых и хронических заболеваний ДП [1, 11]. Необходимо отметить, что эффективная работа мукоцилиарного клиренса ДП является важным компонентом поддержания гомеостатических условий между выработкой слизи и ее эвакуацией, являясь основной точкой приложения мукоактивной терапии.

Мукоактивные препараты в зависимости от их потенциального механизма действия можно классифицировать на отхаркивающие средства, мукорегуляторы, муколитические и мукокинетические препараты [16]. В физиологических условиях слизь представляет собой гель с низкой вязкостью и эластичностью, который легко транспортируется за счет цилиарного действия, в то время как дисфункциональный слизистый гель имеет более высокую вязкость и эластичность и его клиренс значительно затруднен [3]. В связи с этим назначение муколитической терапии, направленной в первую очередь на нормализацию реологических свойств слизи, может рассматриваться в качестве патогенетически обоснованной терапии первой линии, препятствующей реализации концепции «порочного круга» мукоцилиарной дисфункции [1, 2].

Целью публикации резолюции научного форума экспертов явилось обсуждение фармакологических особенностей, эффективности и безопасности эрдостеина у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями дыхательной системы.

Фармакологические особенности и плейотропные свойства эрдостеина

Классические тиоловые муколитические препараты определяются как средства, понижающие вязкость и эластичность патологического бронхиального секрета за счет разрушения дисульфидных связей, присутствующих в полимере муцина и других компонентах геля, образующих слизь. В этой химической реакции дисульфидные связи восстанавливаются до сульфгидрильных, которые не участвуют в поддержании трехмерной сети, образующей слизь [17]. Тиолы — это серные аналоги спиртов, характеризующиеся наличием сульфгидрильных SH-групп в их активном центре. С их помощью стабилизируются третичная и четвертичная структуры белков, образуя внутри- и межцепочечные дисульфидные связи (S—S), также тиолы играют многочисленные роли в метаболизме и гомеостазе [18]. Эрдоистеин принадлежит к семейству препаратов на основе тиолов, которые, как известно, также обладают потенциально важными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами и проявляют антибактериальную активность [16].

Ярким представителем эрдостеина в России является отечественный препарат Эльмуцин®, плейотропные действия которого были рассмотрены на научном форуме экспертов «В центре внимания», который прошел 1 июня 2024 г. в Москве. Рассматриваемый препарат, будучи пролекарством, содержит 2 заблокированных атома серы, один из которых является тиозфиром в алифатической боковой цепи, а другой заключен в гетероциклическое кольцо (тиолактон). Именно отсутствие у эрдостеина свободных SH-групп позволяет избежать повреждающего действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта [19]. В процессе печеночного метаболизма тиолактоновое кольцо раскрывается, достигая в кровотоке полного превращения в N-тиодигликолилгомоцистеин (Met I) — активный метаболит эрдостеина со свободной тиоловой группой, которая способна разрушать дисульфидные связи муцинов и тем самым улучшать мукоцилиарный клиренс ДП [1].

Эффективное муколитическое действие эрдостеина подтверждено экспериментальными исследованиями, по результатам которых изучалось его влияние на мукоцилиарный транспорт и раствор муцина *in vitro* [20, 21]. При этом установлено снижение эффективности мукоцилиарного клиренса при воспалительных заболеваниях ДП [22]. Согласно экспериментальным данным, продемонстрировано стимулирующее влияние эрдостеина на мукоцилиарный клиренс как в физиологическом состоянии слизистой ДП, так и при ее воспалительных изменениях [21].

При назначении препаратов на основе тиолов наблюдаются ингибирование бактериальной адгезии к поверхности эпителиальных клеток ДП, подавление образования биопленки и ее разрушение, а также повышение эффективности антибактериальной терапии [18]. Показано, что эрдостеин и его активный метаболит (Met I) оказывают антибактериальное действие, влияют на целостность молекул ворсинок (фимбрий)

на поверхности клеток многих бактерий. Взаимодействие между SH-группами Met I и внутрицепочечными дисульфидными связями фимбрий сопровождается морфологическими изменениями, которые препятствуют связыванию бактериальных фимбрий с клеточным рецептором [23]. При этом по данным анализа антиадгезивной бактериальной способности тиолов продемонстрировано преимущество метаболита эрдостеина в сравнении с ацетилцистеином по снижению адгезии *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* к эпителиальным клеткам ДП человека [24]. Этот эффект эрдостеина позволяет потенцировать антибактериальное действие ряда антимикробных препаратов (АМП). Так, при добавлении активного метаболита эрдостеина к кларитромицину значительно замедляется адгезия *S. aureus* к клеткам слизистой оболочки ДП человека по сравнению с монотерапией кларитромицином [25]. Аналогичный эффект эрдостеина на адгезию *S. aureus* и *E. coli* показан при совместном применении с ципрофлоксацином по сравнению с монотерапией ципрофлоксацином [26].

Муколитическая активность эрдостеина обеспечивает лучшее проникновение АМП в очаг инфекции, потенцируя антибактериальные эффекты [23]. Важно отметить, что в отличие от ацетилцистеина, для назначения которого требуется определенный временной интервал при совместном применении с АМП согласно официальной медицинской инструкции, тогда как эрдостеин можно применять одномоментно с АМП [27]. Литературные данные свидетельствуют о том, что при назначении ацетилцистеина снижается антибактериальная активность аминогликозидов, фторхинолонов, эритромицина, а также отмечается химическая нестабильность карбапенемов (в частности, имипенема и в меньшей степени — меропенема и эртапенема) [1].

Положительное взаимодействие эрдостеина и АМП оценивалось по данным нескольких исследований. Так, у пациентов с обострением хронического бронхита (ХБ) при сочетанной терапии эрдостеином и амоксициллином отмечено повышение концентрации амоксициллина в мокроте после однократного и многократного приема эрдостеина независимо от временных интервалов. При этом повышения концентрации препарата в сыворотке крови не отмечалось [28].

Таким образом, при комбинированном применении с эрдостеином достигаются более высокие концентрации АМП в бронхиальном секрете и улучшается терапевтическая эффективность [1]. Аналогичные данные, подтверждающие положительное влияние эрдостеина по сравнению с плацебо при обострении ХБ, продемонстрированы при его сочетании с ципрофлоксацином [29].

Важнейшими дополнениями муколитической активности эрдостеина являются антиоксидантные и противовоспалительные свойства этой молекулы [1]. Антиоксидантный потенциал всех тиолов реализуется напрямую через свободные SH-группы, являющиеся источником восстановительных эквивалентов и опосредованно — через активацию

синтеза глутатиона (GSH) и его внутриклеточного накопления [23]. В частности, SH-группа Met I способна снижать количество АФК при взаимодействии с ними, этим объясняется антиоксидантный эффект этого препарата [30]. Продемонстрировано, что при приеме эрдостеина предотвращается или уменьшается повреждение легочной ткани, вызванное оксидативным стрессом [31–33]. Необходимо отметить, что антиоксидантная активность эрдостеина превосходит потенциал других мукоактивных препаратов, включая ацетилцистин, карбоцистеин и амброксол [23, 34, 35].

Эрдостеин также оказывает противовоспалительное действие. Продемонстрировано ингибирующее влияние эрдостеина на активацию ядерного фактора- κ B (NF- κ B), играющего ключевую роль в воспалении через индукцию транскрипции провоспалительных генов, фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина (IL)-1 β и продукцию свободных радикалов [36, 37].

Антиоксидантные и противовоспалительные свойства эрдостеина представлены при лечении больных нетяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Так, при использовании эрдостеина в дозе 600 мг в сутки в течение 10 дней у пациентов со стабильной ХОБЛ легкой и средней степени тяжести отмечено существенное снижение уровня АФК в крови и концентрации IL-8 в бронхиальном секрете уже через 4 дня лечения, а также значительное снижение уровня 8-изопростана (продукта перекисного окисления липидов) в крови через 10 дней по сравнению с плацебо [38]. Показано также, что у пациентов с ХОБЛ на фоне 10-дневной терапии эрдостеином отмечалось значительное снижение не только уровня АФК, но и лейкотриенов (B4 и E4) по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) [39].

По результатам экспериментальных исследований отмечена потенциальная роль эрдостеина в предотвращении формирования легочного фиброза, индуцированного блеомицином, что может быть обусловлено подавлением накопления нейтрофилов, ингибированием перекисного окисления липидов и уменьшением образования АФК [40, 41].

Таким образом, клинический потенциал этой молекулы в лечении острых и хронических респираторных заболеваний определяется многофакторной патогенетически направленной муколитической, антиоксидантной и противовоспалительной активностью эрдостеина, а также потенцирующим антимикробным эффектом.

Эрдостеин в терапии пациентов с продуктивным кашлем при острых и хронических заболеваниях дыхательных путей

Гиперсекреция слизи с повышенной вязкостью является одной из терапевтических мишеней при острых и хронических заболеваниях ДП [1]. Вирусные инфекции являются основными причинами острых респираторных заболеваний во всех возрастных группах [42]. Респираторные вирусы характеризуются высокой тропностью к эпителию ДП и часто сопровождаются

нарушением секреции муцина, что приводит к обструкции ДП и выраженным клиническим проявлениям бронхитического синдрома [11].

По данным исследований *in vivo* и *in vitro* показано, что респираторные вирусы вызывают нарушение секреции муцина, которая сопровождается изменением реологических свойств слизи ДП [43–45]. Инициация аномальной секреции слизи на фоне вирусных инфекций опосредована различными медиаторами, влияющими на транскрипционную регуляцию экспрессии гена муцина в секреторных клетках. Множественные компоненты (интерфероны, TNF- α , IL) индуцируют нисходящую сигнализацию, которая приводит к экспрессии муцинов с последующей гиперсекрецией слизи и клиническими проявлениями острого бронхита (ОБ) [11].

ОБ является одной из самых распространенных амбулаторных патологий и сопровождается остро / подостро возникшим воспалением нижних отделов ДП преимущественно вирусной этиологии. Среди наиболее частых симптомов ОБ встречается кашель (92 %) и продукция мокроты (62 %) [46]. По результатам анализа эффективности терапии эрдостеином российскими исследователями в условиях реальной клинической практики показано, что у больных ОБ на фоне терапии эрдостеином по сравнению с другими мукоактивными препаратами быстрее разрешаются симптомы заболевания. Так, в группе пациентов, принимавших эрдостеин ($n = 50$), продолжительность мукоактивной терапии была в среднем на 3 дня короче и составила $5,32 \pm 0,82$ дня vs $8,5 \pm 1,4$ дня ($p < 0,05$) у пациентов 2-й группы ($n = 50$). Число больных ОБ, у которых значительно уменьшилась выраженность продуктивного кашля (1 балл по шкале тяжести кашля) на 6-е сутки от начала лечения в 1-й группе (эрдостеин) составило 32 (64 %), во 2-й группе – 27 (54 %). Удовлетворенность лечением также была выше в группе принимавших эрдостеин: по показателям «очень удовлетворен» и «крайне удовлетворен» лидировали пациенты группы эрдостеина (42 пациента vs 28 пациентов 2-й группы) [47]. Следует отметить, что преимущество удовлетворенности терапией эрдостеином обусловлено как выраженным терапевтическим эффектом, так и более благоприятным профилем безопасности среди всех тиол-содержащих муколитических препаратов [18, 19].

Оценка клинической эффективности эрдостеина в дозе 300 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня у пациентов с ХБ стабильного течения ($n = 170$) свидетельствует о статистически значимом уменьшении частоты и тяжести кашля, затрудненного дыхания и одышки по сравнению с плацебо [48].

Во время обострений хронических заболеваний ДП при гиперсекреции слизи усугубляется воспаление, нарушается проходимость ДП, что способствует бактериальной адгезии, формируя «порочный круг» [23]. При воздействии муколитических препаратов разрывается «порочный круг» путем регуляции вязкоэластических свойств мокроты и облегчения ее экспекторации, что способствует скорейшему купированию эпизодов обострения [49]. При сравнении

выраженности муколитического эффекта ацетицистеина и эрдостеина у 50 больных с обострением ХОБЛ продемонстрировано преимущество эрдостеина, на фоне применения которого отмечалось значительное снижение вязкости мокроты и улучшение ее экспекторации уже со 2-го дня терапии по сравнению с ацетицистеином ($p < 0,01$), что сопровождалось клинически более выраженным снижением частоты кашля на 2-й день терапии [19]. Преимущество муколитической активности эрдостеина у больных с обострением ХОБЛ также продемонстрировано при сравнении с амброксолом [50].

У пациентов с инфекционным обострением ХБ ($n = 226$) показано клиническое преимущество комбинации амоксициллина с эрдостеином по сравнению с монотерапией амоксициллином. Так, при добавлении к антибактериальной терапии эрдостеина 300 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней отмечено более выраженное уменьшение одышки, кашля, вязкости мокроты в сравнении с динамикой симптомов в группе пациентов, принимавших амоксициллин [51]. Аналогичные данные, подтверждающие повышение концентрации амоксициллина в мокроте при одновременном применении с эрдостеином и соответствующим клиническим преимуществом по сравнению с монотерапией амоксициллином, представлены и другими исследователями [50].

Гиперпродукция бронхиального секрета у больных ХОБЛ характеризуется значительным клиническим бременем и увеличением риска неблагоприятных исходов заболевания [49, 52]. Показано, что избыточная продукция мокроты у больных ХОБЛ в стабильном состоянии ассоциируется со снижением функции легких, ухудшением качества жизни, увеличением риска госпитализации и смерти [53, 54].

Необходимо отметить, что частота обострений ХОБЛ увеличивается по мере повышения тяжести заболевания и характеризуется усилением риска неблагоприятных клинических исходов и растущим социально-экономическим бременем заболевания [55]. При этом более длительный период обострения ассоциируется с увеличением вероятности госпитализации, риска рецидива обострений и прогрессированием функциональных нарушений [52]. В связи с этим профилактика обострений, а в случае его развития — быстрое его купирование являются приоритетными целями терапии ХОБЛ [56].

По результатам 10 опубликованных исследований, 6 из которых касались терапии ХБ, показано, что при назначении эрдостеина улучшалась клиническая характеристика пациентов с ХБ и ХОБЛ, а также уменьшался риск обострений этих заболеваний. Кроме того, данные метаанализа свидетельствуют о том, что при приеме эрдостеина увеличивается период до первого обострения ХОБЛ, сокращается продолжительность обострений и снижается риск госпитализации при обострении ХОБЛ [18].

По данным рандомизированного клинического исследования RESTORE, где конечными точками являлись частота обострений, длительность обострений и время до первого обострения ХОБЛ в течение

12 мес., у пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени ($n = 445$) продемонстрировано положительное влияние эрдостеина, добавленного к обычной терапии, по сравнению с плацебо. В частности, при приеме эрдостеина отмечено снижение частоты обострений ХОБЛ на 19,4 % (0,91 обострения на 1 пациента в год vs 1,13 обострения на 1 пациента в год для эрдостеина и плацебо соответственно; $p = 0,01$). Применение эрдостеина сопровождалось 24,6%-ным сокращением продолжительности всех обострений — $9,5 \pm 7,2$ дня vs $12,6 \pm 9,7$ дня в группе эрдостеина и плацебо соответственно ($p = 0,023$). Кроме сокращения продолжительности периода обострений отмечено уменьшение клинического бремени обострения. Так, число больных, нуждающихся в увеличении использования бронходилататоров по потребности, составило 10,2 % в группе эрдостеина и 33,7 % — в группе плацебо ($p < 0,001$). Кроме того, терапия эрдостеином у больных ХОБЛ ассоциировалась с более длительным временем до первого обострения (в среднем 182 дня по сравнению с группой плацебо — 169 дней; $p < 0,001$). Важно отметить, что эффект эрдостеина в отношении частоты и продолжительности обострений, а также времени наступления следующего обострения отмечался и в группе пациентов, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), и не зависел от уровня эозинофилов в крови. В частности, среди пациентов, получающих ИГКС и эрдостеин, частота обострений ХОБЛ была ниже на 19,5 % ($p = 0,02$) [57]. Полученные данные позволяют рассматривать назначение эрдостеина для профилактики и снижения продолжительности обострений ХОБЛ независимо от применения ИГКС.

В литературе представлены многочисленные данные, свидетельствующие об увеличении риска обострений ХОБЛ в холодное время года [58, 59]. Так, по данным анализа сезонных колебаний обострений и смертей у пациентов с ХОБЛ в исследовании TIOSPIR показаны увеличение в 1,65 раза средней частоты обострений в зимнее время по сравнению с летним периодом в северном полушарии, а также сезонная вариабельность случаев смерти от респираторных причин — 33,0 % летальных исходов зимой и 18,2 % — летом [59]. Эти данные свидетельствуют о том, что сезонная интенсификация профилактического лечения может влиять на заболеваемость и смертность от ХОБЛ, что крайне важно для большинства климатических зон Российской Федерации.

По результатам исследования EQUALIFE проанализирована эффективность 8-месячного применения эрдостеина в дозе 300 мг 2 раза в сутки у 124 пациентов со среднетяжелой ХОБЛ в зимний сезон. По сравнению с плацебо терапия эрдостеином способствовала снижению количества обострений ХОБЛ на 30 %, а число дней госпитализации — на 58 % ($p < 0,05$), сопровождаемая улучшением качества жизни, связанного со здоровьем ($p < 0,01$) и снижением связанных с ХОБЛ экономических затрат на 1 пациента [60].

При сравнении муколитической терапии у пациентов с ХОБЛ ($n = 2\,753$; 11,15 % лечились эрдостеином, 18,27 % — карбоцистеином, 20,41 % —

ацетилцистеином, 50,16 % — плацебо) по данным метаанализа 7 рандомизированных клинических исследований продемонстрировано преимущество эрдостеина среди других муколитических препаратов. Так, эрдостеин был более эффективен, чем карбоцистеин и ацетилцистеин, при снижении числа обострений, их продолжительности и связанных с ними госпитализаций. Статистически значимый превентивный эффект в отношении обострений ХОБЛ показан только для эрдостеина — снижение риска возникновения по крайней мере 1 обострения ХОБЛ ($p < 0,01$) и риска госпитализации по поводу обострения ХОБЛ ($p < 0,05$).

По результатам статистического анализа числа пациентов, нуждающихся в лечении (*Number needed to treat* — NNT), показано, что для предотвращения 1 эпизода обострения ХОБЛ 10,11 пациентов должны быть пролечены эрдостеином в течение 1 года по сравнению с плацебо. Значения NNT для карбоцистеина и ацетилцистеина существенно не отличались от плацебо и составили 30,92 и 15,69 пациентов соответственно. Следует отметить, что ацетилцистеин

применялся в дозах, в 2 раза превышающих зарегистрированную в России терапевтическую дозу [27].

По данным объединенного анализа профиля безопасности терапии эрдостеином показано, что нежелательные явления по степени тяжести были легкими и, как правило, хорошо переносились. Среди наиболее частых нежелательных явлений были инфекции ДП (при лечении ацетилцистеином — 10,85 %, карбоцистеином — 0,56 %, эрдостеином — 0 %) [61].

Среди участников научного форума проведено голосование, по итогам которого определен уровень согласия с основными положениями по мукоактивным препаратам (см. таблицу).

По данным анализа результатов голосования экспертов научного форума и сравнения эффективности и безопасности мукоактивных препаратов (эрдостеина, ацетилцистеина, карбоцистеина, амброксола) у пациентов с заболеваниями органов дыхания показано, что наибольшая степень согласия среди экспертов достигнута для эрдостеина в отношении как муколитической активности, так и других фармакологических возможностей, а также при обсуждении спектра безопасности

Таблица
Результаты голосования членов научного форума по применению мукоактивных препаратов по принципу Дельфийского консенсуса

Table
Results of voting of the scientific forum members on the use of mucoactive drugs according to the principle of the Delphic consensus

№	Основные положения	Уровень согласия экспертов научного форума, %			
		эрдостеин	ацетилцистеин	карбоцистеин	амброксол
1	По данным исследований* продемонстрировано, что муколитические препараты (в дозировках, зарегистрированных в инструкциях по применению) имеют комбинированный механизм влияния на мокроту (муколитический, мукорегуляторный, мукокинетический)	79	50	55	45
2	По данным исследований* продемонстрировано, что муколитические препараты (в дозировках, зарегистрированных в инструкциях по применению) обладают и другими фармакологическими свойствами (противовоспалительной активностью)	77	53	56	43
3	По данным исследований* продемонстрировано, что муколитические препараты (в дозировках, зарегистрированных в инструкциях по применению) обладают и другими фармакологическими свойствами (антиоксидантной активностью)	80	58	58	42
4	По данным исследований* продемонстрировано, что муколитические препараты (в дозировках, зарегистрированных в инструкциях по применению) обладают и другими фармакологическими свойствами (повышение эффективности антибактериальных препаратов)	81	54	55	49
5	По данным исследований* продемонстрировано, что муколитические препараты (в дозировках, зарегистрированных в инструкциях по применению) в составе комбинированной терапии эффективны для снижения частоты обострений у пациентов с ХОБЛ	76	58	57	45
6	По данным исследований* продемонстрировано, что муколитические препараты (в дозировках, зарегистрированных в инструкциях по применению) в составе комбинированной терапии эффективны в отношении снижения продолжительности обострений у пациентов с ХОБЛ	79	55	60	45
7	По данным метаанализов клинических исследований муколитических препаратов подтверждена их эффективность в снижении риска госпитализации у пациентов с ХОБЛ при длительном применении в составе комбинированной терапии	76	56	54	44
8	Муколитические препараты могут иметь благоприятный уровень безопасности при длительном применении у пациентов с ХОБЛ	83	50	55	49

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; * — по всем опубликованным исследованиям.

Note: *, for all published studies.

сравнимых препаратов в дозировках, зарегистрированных в инструкциях по применению. Согласно официальной медицинской инструкции к препарату, рекомендуемые дозы эрдостеина при ОБ и обострении хронических заболеваний, сопровождающихся бронхитическим синдромом, могут быть увеличены до 900 мг в сутки (в 3 приема), тогда как при длительной превентивной терапии для большинства пациентов рекомендована доза 600 мг в сутки (в 2 приема).

Отмечен наибольший уровень согласия по преимуществам эффективности эрдостеина у больных ХОБЛ в отношении снижения частоты и продолжительности обострений заболевания, а также уменьшения риска госпитализации пациентов с ХОБЛ при длительном применении в составе комбинированной терапии, демонстрируя наиболее благоприятный профиль безопасности по сравнению с другими мукоактивными препаратами.

Заключение

Эльмуцин® (эрдостеин) относится к муколитическим препаратам с плейотропными эффектами, такими как мощная антиоксидантная, противовоспалительная и антибактериальная активность с антиадгезивным эффектом для патогенов, что определяет его клиническую эффективность при лечении острых и хронических заболеваний ДП. При острых состояниях и обострении хронических заболеваний ДП применение эрдостеина сопровождается скорейшим купированием клинических проявлений бронхитического синдрома и сокращением временного интервала острого периода. Применение эрдостеина у пациентов с ОБ сопровождается более быстрым регрессом кашля по сравнению с другой мукоактивной терапией и более высокой удовлетворенностью терапией по сравнению с другими мукоактивными препаратами. При долгосрочном применении эрдостеина у пациентов с ХОБЛ продемонстрировано преимущество эффективности и безопасности по сравнению с другими муколитическими препаратами, а также снижение частоты обострений, увеличение периода до первого обострения ХОБЛ, сокращение продолжительности обострений и риска госпитализации по причине обострения ХОБЛ, в т. ч. у пациентов, получающих ИГКС. Отмечено, что снижению риска обострений ХОБЛ может способствовать сезонная интенсификация превентивной терапии эрдостеином с учетом продолжительных сезонных колебаний низких температур воздуха в большинстве регионов Российской Федерации.

Литература

- Dal Negro R., Pozzi E., Cella S.G. Erdosteine: Drug exhibiting polypharmacy for the treatment of respiratory diseases. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2018; 53: 80–85. DOI: 10.1016/j.pupt.2018.10.005.
- Hocquigny A., Hugerot H., Ghanem R. et al. Mucoactive drugs and multiple applications in pulmonary disease therapy. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2024; 194: 110–117. DOI: 10.1016/j.ejpb.2023.12.001.
- Fahy J.V., Dickey B.F. Airway mucus function and dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (23): 2233–2247. DOI: 10.1056/NEJMr0910061.
- Ridley C., Thornton D.J. Mucins: the frontline defence of the lung. *Biochem. Soc. Trans.* 2018; 46 (5): 1099–1106. DOI: 10.1042/BST20170402.
- Shen Y., Huang S., Kang J. et al. Management of airway mucus hypersecretion in chronic airway inflammatory disease: Chinese expert consensus (English edition). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 399–407. DOI: 10.2147/COPD.S144312.
- Hatrup C.L., Gendler S.J. Structure and function of the cell surface (tethered) mucins. *Annu. Rev. Physiol.* 2008; 70: 431–457. DOI: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100659.
- Thornton D.J., Rousseau K., McGuckin M.A. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus. *Annu. Rev. Physiol.* 2008; 70: 459–486. DOI: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100702.
- Abrami M., Biasin A., Tescione F. et al. Mucus structure, viscoelastic properties, and composition in chronic respiratory diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (3): 1933. DOI: 10.3390/ijms25031933.
- Samsuzzaman M., Uddin M.S., Shah M.A., Mathew B. Natural inhibitors on airway mucin: molecular insight into the therapeutic potential targeting MUC5AC expression and production. *Life Sci.* 2019; 231: 116485. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.05.041.
- Lillehoj E.P., Kato K., Lu W., Kim K.C. Cellular and molecular biology of airway mucins. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2013; 303: 139–202. DOI: 10.1016/B978-0-12-407697-6.00004-0.
- Li Y., Tang X.X. Abnormal airway mucus secretion induced by virus infection. *Front. Immunol.* 2021; 12: 701443. DOI: 10.3389/fimmu.2021.701443.
- Nishida Y., Yagi H., Ota M. et al. Oxidative stress induces MUC5AC expression through mitochondrial damage-dependent STING signaling in human bronchial epithelial cells. *FASEB Bioadv.* 2023; 5 (4): 171–181. DOI: 10.1096/fba.2022-00081.
- Cerveri I., Brusasco V. Revisited role for mucus hypersecretion in the pathogenesis of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2010; 19 (116): 109–112. DOI: 10.1183/09059180.00002710.
- Yang R., Wu X., Gounni A.S., Xie J. Mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease: From molecular mechanisms to treatment. *J. Transl. Int. Med.* 2023; 11 (4): 312–315. DOI: 10.2478/jtim-2023-0094.
- Cone R.A. Barrier properties of mucus. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2009; 61 (2): 75–85. DOI: 10.1016/j.addr.2008.09.008.
- Balsamo R., Lanata L., Egan C.G. Mucoactive drugs. *Eur. Respir. Rev.* 2010; 19 (116): 127–233. DOI: 10.1183/09059180.00003510.
- Kim V., Evans C.M., Dickey B.F. Dawn of a new era in the diagnosis and treatment of airway mucus dysfunction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (2): 133–134. DOI: 10.1164/rccm.201808-1444ED.
- Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2018; 48: 185–194. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.11.009.
- Zanasi A., Menarni A. Erdosteine versus N-acetylcysteine in the treatment of exacerbation of chronic bronchopneumopathies. *Med. Praxis.* 1991; 12 (4): 207–217. Available at: https://karat-expert.ru/wp-content/uploads/YEdomari_-_ORVI_u_vzroslykh.pdf?ysclid=m17vv0a4z0671423745
- Hattori M. Mucociliary function of chronic inflammation in upper and lower airways. *Auris. Nasus. Larynx.* 1994; 21 (4): 219–225. DOI: 10.1016/s0385-8146(12)80084-8.
- Hosoe H., Kaise T., Ohmori K. Erdosteine enhances mucociliary clearance in rats with and without airway inflammation. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* 1998; 40 (3): 165–171. DOI: 10.1016/s1056-8719(98)00053-7.
- Del Donno M., Bittesnich D., Chetta A. et al. The effect of inflammation on mucociliary clearance in asthma: an overview. *Chest.* 2000; 118 (4): 1142–1149. DOI: 10.1378/chest.118.4.1142.
- Cazzola M., Page C., Rogliani P. et al. Multifaceted beneficial effects of erdosteine: more than a mucolytic agent. *Drugs.* 2020; 80 (17): 1799–1809. DOI: 10.1007/s40265-020-01412-x.
- Braga P.C., Dal S.M., Sala M.T., Gianelle V. Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness. *Arzneimittelforschung.* 1999; 49 (4): 344–350. DOI: 10.1055/s-0031-1300425.
- Braga P.C., Zuccotti T., Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH metabolite of erdosteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone. *Chemotherapy.* 2001; 47 (3): 208–214. DOI: 10.1159/000063223.
- Dal S.M., Bovio C., Culici M. et al. The combination of the SH metabolite of erdosteine (a mucoactive drug) and ciprofloxacin

- increases the inhibition of bacterial adhesiveness achieved by ciprofloxacin alone. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2002; 28 (2-3): 75–82. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/The-combination-of-the-SH-metabolite-of-erdosteine-Dal-Bovio/589d5f-f0769ec09243493bf2344f7e8051af7cf9>
27. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата ацетилцистеин. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?isf=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1&MnnR=ацетилцистеин> [Дата обращения: 03.07.24].
 28. Ricevuti G., Mazzone A., Uccelli E. et al. Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxycillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax.* 1988; 43 (8): 585–590. DOI: 10.1136/thx.43.8.585.
 29. Mohanty K.C., Thiappanna G., Singh V., Mancini C. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by exacerbation of chronic bronchitis and receiving ciprofloxacin as basic treatment. *J. Clin. Res.* 2001; 4: 35–39.
 30. Braga P.C., Culici M., Dal Sasso M. et al. Free radical scavenging activity of erdosteine metabolite I investigated by electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Pharmacology.* 2010; 85 (4): 195–202. DOI: 10.1159/000275063.
 31. Erdem A., Gedikli E., Yersal N. et al. Protective role of erdosteine pretreatment on oleic acid-induced acute lung injury. *J. Surg. Res.* 2017; 213: 234–242. DOI: 10.1016/j.jss.2017.02.061.
 32. Braga P.C., Dal Sasso M., Zuccotti T. Assessment of the antioxidant activity of the SH metabolite I of erdosteine on human neutrophil oxidative bursts. *Arzneimittelforschung.* 2000; 50 (8): 739–746. DOI: 10.1055/s-0031-1300281.
 33. Demiralay R., Gürsan N., Ozbilim G. et al. Comparison of the effects of erdosteine and N-acetylcysteine on apoptosis regulation in endotoxin-induced acute lung injury. *J. Appl. Toxicol.* 2006; 26 (4): 301–308. DOI: 10.1002/jat.1133.
 34. Moretti M., Marchioni C.F. An overview of erdosteine antioxidant activity in experimental research. *Pharmacol. Res.* 2007; 55 (4): 249–254. DOI: 10.1016/j.phrs.2006.12.006.
 35. Demiralay R., Gürsan N., Erdem H. Regulation of sepsis-induced apoptosis of pulmonary cells by posttreatment of erdosteine and N-acetylcysteine. *Toxicology.* 2006; 228 (2–3): 151–161. DOI: 10.1016/j.tox.2006.08.027.
 36. Jang Y.Y., Song J.H., Shin Y.K. et al. Depressant effects of ambroxol and erdosteine on cytokine synthesis, granule enzyme release, and free radical production in rat alveolar macrophages activated by lipopolysaccharide. *Pharmacol. Toxicol.* 2003; 92 (4): 173–179. DOI: 10.1034/j.1600-0773.2003.920407.x.
 37. Park J.S., Park M.Y., Cho Y.J. et al. Anti-inflammatory effect of erdosteine in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. *Inflammation.* 2016; 39 (4): 1573–1581. DOI: 10.1007/s10753-016-0393-4.
 38. Dal Negro R.W., Visconti M., Micheletto C., Tognella C. Changes in blood ROS, e-NO, and some pro-inflammatory mediators in bronchial secretions following erdosteine or placebo: a controlled study in current smokers with mild COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008; 21 (2): 304–308. DOI: 10.1016/j.pupt.2007.07.004.
 39. Dal Negro R.W., Visconti M., Tognella S., Micheletto C. Erdosteine affects eicosanoid production in COPD. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 49 (1): 41–45. DOI: 10.5414/cpp49041.
 40. Boyaci H., Maral H., Turan G. et al. Effects of erdosteine on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Mol. Cell Biochem.* 2006; 281 (1–2): 129–137. DOI: 10.1007/s11010-006-0640-3.
 41. Sogut S., Ozyurt H., Armutcu F. et al. Erdosteine prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 494 (2–3): 213–220. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.04.045.
 42. Rijdsbergen L.C., van Dijk L.A., Engel M.F.M. et al. In vitro modelling of respiratory virus infections in human airway epithelial cells – a systematic review. *Front. Immunol.* 2021; 12: 683002. DOI: 10.3389/fimmu.2021.683002.
 43. He J., Cai S., Feng H. et al. Single-cell analysis reveals bronchoalveolar epithelial dysfunction in COVID-19 patients. *Protein Cell.* 2020; 11 (9): 680–687. DOI: 10.1007/s13238-020-00752-4.
 44. Barbier D., Garcia-Verdugo I., Pothlichet J. et al. Influenza A induces the major secreted airway mucin MUC5AC in a protease-EGFR-extracellular regulated kinase-Sp1-dependent pathway. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012; 47 (2): 149–157. DOI: 10.1165/rcmb.2011-0405OC.
 45. Mukherjee S., Lindell D.M., Berlin A.A. et al. IL-17-induced pulmonary pathogenesis during respiratory viral infection and exacerbation of allergic disease. *Am. J. Pathol.* 2011; 179 (1): 248–258. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.03.003.
 46. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Острый бронхит у взрослых. 2022. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr/OB_2022.pdf [Дата обращения: 03.07.24].
 47. Зайцев А.А., Филон Е.А., Сторожева Ю.И. Острый бронхит – современные возможности мукоактивной терапии. *Терапевтический архив.* 2023; 95 (11): 943–950. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202470.
 48. Aubier M., Berdahl L. [Multicenter, controlled, double-blind study of the efficacy and tolerance of Vectrine (erdosteine) versus placebo in the treatment of stabilized chronic bronchitis with hypersecretion]. *Rev. Mal. Respir.* 1999; 16 (4): 521–528. Available at: <https://www.rev-mal-respir.com/article/143102/article/etude-multicentrique-controllee-en-double-aveugle-d> (in French).
 49. Papadopoulos E., Hansel J., Lazar Z. et al. Mucolytics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2023; 32 (167): 220141. DOI: 10.1183/16000617.0141-2022.
 50. Dechant K.L., Noble S. Erdosteine. *Drugs.* 1996; 52 (6): 875–881. DOI: 10.2165/00003495-199652060-00009.
 51. Marchioni C.F., Polu J.M., Taytard A. et al. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxycillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study). *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 33 (11): 612–618.
 52. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Чикина С.Ю., Суворова О.А. Возможности терапии эрдостеином в снижении частоты обострений хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2022; 32 (2): 253–259. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-253-259.
 53. Vestbo J., Prescott E., Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1530–1535. DOI: 10.1164/ajrcm.153.5.8630597.
 54. Ramos F.L., Krahne J.S., Kim V. Clinical issues of mucus accumulation in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 139–150. DOI: 10.2147/COPD.S38938.
 55. Criner G.J., Bourbeau J., Diekemper R.L. et al. Executive summary: prevention of acute exacerbation of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest.* 2015; 147 (4): 883–893. DOI: 10.1378/chest.14-1677.
 56. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2023; 33 (5): 587–594. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594.
 57. Dal Negro R.W., Wedzicha J.A., Iversen M. et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (4): 1700711. DOI: 10.1183/13993003.00711-2017.
 58. Tseng C.M., Chen Y.T., Ou S.M. et al. The effect of cold temperature on increased exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide study. *PLoS. One.* 2013; 8 (3): e57066. DOI: 10.1371/journal.pone.0057066.
 59. Wise R.A., Calverley P.M., Carter K. et al. Seasonal variations in exacerbations and deaths in patients with COPD during the TIOSPIR® trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 605–616. DOI: 10.2147/COPD.S148393.
 60. Moretti M., Bottrighi P., Dallari R. et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2004; 30 (4): 143–152. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/8172937>
 61. Rogliani P., Matera M.G., Page C. et al. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 104. DOI: 10.1186/s12931-019-1078-y.

Поступила: 02.09.24
Принята к печати: 18.09.24

References

- Dal Negro R., Pozzi E., Cella S.G. Erdosteine: Drug exhibiting polypharmacy for the treatment of respiratory diseases. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2018; 53: 80–85. DOI: 10.1016/j.pupt.2018.10.005.
- Hocquigny A., Hugerot H., Ghanem R. et al. Mucoactive drugs and multiple applications in pulmonary disease therapy. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2024; 194: 110–117. DOI: 10.1016/j.ejpb.2023.12.001.
- Fahy J.V., Dickey B.F. Airway mucus function and dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (23): 2233–2247. DOI: 10.1056/NEJMr0910061.
- Ridley C., Thornton D.J. Mucins: the frontline defence of the lung. *Biochem. Soc. Trans.* 2018; 46 (5): 1099–1106. DOI: 10.1042/BST20170402.
- Shen Y., Huang S., Kang J. et al. Management of airway mucus hypersecretion in chronic airway inflammatory disease: Chinese expert consensus (English edition). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 399–407. DOI: 10.2147/COPD.S144312.
- Hattrup C.L., Gendler S.J. Structure and function of the cell surface (tethered) mucins. *Annu. Rev. Physiol.* 2008; 70: 431–457. DOI: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100659.
- Thornton D.J., Rousseau K., McGuckin M.A. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus. *Annu. Rev. Physiol.* 2008; 70: 459–486. DOI: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100702.
- Abrami M., Biasin A., Tescione F. et al. Mucus structure, viscoelastic properties, and composition in chronic respiratory diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (3): 1933. DOI: 10.3390/ijms25031933.
- Samsuzzaman M., Uddin M.S., Shah M.A., Mathew B. Natural inhibitors on airway mucin: molecular insight into the therapeutic potential targeting MUC5AC expression and production. *Life Sci.* 2019; 231: 116485. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.05.041.
- Lillehoj E.P., Kato K., Lu W., Kim K.C. Cellular and molecular biology of airway mucins. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2013; 303: 139–202. DOI: 10.1016/B978-0-12-407697-6.00004-0.
- Li Y., Tang X.X. Abnormal airway mucus secretion induced by virus infection. *Front. Immunol.* 2021; 12: 701443. DOI: 10.3389/fimmu.2021.701443.
- Nishida Y., Yagi H., Ota M. et al. Oxidative stress induces MUC5AC expression through mitochondrial damage-dependent STING signaling in human bronchial epithelial cells. *FASEB Bioadv.* 2023; 5 (4): 171–181. DOI: 10.1096/fba.2022-00081.
- Cerveri I., Brusasco V. Revisited role for mucus hypersecretion in the pathogenesis of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2010; 19 (116): 109–112. DOI: 10.1183/09059180.00002710.
- Yang R., Wu X., Gounni A.S., Xie J. Mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease: From molecular mechanisms to treatment. *J. Transl. Int. Med.* 2023; 11 (4): 312–315. DOI: 10.2478/jtim-2023-0094.
- Cone R.A. Barrier properties of mucus. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2009; 61 (2): 75–85. DOI: 10.1016/j.addr.2008.09.008.
- Balsamo R., Lanata L., Egan C.G. Mucoactive drugs. *Eur. Respir. Rev.* 2010; 19 (116): 127–233. DOI: 10.1183/09059180.00003510.
- Kim V., Evans C.M., Dickey B.F. Dawn of a new era in the diagnosis and treatment of airway mucus dysfunction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (2): 133–134. DOI: 10.1164/rcm.201808-1444ED.
- Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2018; 48: 185–194. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.11.009.
- Zanasi A., Menarri A. Erdosteine versus N-acetylcysteine in the treatment of exacerbation of chronic bronchopneumopathies. *Med. Praxis.* 1991; 12 (4): 207–217. Available at: https://karat-expert.ru/wp-content/uploads/YEdomari_-_ORVI_u_vzroslykh.pdf?ysclid=m17vv0a4z0671423745
- Hattori M. Mucociliary function of chronic inflammation in upper and lower airways. *Auris. Nasus. Larynx.* 1994; 21 (4): 219–225. DOI: 10.1016/S0385-8146(12)80084-8.
- Hosoe H., Kaise T., Ohmori K. Erdosteine enhances mucociliary clearance in rats with and without airway inflammation. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* 1998; 40 (3): 165–171. DOI: 10.1016/S1056-8719(98)00053-7.
- Del Donno M., Bittesnich D., Chetta A. et al. The effect of inflammation on mucociliary clearance in asthma: an overview. *Chest.* 2000; 118 (4): 1142–1149. DOI: 10.1378/chest.118.4.1142.
- Cazzola M., Page C., Rogliani P. et al. Multifaceted beneficial effects of erdosteine: more than a mucolytic agent. *Drugs.* 2020; 80 (17): 1799–1809. DOI: 10.1007/s40265-020-01412-x.
- Braga P.C., Dal S.M., Sala M.T., Gianelle V. Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness. *Arzneimittelforschung.* 1999; 49 (4): 344–350. DOI: 10.1055/s-0031-1300425.
- Braga P.C., Zuccotti T., Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH metabolite of erdosteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone. *Chemotherapy.* 2001; 47 (3): 208–214. DOI: 10.1159/000063223.
- Dal S.M., Bovio C., Culici M. et al. The combination of the SH metabolite of erdosteine (a mucoactive drug) and ciprofloxacin increases the inhibition of bacterial adhesiveness achieved by ciprofloxacin alone. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2002; 28 (2-3): 75–82. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/The-combination-of-the-SH-metabolite-of-erdosteine-Dal-Bovio/589d5f-f0769ec09243493bf2344f7e8051af7cf9>
- State Register of Medicines. [Instructions for use of the medicinal product acetylcysteine]. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1&MnnR=aqemuaucmeun> [Accessed: July 03, 2024] (in Russian).
- Ricevuti G., Mazzone A., Uccelli E. et al. Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxycillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax.* 1988; 43 (8): 585–590. DOI: 10.1136/thx.43.8.585.
- Mohanty K.C., Thiappanna G., Singh V., Mancini C. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by exacerbation of chronic bronchitis and receiving ciprofloxacin as basic treatment. *J. Clin. Res.* 2001; 4: 35–39.
- Braga P.C., Culici M., Dal Sasso M. et al. Free radical scavenging activity of erdosteine metabolite I investigated by electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Pharmacology.* 2010; 85 (4): 195–202. DOI: 10.1159/000275063.
- Erdem A., Gedikli E., Yersal N. et al. Protective role of erdosteine pretreatment on oleic acid-induced acute lung injury. *J. Surg. Res.* 2017; 213: 234–242. DOI: 10.1016/j.jss.2017.02.061.
- Braga P.C., Dal Sasso M., Zuccotti T. Assessment of the antioxidant activity of the SH metabolite I of erdosteine on human neutrophil oxidative bursts. *Arzneimittelforschung.* 2000; 50 (8): 739–746. DOI: 10.1055/s-0031-1300281.
- Demiray R., Gürsan N., Ozbilim G. et al. Comparison of the effects of erdosteine and N-acetylcysteine on apoptosis regulation in endotoxin-induced acute lung injury. *J. Appl. Toxicol.* 2006; 26 (4): 301–308. DOI: 10.1002/jat.1133.
- Moretti M., Marchioni C.F. An overview of erdosteine antioxidant activity in experimental research. *Pharmacol. Res.* 2007; 55 (4): 249–254. DOI: 10.1016/j.phrs.2006.12.006.
- Demiray R., Gürsan N., Erdem H. Regulation of sepsis-induced apoptosis of pulmonary cells by posttreatment of erdosteine and N-acetylcysteine. *Toxicology.* 2006; 228 (2–3): 151–161. DOI: 10.1016/j.tox.2006.08.027.
- Jang Y.Y., Song J.H., Shin Y.K. et al. Depressant effects of ambroxol and erdosteine on cytokine synthesis, granule enzyme release, and free radical production in rat alveolar macrophages activated by lipopolysaccharide. *Pharmacol. Toxicol.* 2003; 92 (4): 173–179. DOI: 10.1034/j.1600-0773.2003.920407.x.
- Park J.S., Park M.Y., Cho Y.J. et al. Anti-inflammatory effect of erdosteine in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. *Inflammation.* 2016; 39 (4): 1573–1581. DOI: 10.1007/s10753-016-0393-4.
- Dal Negro R.W., Visconti M., Micheletto C., Tognella C. Changes in blood ROS, e-NO, and some pro-inflammatory mediators in bronchial secretions following erdosteine or placebo: a controlled study in current smokers with mild COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008; 21 (2): 304–308. DOI: 10.1016/j.pupt.2007.07.004.
- Dal Negro R.W., Visconti M., Tognella S., Micheletto C. Erdosteine affects eicosanoid production in COPD. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 49 (1): 41–45. DOI: 10.5414/cpp49041.
- Boyaci H., Maral H., Turan G. et al. Effects of erdosteine on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Mol. Cell Biochem.* 2006; 281 (1–2): 129–137. DOI: 10.1007/s11010-006-0640-3.
- Sogut S., Ozyurt H., Armutcu F. et al. Erdosteine prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 494 (2–3): 213–220. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.04.045.

42. Rijsbergen L.C., van Dijk L.L.A., Engel M.F.M. et al. In vitro modelling of respiratory virus infections in human airway epithelial cells – a systematic review. *Front. Immunol.* 2021; 12: 683002. DOI: 10.3389/fimmu.2021.683002.
43. He J., Cai S., Feng H. et al. Single-cell analysis reveals bronchoalveolar epithelial dysfunction in COVID-19 patients. *Protein Cell.* 2020; 11 (9): 680–687. DOI: 10.1007/s13238-020-00752-4.
44. Barbier D., Garcia-Verdugo I., Pothlichet J. et al. Influenza A induces the major secreted airway mucin MUC5AC in a protease-EGFR-extracellular regulated kinase-Sp1-dependent pathway. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012; 47 (2): 149–157. DOI: 10.1165/rcmb.2011-0405OC.
45. Mukherjee S., Lindell D.M., Berlin A.A. et al. IL-17-induced pulmonary pathogenesis during respiratory viral infection and exacerbation of allergic disease. *Am. J. Pathol.* 2011; 179 (1): 248–258. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.03.003.
46. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Acute bronchitis in adults]. 2022. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/OB_2022.pdf [Accessed: July 03, 2024] (in Russian).
47. Zaitsev A.A., Filon E.A., Storozheva Y.I. [Acute bronchitis – modern possibilities of mucactive therapy]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2023; 95 (11): 943–950. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202470 (in Russian).
48. Aubier M., Berdah L. [Multicenter, controlled, double-blind study of the efficacy and tolerance of Vectrine (erdosteine) versus placebo in the treatment of stabilized chronic bronchitis with hypersecretion]. *Rev. Mal. Respir.* 1999; 16 (4): 521–528. Available at: <https://www.rev-mal-respir.com/article/143102/article/etude-multicentrique-controllee-en-double-aveugle-d> (in French).
49. Papadopoulos E., Hansel J., Lazar Z. et al. Mucolytics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2023; 32 (167): 220141. DOI: 10.1183/16000617.0141-2022.
50. Dechant K.L., Noble S. Erdosteine. *Drugs.* 1996; 52 (6): 875–881. DOI: 10.2165/00003495-199652060-00009.
51. Marchioni C.F., Polu J.M., Taytard A. et al. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxycillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study). *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 33 (11): 612–618.
52. Avdeev S.N., Trushenko N.V., Chikina S.Yu., Suvorova O.A. [The potential of erdosteine to reduce the rate of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (2): 253–259. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-253-259 (in Russian).
53. Vestbo J., Prescott E., Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1530–1535. DOI: 10.1164/ajrccm.153.5.8630597.
54. Ramos F.L., Krahne J.S., Kim V. Clinical issues of mucus accumulation in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 139–150. DOI: 10.2147/COPD.S38938.
55. Criner G.J., Bourbeau J., Diekemper R.L. et al. Executive summary: prevention of acute exacerbation of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest.* 2015; 147 (4): 883–893. DOI: 10.1378/chest.14-1677.
56. Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R. [New concept and algorithm for the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (5): 587–594. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594 (in Russian).
57. Dal Negro R.W., Wedzicha J.A., Iversen M. et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (4): 1700711. DOI: 10.1183/13993003.00711-2017.
58. Tseng C.M., Chen Y.T., Ou S.M. et al. The effect of cold temperature on increased exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide study. *PLoS. One.* 2013; 8 (3): e57066. DOI: 10.1371/journal.pone.0057066.
59. Wise R.A., Calverley P.M., Carter K. et al. Seasonal variations in exacerbations and deaths in patients with COPD during the TIOSPIR® trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 605–616. DOI: 10.2147/COPD.S148393.
60. Moretti M., Bottrighi P., Dallari R. et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2004; 30 (4): 143–152. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/8172937>
61. Rogliani P., Matera M.G., Page C. et al. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 104. DOI: 10.1186/s12931-019-1078-y.

Received: September 02, 2024

Accepted for publication: September 18, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Трофименко Ирина Николаевна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последилового образования — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>)

Irina N. Trofimenko, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Head of Department of Clinical Allergy and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education», Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution «Pulmonology Scientific Research Institute» under Federal Medical and Biological Agency of Russian

Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

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

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (SPIN-code: 2723-6685; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Зайцев Андрей Алексеевич — д. м. н., профессор, главный пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; заведующий кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»; тел.: (495) 263-55-55; e-mail: a-zaitcev@yandex.ru (SPIN-код: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Andrey A. Zaitcev, Doctor of Medicine, Professor, Chief Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; Head of the Department of Pulmonology (with a course of allergology), Medical Institute of Continuing Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian Biotechnological University; tel.: (495) 263-55-55; e-mail: a-zaitcev@yandex.ru (SPIN: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Участие авторов

Трофименко И.Н. — написание, обсуждение и редактирование текста рукописи

Авдеев С.Н. — координатор исследования, сбор и обработка данных, написание текста

Айсанов З.Р. — разработка алгоритма терапевтического континуума, поиск и анализ научных доказательных данных, научное редактирование статьи

Зайцев А.А. — сбор материала, разработка дизайна исследования

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

Authors Contribution

Trofimenko I.N. — writing, discussion and editing of the text of the manuscript

Avdeev S.N. — coordinator of the study, data collection and processing, text writing

Aisanov Z.R. — development of the therapeutic continuum algorithm, search and analysis of scientific evidence, scientific editing of the article

Zaytsev A.A. — data collection, development of the research design

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

Выбор терапии для пациентов, не достигающих контроля над бронхиальной астмой на базисной терапии средними дозами ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов. Резолюция Совета экспертов

С.Н.Авдеев^{1,2} , З.Р.Айсанов³, В.В.Архипов⁴, А.С.Белевский³, Н.И.Ильина⁵, О.М.Курбачева^{5,6}, Н.М.Ненашева⁴

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

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

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

⁴ 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

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 2

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, 4

Резюме

В последнее время в Российской Федерации зарегистрированы новые препараты для лечения бронхиальной астмы (БА): фиксированные тройные комбинации, в состав которых входят ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), длительно действующие β_2 -агонисты и антихолинэргические препараты (ДДАХП), высокодозные комбинации беклометазона дипропионата (БДП) и формотерола (ФОРМ) в виде экстрамелкодисперсного (ЭМД) дозированного аэрозоля, который позволяет назначать больным 800 мкг ЭМД БДП и 24 мкг ФОРМ в сутки. Целью публикации резолюции Совета экспертов «Выбор терапии для пациентов, не достигающих контроля над бронхиальной астмой на базисной терапии средними дозами ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов» явились сравнение возможных путей оптимизации терапии и предложение критериев выбора терапевтических альтернатив, исходя из клинических и фенотипических особенностей конкретного больного. **Заключение.** Если пациентам не удастся достичь контроля над БА (или у них отмечены обострения БА в течение последнего года) при альтернативной терапии на шаге 4, целесообразно перейти на режим поддерживающей терапии и устранения симптомов (*Maintenance And Reliever Therapy* – MART) с фиксированной комбинацией иГКС / ФОРМ и средними дозами иГКС в поддерживающей части режима. При плохом контроле у ряда пациентов, получающих альтернативную терапию средней дозой иГКС, вместо перевода на MART целесообразно рассмотреть увеличение дозы иГКС в составе комбинации иГКС / длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) или в составе тройной комбинации. Переключение на средне- или высокодозную тройную комбинацию особенно полезно для пациентов с фиксированной обструкцией и при сочетании БА с хронической обструктивной болезнью легких. У пациентов, которые нуждаются в высокодозной терапии, целесообразно рассмотреть назначение высоких доз иГКС при помощи ЭМД-комбинации БДП / ФОРМ (по 400 / 12 мкг утром и вечером). Пациенты, у которых использование MART в средней дозе иГКС не предотвращает обострение и не обеспечивает нормальные показатели спирометрии и / или хороший контроль над симптомами БА, на шаге 5 должна применяться MART в сочетании с антихолинэргическим препаратом. При недостаточной эффективности тройной терапии или высоких доз иГКС / ДДБА следует рассмотреть вопрос о подключении биологической терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фиксированные тройные комбинации, экстрамелкодисперсный аэрозоль.

Конфликт интересов: Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Совет экспертов проводился при поддержке Общества с ограниченной ответственностью «Къези Фармасьютикалс».

© Авдеев С.Н. и соавт., 2024

Для цитирования: Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Ненашева Н.М. Выбор терапии для пациентов, не достигающих контроля над бронхиальной астмой на базисной терапии средними дозами ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов. Резолюция Совета экспертов. *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 746–755. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-746-755

Choice of therapy for patients who do not achieve control over bronchial asthma on basic therapy with medium doses of inhaled glucocorticosteroids/long-acting β_2 -agonists. Resolution of the Expert Council

Sergey N. Avdeev^{1,2} ✉, Zaurbek R. Aisanov³, Vladimir V. Arkhipov⁴, Andrey S. Belevskiy³, Natalya I. Ilyina⁵, Oksana M. Kurbacheva^{5,6}, Natalya M. Nenasheva⁴

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

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

⁵ National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, build. 2, Moscow, 115522, Russia

⁶ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Dolgorukovskaya 4, Moscow, 127006, Russia

Abstract

Recently, new drugs for the treatment of bronchial asthma (BA) have been registered in the Russian Federation: fixed triple combinations, which include inhaled corticosteroids (ICS), long-acting β_2 -agonists (LABA) and anticholinergics, high-dose combinations of beclomethasone dipropionate (BDP) and formoterol (FORM) in the form of an extrafine metered-dose aerosol, which allows prescribing 800 mcg of extrafine BDP and 24 mcg of FORM per day. **The aim** of publishing the resolution of the Expert Council "Choice of therapy for patients who do not achieve control over bronchial asthma on basic therapy with medium doses of inhaled corticosteroids/long-acting β_2 -agonists" was to compare possible ways of therapy optimization and propose criteria for choosing therapeutic alternatives based on the individual clinical and phenotypic characteristics. **Conclusion.** If a patient does not achieve asthma control (or had asthma exacerbations over the past year) with alternative therapy at step 4, it is advisable to switch to a maintenance and relief therapy (MART) regimen with fixed combination of inhaled corticosteroids/formoterol and with medium doses of ICS in the maintenance part of the regimen. In patients with poor control on alternative therapy with a medium dose of ICS, it is advisable to consider increasing the dose of ICS as part of an ICS/LABA combination or as part of a triple combination instead of switching to MART. Switching to a medium- or high-dose triple combination is especially useful for patients with fixed obstruction and when bronchial asthma is combined with chronic obstructive pulmonary disease. In patients who require high-dose therapy, it is advisable to consider prescribing high doses of ICS using an extrafine combination of BDP/FORM (400/12 mcg in the morning and evening). If MART with a medium dose of ICS does not prevent exacerbations, provide normal spirometry results and/or good control of symptoms, MART in combination with an anticholinergic drug should be used at step 5. If triple therapy or high doses of ICS/LABA are insufficiently effective, biological therapy should be considered.

Key words: bronchial asthma, fixed triple combinations, extra fine aerosol.

Conflict of interest: The authors have not declared any conflict of interest.

Funding. The Expert Council was carried out with the support of Chiesi Pharmaceuticals Limited Liability Company.

© Avdeev S.N. et al., 2024

For citation: Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Ilyina N.I., Kurbacheva O.M., Nenasheva N.M. Choice of therapy for patients who do not achieve control over bronchial asthma on basic therapy with medium doses of inhaled glucocorticosteroids/long-acting β_2 -agonists. Resolution of the Expert Council. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (5): 746–755 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-746-755

Примерно 80 % российских пациентов с бронхиальной астмой (БА) получают современные комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) [1]. Несмотря на это, у значительной части пациентов не удается достичь приемлемого уровня контроля. Например, по результатам дополнительного анализа данных участников исследования НИКА-2 ($n = 922$) [2], получавших комбинированное лечение иГКС / ДДБА при средней дозе иГКС, показано, что у 55 % пациентов контроля над БА не достигнуто, еще у 22 % отмечен лишь частичный контроль. Таким образом, у 347 тыс. российских пациентов отсутствует контроль

над БА [3], они нуждаются в оптимизации терапии, т. к. недостаточный контроль над БА оборачивается чрезмерным использованием короткодействующих бронхолитических препаратов (37 % пациентов, принимавших участие в исследовании [1]), увеличением рисков госпитализаций и неблагоприятных исходов.

В последнее время в Российской Федерации зарегистрированы новые перспективные препараты, при применении которых следует ожидать оптимизации терапии БА:

- фиксированные тройные комбинации, в состав которых входят иГКС, ДДБА и длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП)

и

- высокодозная комбинация беклометазона дипропионата (БДП) и формотерола (ФОРМ) в виде экстрамелкодисперсного (ЭМД) дозированного аэрозоля, который позволяет назначить больным 800 мкг ЭМД БДП и 24 мкг ФОРМ в сутки.

С точки зрения действующих федеральных клинических рекомендаций «Бронхиальная астма» [4] у пациентов с неконтролируемой БА применяется комбинация иГКС / ДДБА, при этом существуют 3 пути оптимизации терапии (до назначения биологической терапии):

- перевод пациентов на предпочтительную терапию фиксированной комбинацией иГКС / ФОРМ для поддерживающей терапии и устранения симптомов (MART — *Maintenance And Reliever Therapy*) в режиме единого ингалятора;
- увеличение дозы иГКС в составе комбинации иГКС / ДДБА (возможно в сочетании с назначением MART);
- переключение больного на прием тройной комбинации: иГКС / ДДБА + ДДАХП.

Целью публикации резолюции Совета экспертов «Выбор терапии для пациентов, не достигающих контроля над бронхиальной астмой на базисной терапии средними дозами ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов» явились сравнение возможных путей оптимизации терапии и предложение критериев выбора терапевтических альтернатив, исходя из клинических и фенотипических особенностей конкретного больного.

Предпочтительная терапия (MART) и увеличение дозы ингаляционных глюкокортикостероидов

Назначение фиксированной комбинации иГКС / ФОРМ в качестве препарата для устранения симптомов является преимущественным путем для достижения контроля над БА как с точки зрения международных рекомендаций (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention* [5], начиная с редакции 2019 г.), так и с точки зрения экспертов Российского Респираторного общества и Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. Терапия иГКС / ФОРМ опирается на сильную доказательную базу, включая результаты нескольких метаанализов

более чем 20 исследований [6, 7]. Специалисты — аллергологи и пульмонологи — имеют большой опыт назначения иГКС / ФОРМ в качестве средства для устранения симптомов, но врачи общей практики несколько хуже информированы о современных стандартах терапии БА и реже используют MART в своей практике.

Первоначально в рамках режима MART применялись 2 оригинальных препарата, один из которых содержал будесонид (БУД), другой — БДП. Затем на рынке появился ряд воспроизведенных препаратов. Однако ни один из существующих сейчас препаратов не дает возможности назначать иГКС / ФОРМ в высокой дозе для базисной терапии (табл. 1). Единственным препаратом, содержащим ФОРМ, который может быть назначен в высокой дозе, является недавно одобренный в Российской Федерации ЭМД БДП / ФОРМ 200 / 6 мкг, однако применение такой дозы ограничено только базисным режимом с добавлением короткодействующего бронхолитического препарата для купирования симптомов.

Сложилась парадоксальная ситуация, при которой согласно международным и национальным рекомендациям на шаге 5 следует рассмотреть назначение иГКС / ФОРМ в высокой дозе в качестве поддерживающей терапии и низкой дозы иГКС / ФОРМ — для облегчения симптомов. Однако выполнить такую рекомендацию с применением набора одобренных препаратов невозможно, тем более что существует обоснованный запрет на одновременное назначение иГКС / ФОРМ по потребности с отличными от ФОРМ ДДБА в качестве базисной терапии [4, 5].

Сказанное также относится к рекомендациям по **сложной для терапии и тяжелой БА** согласно критериям Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (GINA — *Global INitiative for Asthma*. Box 3.26) [5], которые предусматривают переключение пациентов, получавших высокие дозы иГКС / ДДБА, на прием иГКС / ФОРМ для устранения симптомов без учета доступных для этого препаратов.

Применение тройной комбинации (в состав которой входит средняя доза иГКС и ФОРМ) в сочетании с низкой дозой иГКС / ФОРМ для облегчения симптомов ни теоретически, ни формально не противоречит имеющимся рекомендациям [4, 5], но при этом нельзя сослаться на клинические исследования,

Таблица 1
Дозы препаратов, содержащих ингаляционные глюкокортикостероиды / формотерол
(Федеральные клинические рекомендации [4])

Table 1
Fixed-dose combinations of inhaled corticosteroids / formoterol (Federal Clinical Guidelines [4])

Параметр	Низкие дозы иГКС	Средние дозы иГКС	Высокие дозы иГКС	Примечание
БУД / ФОРМ (ПИ)	160 / 4.5 мкг утром и вечером + PRN	320 / 9 мкг утром и вечером + PRN	Нет	Общее число всех ингаляций не должно превышать 12 вдохов в сутки
БДП / ФОРМ (ЭМД ДАИ)	100 / 6 мкг утром и вечером + PRN	200 / 12 мкг утром и вечером + PRN	400 / 12 мкг утром и вечером	Максимальное число ингаляций по потребности — 6 вдохов в день

Примечание: иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; БУД — будесонид; ПИ — порошковый ингалятор; ЭМД — экстрамелкодисперсный; ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор; БДП — беклометазона дипропионат; PRN (*pro re nata*) — по потребности, для облегчения симптомов.

по результатам которых изучалась бы эффективность такого сочетания препаратов. Также отсутствуют исследования, позволяющие сопоставить эффективность MART и эффективность тройной терапии в сочетании с короткодействующим бронхолитическим препаратом.

Таким образом, Советом экспертов констатируется, что на шагах 3–4 назначение MART является преимущественным путем для достижения контроля над БА. При этом в случае переключения больного на MART отмечаются лучшие результаты по профилактике обострений БА по сравнению с удвоением дозы иГКС в составе комбинации иГКС / ДДБА. По данным метаанализа основных исследований показано, что переключение больного на режим MART (без увеличения поддерживающей дозы иГКС) позволяет снизить число обострений на 32 % [6].

На шаге 5 MART может быть продолжена в средней дозе (поддерживающая терапия 640 мкг БУД или 400 мкг ЭМД БДП в сутки). Но эскалация дозы иГКС / ФОРМ до высокой, как это рекомендуется экспертами GINA на шаге 5, технически невозможна.

По данным исследований по использованию режима MART комбинация иГКС / ФОРМ никогда не назначалась в высокой поддерживающей дозе. Из множества исследований по применению MART только в одном (AHEAD) сравнивалась эффективность БУД / ФОРМ в средней дозе + низкая доза по потребности с высокой дозой салметерола / флутиказона пропионата + тербуталин по потребности у пациентов ($n = 2\,304$) с тяжелой БА [7]. Продолжительность наблюдения составила 6 мес.

По результатам исследования AHEAD не получено доказательств того, что при назначении MART увеличивается время до первого тяжелого обострения БА по сравнению с высокой дозой комбинированного препарата (первичная конечная точка). Между

группами в этом исследовании не отмечено различий в показателях функции легких или по количеству симптомов БА. Единственными преимуществами MART в этом исследовании оказались несколько меньшее число госпитализаций и относительно меньшая (на 21 %) нагрузка ГКС. Таким образом, при решении вопроса о преимуществе MART по сравнению с высокодозной комбинированной терапией на шаге 5 требуются дополнительные исследования.

С другой стороны, традиционные фиксированные комбинации доставляют в дыхательные пути ≤ 15 –20 % номинальной дозы иГКС [8–10]. Между тем переключение больного на иГКС в виде ЭМД аэрозоля позволяет увеличить активность препарата в 2,5 раза, но не за счет увеличения дозы, а за счет увеличения периферической депозиции [11]. Конечно, увеличение легочной депозиции в 1,5–2 раза приводит к некоторому увеличению системного действия ГКС, но этот эффект выражен значительно меньше по сравнению с увеличением системной экспозиции ГКС после удвоения дозы при переходе на следующий шаг терапии [12].

Наконец, далеко не всем больным с недостаточным контролем над БА может быть полезно увеличение дозы иГКС. По результатам дополнительного анализа исследования CAPTAIN [8] показано, что удвоение дозы иГКС (в составе комбинации с ДДБА) позволяет снизить число обострений и оказывает небольшое положительное влияние на функцию только у пациентов с относительно высоким уровнем эозинофилов в крови (рис. 1). По-видимому, увеличение дозы иГКС до высокой эффективно и оправдано с точки зрения польза / риск [13] только у пациентов с выраженными маркерами Т2-воспаления [14] в следующих случаях:

- эозинофилы крови > 150 кл. / мкл или $> 2\%$ – в мокроте;

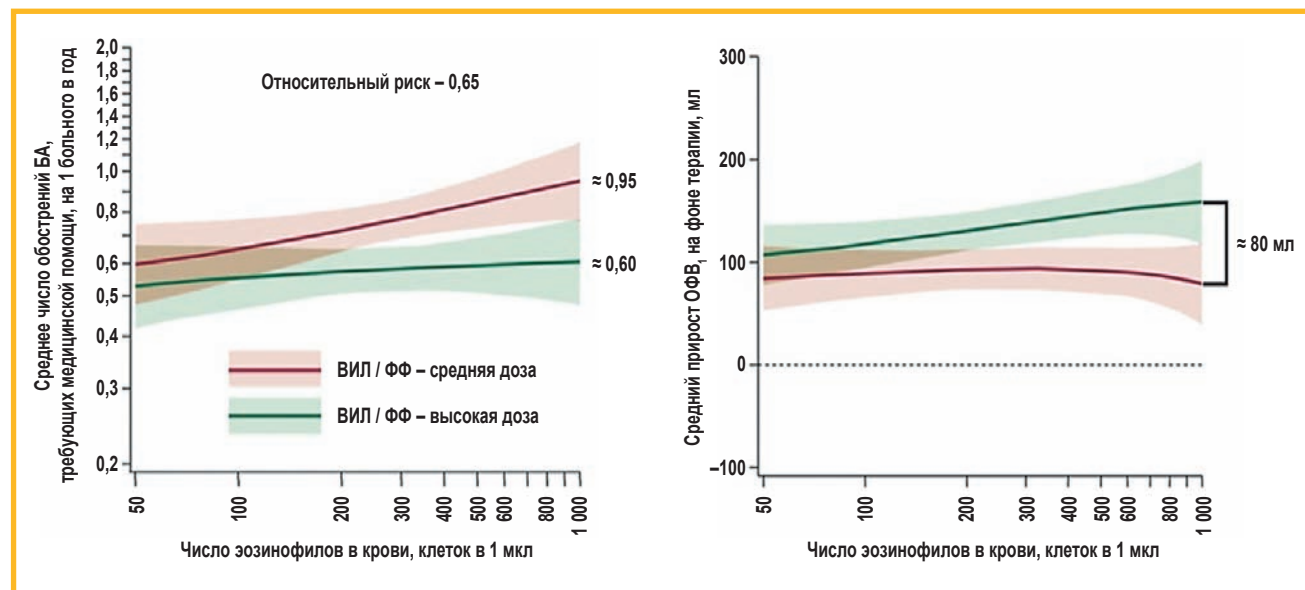


Рис. 1. Высокая доза ингаляционных глюкокортикостероидов обеспечивает терапевтические преимущества по сравнению со средней дозой только у пациентов с уровнем эозинофилов > 200 кл. / мкл [15]

Примечание: БА – бронхиальная астма; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ую секунду; ВИЛ – вилантерол; ФФ – флутиказона фураат.

Figure 1. High dose inhaled corticosteroids provide therapeutic benefits over medium dose only in patients with eosinophil levels > 200 cells / μ L [15]

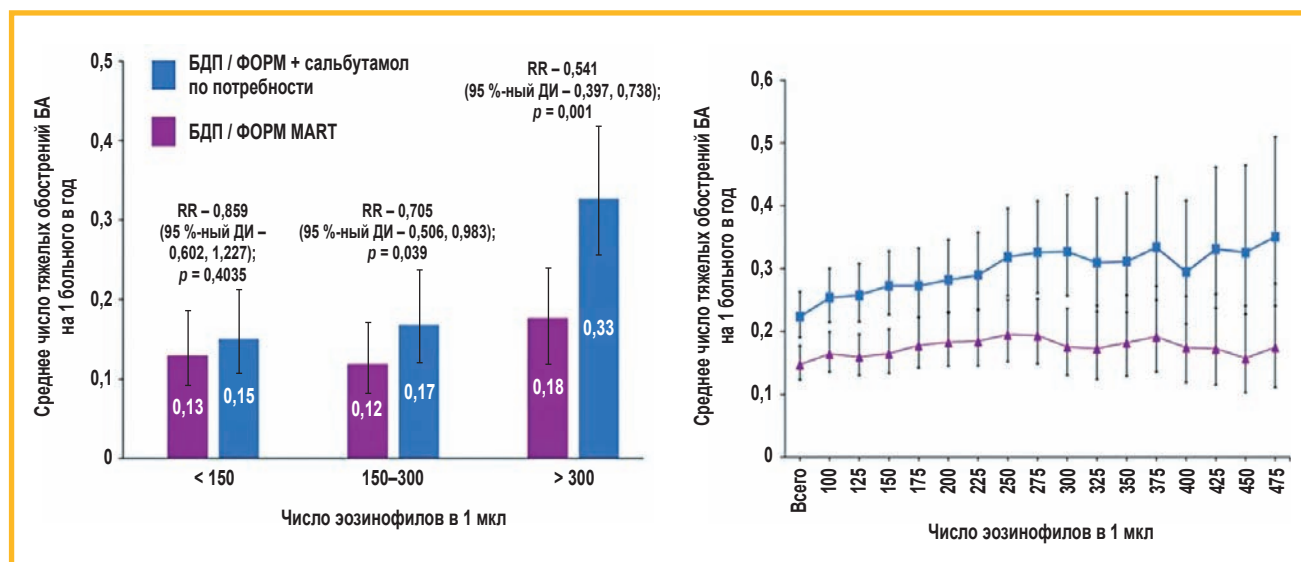


Рис. 2. Дополнительный эффект поддерживающей терапии и купирования симптомов по сравнению с обычной терапией ингаляционными глюкокортикостероидами / длительно действующими β_2 -агонистами увеличивается по мере увеличения числа эозинофилов (исследование с участием пациентов с бронхиальной астмой ($n = 1\,714$) с обострениями заболевания в анамнезе, несмотря на прием комбинированной терапии в дозе ≥ 500 мкг в сутки в пересчете на беклометазона дипропионат) [16]
 Примечание: БА – бронхиальная астма; БДП – беклометазона дипропионат; ФОРМ – формотерол; MART (Maintenance And Reliever Therapy) – назначение фиксированной комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов / формотерола для поддерживающей терапии и устранения симптомов; ДИ – доверительный интервал; RR – снижение риска.

Figure 2. The additional maintenance and symptom relief benefit compared with conventional inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist therapy grows with increasing eosinophil counts (study of asthma patients ($n = 1\,714$) with a history of exacerbations despite receiving combination therapy ≥ 500 mcg/day as beclomethasone dipropionate [16]

- фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) ≥ 25 ppb;
- $\pm$ высокий уровень общего иммуноглобулина (Ig) E.

Вероятно, уровень эозинофилов в периферической крови $> 150\text{--}200$ кл. / мкл и атопический фенотип являются простыми и точными симптомами Т2-БА, которые можно использовать при принятии решения о переключении больного на высокие дозы иГКС [15].

С другой стороны, у пациентов, получающих низкие или средние дозы комбинированных препаратов, при использовании MART обеспечивается существенное снижение числа обострений по сравнению с альтернативным режимом [6], причем по мере уве-

личения числа эозинофилов профилактическое влияние MART на риск обострений только усиливается (рис. 2).

Добавление антихолинергического препарата – перевод на тройную терапию

В настоящее время в Российской Федерации одобрены 3 препарата для терапии БА с помощью тройной комбинации иГКС / ДДБА + ДДАХП: 2 препарата – в виде порошковых ингаляторов (ПИ), 1 – в виде ЭМД дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) (табл. 2). Все эти препараты, согласно отечественным клиническим рекомендациям, относятся к шагу 5 те-

Тройные комбинации, одобренные в Российской Федерации для терапии пациентов с бронхиальной астмой (по материалам, изложенным в инструкциях по медицинскому применению)

Table 2
Triple combinations approved in the Russian Federation for the treatment of patients with asthma (based on materials presented in the instructions for medical use)

Препарат	БДП / ГЛИ / ФОРМ	ВИЛ / УМЕ / ФФ	ГЛИ / ИНД / МФ
Дозы компонентов, мкг	100–10–6	25–62,5–100 / 200	50–150–80 / 160
Суточная доза иГКС [5]	Средняя (средняя / высокая)	100 мкг – низкая / средняя доза; 200 мкг (высокая доза)	80 мкг – средняя доза, 160 мкг – высокая доза
Режим назначения	По 2 ингаляции 2 раза в день	1 раз в день	1 раз в день
Показания по инструкции	Отсутствие контроля на средней дозе иГКС / ДДБА + ≥ 1 обострения за год	Поддерживающая терапия БА у лиц 18 лет и старше	Отсутствие контроля на средней или высокой дозах иГКС / ДДБА + ≥ 1 обострения за год
Устройство доставки	ДАИ (ЭМД аэрозоль)	ПИ Эллипта	ПИ Бризхалер

Примечание: БДП – беклометазона дипропионат; ГЛИ – гликопирроний; ФОРМ – формотерол; ВИЛ – вилантерол; УМЕ – умеклидиний; ФФ – флутиказона фураат; ИНД – индакатерол; МФ – мометазона фураат; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; БА – бронхиальная астма; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ЭМД – экстрамелкодисперсный; ПИ – порошковый ингалятор.

рапии БА. По данным клинических рекомендаций не отмечено решительного предпочтения фиксированных тройных комбинаций в одном ингаляторе по сравнению с назначением иГКС / ДДБА в сочетании с ДДАХП, хотя в пользу фиксированных комбинаций свидетельствуют результаты клинических исследований [14]. Кроме того, применение одного ингалятора вместо двух более удобно для пациентов [17].

Преимущества тройной терапии были хорошо изучены по данным 20 клинических исследований у взрослых и детей. По результатам метаанализа [18] показано, что при добавлении ДДАХП к терапии иГКС / ДДБА снижается риск тяжелых обострений (относительный риск — 0,83; 95%-ный доверительный интервал — 0,77–0,90) и в среднем на 80 мл увеличивается объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) (табл. 3).

Однако влияние тройной терапии на уровень контроля над БА оказалось вне поля зрения всех крупных исследований, которые были сосредоточены на спирометрии и риске обострений. По имеющимся данным показано скромное и недостоверное влияние тройной терапии на уровень контроля над БА. Также тройная терапия, по-видимому, не оказывает влияния на риск летальных исходов или это влияние не удалось определить из-за относительной редкости фатальных событий по данным 7 рандомизированных клинических исследований.

Тройная терапия хорошо переносится больными, при этом не отмечено увеличения числа серьезных

нежелательных явлений, но выявлено 65%-ное повышение числа жалоб на ощущение сухости во рту [20].

В противоположность увеличению дозы иГКС и режиму MART отмечено, что клинический эффект добавления ДДАХП практически не зависит от уровня эозинофилов (рис. 3).

Согласно положениям федеральных рекомендаций по БА, тройная терапия указана в качестве терапии шага 5 как для **предпочтительного**, так и для **альтернативного** путей [4]. Наряду с тремя фиксированными тройными комбинациями в федеральных рекомендациях фигурирует свободная комбинация иГКС / ДДБА + тиотропия бромид в жидкостном ингаляторе Респимат (в разделе «**Предпочтительная терапия**»).

Согласно GINA, тройную терапию следует рассмотреть в случаях, когда БА не контролируется средними или высокими дозами иГКС / ДДБА, прежде чем перейти к биологической терапии или назначению ГКС внутрь. При этом у пациентов с обострениями, получающих низкие дозы иГКС / ДДБА, следует в первую очередь увеличить дозу иГКС как минимум до средней и только затем рассмотреть перевод на тройную терапию [4].

GINA не исключается применение тройной терапии в качестве базисной и в дополнение к этой терапии — комбинации иГКС / ФОРМ для устранения симптомов, но при этом в состав тройной комбинации в качестве ДДБА должен входить ФОРМ, а иГКС должен быть одним и тем же в составе обеих комбинаций. Таким образом, назначение комбинации

Результаты исследований использования терапии тройными комбинациями у пациентов с бронхиальной астмой [19]

Table 3
Results of studies of triple combination therapy in patients with asthma [19]

Параметр	БДП / ГЛИ / ФОРМ	ВИЛ / УМЕ / ФФ	ГЛИ / ИНД / МФ
Число основных исследований с участием пациентов с БА	2	1	2
Исследование (число пациентов)	TRIMARAN (n = 1 155), TRIGGER (n = 1 437)	CAPTAIN (n = 2 439)	ARGON (n = 1 426), IRIDIUM (n = 3 292)
Главная(-ые) конечные точки	ОФВ ₁ и число обострений, тройная комбинация vs иГКС / ФОРМ / ДДБА	ОФВ ₁ , тройная комбинация vs иГКС / ФОРМ / ДДБА	ОФВ ₁ , тройная комбинация vs иГКС / ФОРМ / ДДБА; качество жизни (по- inferiority) фиксированная тройная комбинация vs САЛМ / ФП + ТИО
Спирометрия:			
• тройная комбинация vs иГКС / ФОРМ / ДДБА	Достоверно более высокий уровень ОФВ ₁ , мл: +57–73	+92–110	+66–119
• тройная комбинация vs иГКС / ФОРМ / ДДБА + ТИО	Не изучалось	Не изучалось	Достоверно более высокий уровень пиковой скорости выдоха (p = 0,006)
Обострения БА:			
• тройная терапия vs иГКС / ФОРМ / ДДБА	0,85 (p = 0,033)	Нет отличий	На 21 % меньше обострений (p = 0,016)
• тройная комбинация vs иГКС / ФОРМ / ДДБА + ТИО	Нет отличий	Не изучались	На 49 % меньше тяжелых обострений (p = 0,042)
Симптомы БА	Меньше в группе тройной терапии	Не изучались	Не изучались
Качество жизни	Не изучалось	Нет отличий (тройная терапия vs иГКС / ФОРМ / ДДБА)	Нет отличий (фиксированная vs свободная тройная терапия)

Примечание: БДП – беклометазона дипропионат; ГЛИ – гликопирроний; ФОРМ – формотерол; ВИЛ – вилантерол; УМЕ – умеклидиний; ФФ – флутиказона фураат; ИНД – индакатерол; МФ – мометазона фураат; САЛМ – салметерол; ФП – флутиказона пропионат; ТИО – тиотропия бромид; БА – бронхиальная астма; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ПИ – порошковый ингалятор; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты.

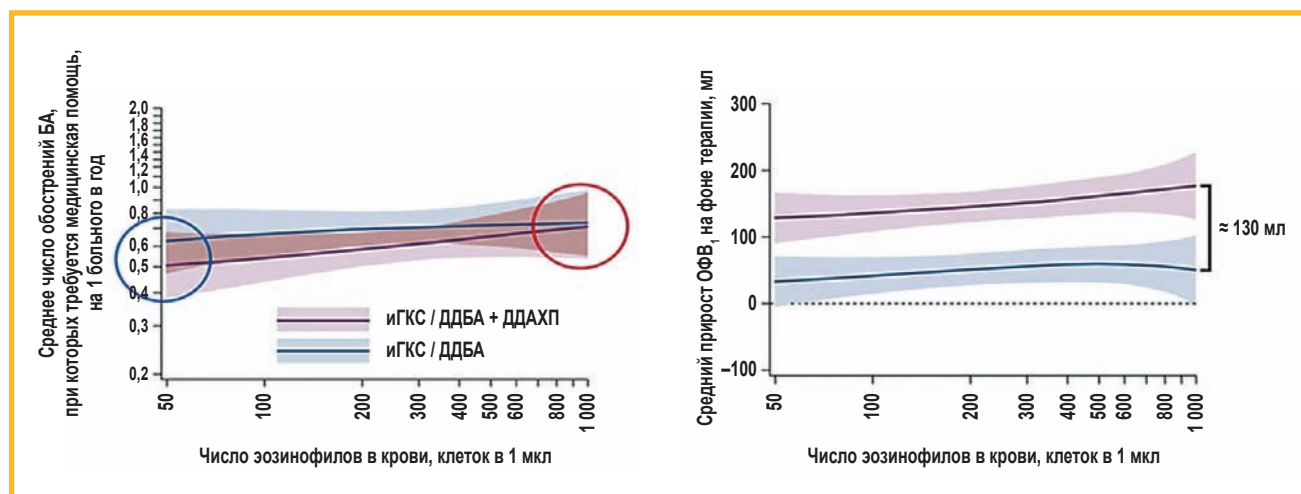


Рис. 3. Эффект добавления длительно действующего антихолинергического препарата к терапии ингаляционными глюкокортикостероидами / длительно действующими β_2 -агонистами не зависит от уровня эозинофилов [21]
Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты.

Figure 3. The effect of adding an anticholinergic drug to inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist therapy is independent of eosinophil levels [21]

БДП / ГЛИ / ФОРМ (ЭМД дозированный аэрозоль) по 200 / 20 / 12 мг 2 раза в сутки можно комбинировать с применением БДП / ФОРМ (100 / 6 мкг) в виде ЭМД ДАИ для облегчения симптомов.

Помимо рекомендаций GINA, предложено несколько публикаций, отражающих точку зрения известных экспертов на назначение тройных комбинаций. Например, A. Agusti et al. в систематическом обзоре подчеркивается, что в случае отсутствия у больного выраженных маркеров Т2-воспаления перевод на среднедозовую по иГКС тройную комбинацию будет более эффективен и безопасен по сравнению с увеличением дозы иГКС. Также отмечено, что на тройную комбинацию целесообразно переводить пациентов, у которых контроль над БА достигался на высоких дозах иГКС / ДДБА с целью снижения дозы иГКС и риска, связанного с их длительным приемом [22].

Также существует точка зрения, согласно которой выбор тройных комбинаций может осуществляться на основании т. н. *treatable traits* (у этого термина пока нет общепринятого перевода на русский язык, очень приблизительно этот термин можно обозначить как черты заболевания, на которые можно воздействовать терапией (подающиеся лечению черты) [23]) – отдельные симптомы или лабораторные показатели, которые позволяют предсказать хороший ответ на определенную терапию, например, высокий уровень эозинофилов является предиктором хорошего ответа на ГКС. В 2022 г. M. Cazzola et al. предложен следующий перечень *treatable traits* для тройных комбинаций:

- ограничение воздушного потока (показатель соотношения ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких < 0,7);
- гиперсекреция слизи;
- нейтрофильное воспаление дыхательных путей (не-Т2-БА);
- поражение мелких дыхательных путей;
- ожирение.

Перечисленные черты указывают на высокую потенциальную эффективность тройных комбинаций. При этом перечень *treatable traits* остается открытым и может быть дополнен новыми исследованиями. Авторами концепции подчеркивается, что она подходит ко всему спектру БА, а не ограничена только тяжелыми случаями на шаге 5 терапии.

Заключение Совета экспертов

Обсудив ситуацию, связанную с недостаточным контролем над БА и трудностями при назначении оптимальной фармакотерапии на шагах 4–5 GINA, члены Совета пришли к следующим заключениям (рис. 4):

- больных, получающих альтернативную терапию на шаге 4 и не достигших контроля над БА (либо с историей обострений БА за последний год), целесообразно перевести на режим MART средней дозой иГКС в поддерживающей части режима, поскольку это снизит риск обострений и позволит избежать чрезмерного применения короткодействующих бронхолитических препаратов;
- у ряда пациентов с плохим контролем над БА (неудачный опыт MART, трудности, связанные с изменением режима терапии, эозинофилия > 300 кл. / мкл), получающих альтернативную терапию со средней дозой иГКС, вместо перевода на MART целесообразно рассмотреть увеличение дозы иГКС в составе комбинации иГКС / ДДБА или
- в составе тройной комбинации. Переключение на средне- или высокодозную тройную комбинацию особенно показано для пациентов с фиксированной обструкцией и при сочетании БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (возможность MART у пациентов с ХОБЛ не доказана в ходе клинических исследований);
- у пациентов, которые нуждаются в высокодозной терапии, целесообразно рассмотреть назначение

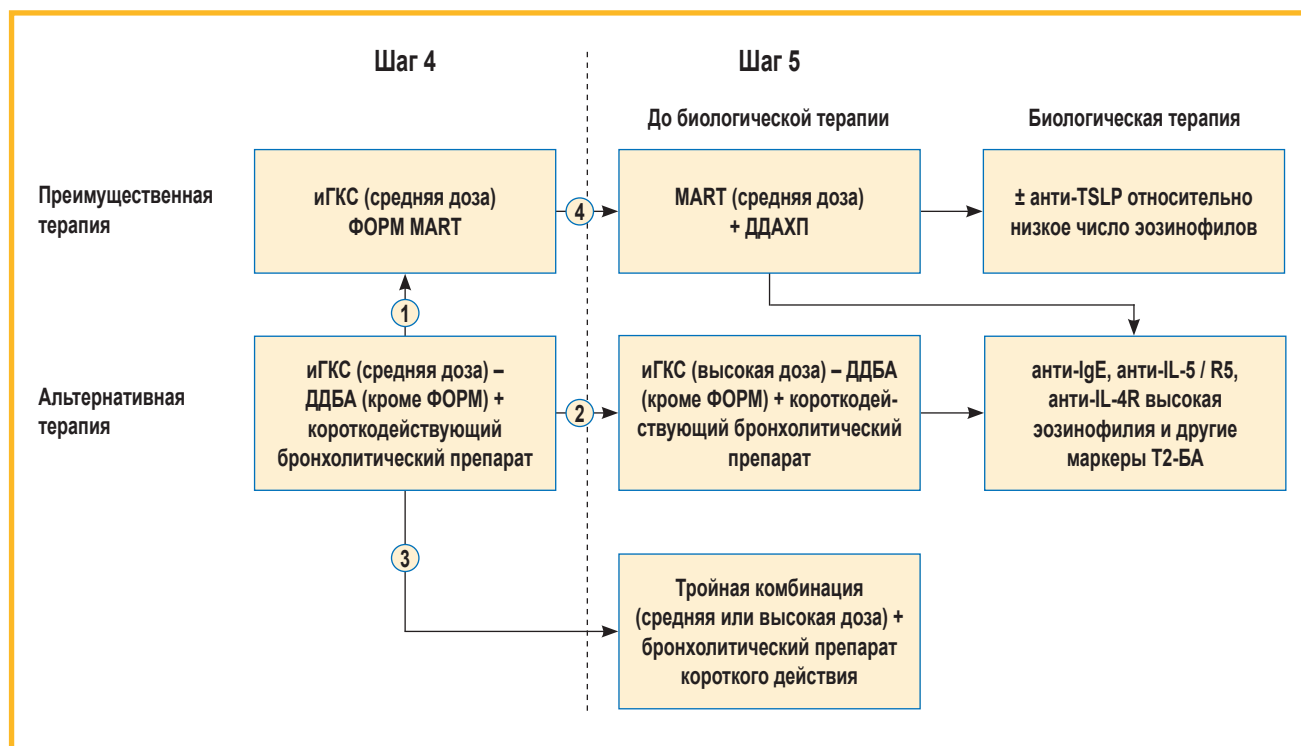


Рис. 4. Заключение Совета экспертов

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; **ФОРМ** – формотерол; MART (*Maintenance and Reliever Therapy*) – режим поддерживающей терапии и купирования симптомов; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты.

Figure 4. Conclusion of the Expert Council

высоких доз иГКС при помощи ЭМД комбинации БДП / **ФОРМ** (по 400 / 12 мкг утром и вечером). В этом случае высокая легочная депозиция позволяет в 2–2,5 раза снизить дозы иГКС без ущерба для клинической эффективности;

- у тех больных, у которых использование MART в средней дозе иГКС не предотвращает обострения, не обеспечивает нормальный уровень спирометрии и / или хороший контроль над симптомами, на шаге 5 следует использовать MART в сочетании с антихолинергическим препаратом (фиксированная тройная комбинация БДП / ГЛИ / **ФОРМ** + БДП / **ФОРМ** для облегчения терапии или MART + тиотропия бромид в жидкостном ингаляторе Респимат);
- при недостаточной эффективности тройной терапии или высоких доз иГКС / ДДБА следует рассмотреть вопрос о подключении биологической терапии (см. рис. 4).

иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИНД – индакатерол

МФ – мометазона фуруат

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ПИ – порошковый ингалятор

САЛМ – салметерол

ТИО – тиотропия бромид

УМЕ – умеклидиний

ФОРМ – формотерол

ФП – флутиказона пропионат

ФФ – флутиказона фуруат

ЭМД – экстрамелкодисперсный

MART (*Maintenance And Reliever Therapy*) – назначение фиксированной комбинации ингаляционные глюкокортикостероиды / формотерол для поддерживающей терапии и устранения симптомов

PRN (*pro re nata*) – по потребности, для облегчения симптомов

RR – снижение риска

Список сокращений

БА – бронхиальная астма

БДП – беклометазона дипропионат

БУД – будесонид

ВИЛ – вилантерол

ГЛИ – гликопирроний

ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор

ДДАХП – длительно действующий антихолинергический препарат

ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты

Литература

1. Avdeev S., Voznesenskiy N., Boldina M. et al. SABA overuse in Russia – burden and possible causes: an analysis of the Russian population in the SABINA III (SABA use IN Asthma) study. *J. Asthma Allergy*. 2022; 15: 371–379. DOI: 10.2147/jaa.s350393.
2. Архипов В.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. Эффективность комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β -агонистов в условиях реальной медицинской практики: результаты многоцентрового кросс-секционного исследования у российских пациентов с бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 613–626. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626.

3. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015–2019). *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 551–561. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561.
4. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Клинические рекомендации: Бронхиальная астма (проект). 2024. Доступно на: raaci.ru/education/clinic_recomendations/1065.html [Дата обращения: 11.04.24].
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2023. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> [Accessed: April 11, 2024].
6. Sobieraj D.M., Weeda E.R., Nguyen E. et al. Association of Inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018; 319 (14): 1485–1496. DOI: 10.1001/jama.2018.2769.
7. Bousquet J., Boulet L.P., Peters M.J. et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir. Med.* 2007; 101 (12): 2437–2446. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.07.014.
8. Watz H., Barile S., Guastalla D. et al. Targeting the small airways with Inhaled corticosteroid/long-acting beta agonist dry powder inhalers: a functional respiratory imaging study. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2021; 34 (5): 280–292. DOI: 10.1089/jamp.2020.1618.
9. Iwanaga T., Kozuka T., Nakanishi J. et al. Aerosol deposition of inhaled corticosteroids/long-acting β_2 -agonists in the peripheral airways of patients with asthma using functional respiratory imaging, a novel imaging technology. *Pulm. Ther.* 2017; 3 (1): 219–231. DOI: 10.1007/s41030-017-0036-4.
10. Leach C.L., Kuehl P.J., Chand R. et al. Characterization of respiratory deposition of fluticasone-salmeterol hydrofluoroalkane-134a and hydrofluoroalkane-134a beclomethasone in asthmatic patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108 (3): 195–200. DOI: 10.1016/j.anai.2012.01.010.
11. Busse W.W., Brazinsky S., Jacobson K. et al. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104 (6): 1215–1222. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70016-3.
12. Thorsson L. Influence of inhaler systems on systemic availability, with focus on inhaled corticosteroids. *J. Aerosol Med.* 1995; 8 (Suppl. 3): S29–36. DOI: 10.1089/jam.1995.8.suppl_3.s-29.
13. Beasley R., Harper J., Bird G. et al. Inhaled corticosteroid therapy in adult asthma. Time for a new therapeutic dose terminology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (12): 1471–1477. DOI: 10.1164/rccm.201810-1868ci.
14. Ray A., Oriss T.B., Wenzel S.E. Emerging molecular phenotypes of asthma. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2015; 308 (2): L130–140. DOI: 10.1152/ajplung.00070.2014.
15. Lee L.A., Bailes Z., Barnes N. et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (1): 69–84. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30389-1.
16. Brusselle G., Nicolini G., Santoro L. et al. BDP/formoterol MART asthma exacerbation benefit increases with blood eosinophil level. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (1): 2004098. DOI: 10.1183/13993003.040982020.
17. Jauernig J., Fiebich K., Singh D. et al. Dose delivery characteristics and lung deposition of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate (IND/GLY/MF) and IND/MF via Breezhaler® device: An Alberta Idealised Throat (AIT) evaluation. *Eur. Respir. J.* 2022; 60: 2074. DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.2074.
18. Price D., Chrystyn H., Kaplan A. et al. Effectiveness of same versus mixed asthma inhaler devices: a retrospective observational study in primary care. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2012; 4 (4): 184–191. DOI: 10.4168/aaair.2012.4.4.184.
19. Wechsler M.E., Oppenheimer J.J. Open-inhaler versus single-inhaler triple therapy (long-acting muscarinic antagonist, inhaled corticosteroid, and long-acting β_2 -agonist) in asthma patients: a narrative review. *J. Asthma*. 2023; 60 (9): 1633–1645. DOI: 10.1080/02770903.2023.2188556.
20. Kim L.H.Y., Saleh C., Whalen-Browne A. et al. Triple vs dual Inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2021; 325 (24): 2466–2479. DOI: 10.1001/jama.2021.7872.
21. Agusti A., Fabbri L., Lahousse L. et al. Single inhaler triple therapy (SITT) in asthma: Systematic review and practice implications. *Allergy*. 2022; 77 (4): 1105–1113. DOI: 10.1111/all.15076.
22. Papi A., Faner R., Pavord I. et al. From treatable traits to GETomics in airway disease: moving towards clinical practice. *Eur. Respir. Rev.* 2024; 33 (171): 230143. DOI: 10.1183/16000617.0143-2023.
23. Cazzola M., Braido F., Calzetta L. et al. The 5T approach in asthma: Triple Therapy Targeting Treatable Traits. *Respir. Med.* 2022; 200: 106915. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106915.

Поступила: 09.09.24
Принята к печати: 27.09.24

References

1. Avdeev S., Voznesenskiy N., Boldina M. et al. SABA overuse in Russia – burden and possible causes: an analysis of the Russian population in the SABINA III (SABA use IN Asthma) study. *J. Asthma Allergy*. 2022; 15: 371–379. DOI: 10.2147/jaa.s350393.
2. Arkhipov V.V., Aisanov Z.R., Avdeev S.N. [Effectiveness of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists combinations in real clinical practice: results of a multicenter cross-sectional study in Russian patients with asthma]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 613–626. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626 (in Russian).
3. Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. [The morbidity, disability, and mortality associated with respiratory diseases in the Russian Federation (2015 – 2019)]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 551–561. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561 (in Russian).
4. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists. [Clinical guidelines: Bronchial asthma (draft)]. 2024. Available at: raaci.ru/education/clinic_recomendations/1065.html [Accessed: April 11, 2024] (in Russian).
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2023. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> [Accessed: April 11, 2024].
6. Sobieraj D.M., Weeda E.R., Nguyen E. et al. Association of Inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018; 319 (14): 1485–1496. DOI: 10.1001/jama.2018.2769.
7. Bousquet J., Boulet L.P., Peters M.J. et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir. Med.* 2007; 101 (12): 2437–2446. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.07.014.
8. Watz H., Barile S., Guastalla D. et al. Targeting the small airways with Inhaled corticosteroid/long-acting beta agonist dry powder inhalers: a functional respiratory imaging study. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2021; 34 (5): 280–292. DOI: 10.1089/jamp.2020.1618.
9. Iwanaga T., Kozuka T., Nakanishi J. et al. Aerosol deposition of inhaled corticosteroids/long-acting β_2 -agonists in the peripheral airways of patients with asthma using functional respiratory imaging, a novel imaging technology. *Pulm. Ther.* 2017; 3 (1): 219–231. DOI: 10.1007/s41030-017-0036-4.
10. Leach C.L., Kuehl P.J., Chand R. et al. Characterization of respiratory deposition of fluticasone-salmeterol hydrofluoroalkane-134a and hydrofluoroalkane-134a beclomethasone in asthmatic patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108 (3): 195–200. DOI: 10.1016/j.anai.2012.01.010.
11. Busse W.W., Brazinsky S., Jacobson K. et al. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104 (6): 1215–1222. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70016-3.
12. Thorsson L. Influence of inhaler systems on systemic availability, with focus on inhaled corticosteroids. *J. Aerosol Med.* 1995; 8 (Suppl. 3): S29–36. DOI: 10.1089/jam.1995.8.suppl_3.s-29.
13. Beasley R., Harper J., Bird G. et al. Inhaled corticosteroid therapy in adult asthma. Time for a new therapeutic dose terminology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (12): 1471–1477. DOI: 10.1164/rccm.201810-1868ci.
14. Ray A., Oriss T.B., Wenzel S.E. Emerging molecular phenotypes of asthma. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2015; 308 (2): L130–140. DOI: 10.1152/ajplung.00070.2014.
15. Lee L.A., Bailes Z., Barnes N. et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients

- with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (1): 69–84. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30389-1.
16. Brusselle G., Nicolini G., Santoro L. et al. BDP/formoterol MART asthma exacerbation benefit increases with blood eosinophil level. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (1): 2004098. DOI: 10.1183/13993003.040982020.
 17. Jaernig J., Fiebich K., Singh D. et al. Dose delivery characteristics and lung deposition of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate (IND/GLY/MF) and IND/MF via Breezhale® device: An Alberta Idealised Throat (AIT) evaluation. *Eur. Respir. J.* 2022; 60: 2074. DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.2074.
 18. Price D., Chrystyn H., Kaplan A. et al. Effectiveness of same versus mixed asthma inhaler devices: a retrospective observational study in primary care. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2012; 4 (4): 184–191. DOI: 10.4168/aaair.2012.4.4.184.
 19. Wechsler M.E., Oppenheimer J.J. Open-inhaler versus single-inhaler triple therapy (long-acting muscarinic antagonist, inhaled corticosteroid, and long-acting β_2 -agonist) in asthma patients: a narrative review. *J. Asthma.* 2023; 60 (9): 1633–1645. DOI: 10.1080/02770903.2023.2188556.
 20. Kim L.H.Y., Saleh C., Whalen-Browne A. et al. Triple vs dual Inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2021; 325 (24): 2466–2479. DOI: 10.1001/jama.2021.7872.
 21. Agusti A., Fabbri L., Lahousse L. et al. Single inhaler triple therapy (SITT) in asthma: Systematic review and practice implications. *Allergy.* 2022; 77 (4): 1105–1113. DOI: 10.1111/all.15076.
 22. Papi A., Faner R., Pavord I. et al. From treatable traits to GETomics in airway disease: moving towards clinical practice. *Eur. Respir. Rev.* 2024; 33 (171): 230143. DOI: 10.1183/16000617.0143-2023.
 23. Cazzola M., Braido F., Calzetta L. et al. The 5T approach in asthma: Triple Therapy Targeting Treatable Traits. *Respir. Med.* 2022; 200: 106915. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106915.

Received: September 09, 2024

Accepted for publication: September 27, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

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

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

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (SPIN-code: 2723-6685; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Архипов Владимир Владимирович — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 252-21-04; e-mail: arkipov@gmx.us (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>)

Vladimir V. Arkhipov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia; tel.: (499) 252-21-04; e-mail: arkipov@gmx.us (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>)

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образова-

тельного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (SPIN-код: 7313-8885, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University”, of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (SPIN: 7313-8885, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Ильина Наталья Ивановна — д. м. н., профессор, заместитель директора по клинической работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр “Институт иммунологии”» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 617-08-00; e-mail: instimmun@yandex.ru (SPIN-code: 6715-5650; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>)

Natal'ya I. Ilyina, Doctor of Medicine, Professor, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; tel.: (499) 617-08-00; e-mail: instimmun@yandex.ru (SPIN-code: 6715-5650; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>)

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

Oksana M. Kurbacheva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Bronchial Asthma, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; Associate Professor, Department of Clinical Allergy and Immunology, Federal state budgetary educational institution of higher education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: kurbacheva@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>)

Ненасева Наталия Михайловна — д. м. н., заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 196-19-54; e-mail: 1444031@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>)

Natal'ya M. Nenasheva, Doctor of Medicine, Head of the Department of Allergy and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia; tel.: (499) 196-19-54; e-mail: 1444031@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>)

Участие авторов

Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Ненасева Н.М. — концепция и дизайн статьи
Авдеев С.Н., Архипов В.В. — написание текста
Белевский А.С., Ильина Н.И., Курбачева О.М. — утверждение окончательного варианта статьи
 Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Nenasheva N.M. — concept and design of the article
Avdeev S.N., Arkhipov V.V. — text writing
Belevskiy A.S., Ilyina N.I., Kurbacheva O.M. — approval of the final version of the article.
 All authors made significant contributions to the preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

N-ацетилцистеин – препарат для базисной и симптоматической терапии хронического бронхита / хронической обструктивной болезни легких

И.В.Лещенко^{1–3} ✉, А.А.Зайцев^{4,5}

- ¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- ² Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, 5
- ³ Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»: 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 11
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, 4

Резюме

Ключевую роль для больных хроническим бронхитом (ХБ) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) играет профилактика обострений и успешная терапия обострений заболеваний. В настоящее время предпринимаются достаточные усилия, направленные как на предупреждение обострений у больных со стабильным течением заболеваний, так и на лечение самих обострений. Согласно международным и отечественным рекомендациям, муколитические препараты занимают одну из ключевых позиций в терапии как при ХБ, основным клиническим проявлением которого является длительный продуктивный кашель, так при бронхитическом фенотипе ХОБЛ. Целью обзора является анализ современных литературных данных, в которых отражена роль N-ацетилцистеина в терапии ХБ и ХОБЛ в качестве предотвращения обострений при стабильном течении и при обострении заболеваний.

Ключевые слова: N-ацетилцистеин, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Статья опубликована при поддержке компании «Замбон». Представители компании не принимали участия в подготовке статьи, не несут ответственности за содержание статьи и любые возможные договоренности, относящиеся к данной статье, либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение представителей компании может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

© Лещенко И.В., Зайцев А.А., 2024

Для цитирования: Лещенко И.В., Зайцев А.А. N-ацетилцистеин – препарат для базисной и симптоматической терапии хронического бронхита / хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 756–765. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-756-765

N-acetylcysteine – a drug for basic and symptomatic therapy of chronic bronchitis/chronic obstructive pulmonary disease

Igor V. Leshchenko^{1–3} ✉, Andrey A. Zaytsev^{4,5}

- ¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia
- ² Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts’ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia
- ³ Limited Liability Company “Novaya bol’nitsa” Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia
- ⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian Biotechnological University: Volokolamskoye shosse 11, Moscow, 125080, Russia
- ⁵ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Dolgorukovskaya 4, Moscow, 127006, Russia

Abstract

Prevention and successful treatment of the disease exacerbations are crucial for patients with chronic bronchitis (CB) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). At present, a sufficient number of efforts are being made to improve both prevention of exacerbations in patients with

stable disease progression and treatment of the exacerbations. According to international and domestic recommendations, mucolytic drugs are among the key therapies for both bronchitis phenotype of COPD and chronic bronchitis, the main clinical manifestation of which is a long-term productive cough. **The aim** of the review is to analyze modern literature data that reflect the role of N-acetylcysteine (NAC) in prevention of exacerbations during the stable course and treatment of exacerbations of chronic bronchitis and COPD.

Key words: N-acetylcysteine, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease.

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

Funding. The article was published with the support of Zambon Group. The representatives of the sponsor did not participate in the writing of this article and are not responsible for the content of the article and any possible financial or other agreements with any third parties related to this article. The opinion of the sponsor's representatives may differ from the opinion of the authors of the article and the editorial board.

© Leshchenko I.V., Zaytsev A.A., 2024

For citation: Leshchenko I.V., Zaytsev A.A. N-acetylcysteine — a drug for basic and symptomatic therapy of chronic bronchitis/chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (5): 756–765 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-756-765

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на современном этапе рассматривается как одно из наиболее распространенных заболеваний человека с тенденцией к дальнейшему росту числа заболевших и летальных исходов среди них [1–4]. ХОБЛ — гетерогенное состояние легких, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и / или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока [1].

Очевидно, что количество обострений ХОБЛ соотносится с ухудшением качества жизни пациентов, является основным независимым фактором прогрессирования снижения вентиляционной функции легких и сопровождается высоким риском фатального течения болезни [5, 6]. В отношении хронического бронхита (ХБ) ситуация не столь очевидна, однако для российской практики сложилась уникальная ситуация, связанная с тем, что у подавляющего числа пациентов течение заболевания проходит под маской именно данного процесса. С клинической точки зрения ХБ — «диагноз исключения». ХБ — заболевание, сопровождающееся хронической бронхиальной гиперсекрецией ≥ 3 мес. подряд в течение ≥ 2 лет, которая обычно проявляется в виде продуктивного кашля, не связанного с каким-либо другим заболеванием [7].

Ключевую роль для больных ХБ и ХОБЛ играют профилактика обострений и успешная терапия обострений заболеваний. В настоящее время предпринимаются достаточные усилия, направленные на контроль над частотой обострений. Среди таких мер, помимо немедикаментозных методов, используются комбинированная бронхолитическая терапия, ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в составе фиксированных тройных комбинаций, а также муколитические препараты с антиоксидантным эффектом, которые оказывают положительное влияние как на частоту, так и на течение обострений. Речь в данном случае идет об N-ацетилцистеине (NAC) — муколитическом и антиоксидантном лекарственном препарате.

Известно, что в патогенезе ХБ и при бронхитическом фенотипе ХОБЛ ключевую роль играет изменение структурно-функциональных свойств слизистой обо-

лочка и подслизистого слоя, что выражается в гиперплазии и гиперфункции бокаловидных клеток, бронхиальных желез, гиперсекреции слизи и изменении ее свойств (слизистый секрет становится густым, вязким и засасывает реснички мерцательного эпителия). Все это приводит к нарушению в системе мукоцилиарного транспорта. Применение муколитических средств является по большому счету базисной терапией у пациентов данной категории, позволяющей с высокой долей вероятности положительным образом влиять на частоту и течение обострений ХБ и ХОБЛ. Муколитическое действие NAC реализуется в просвете бронхов и основывается на наличии в его молекуле сульфгидрильных SH-групп, которые разрывают дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, делая ее менее вязкой [8]. Помимо этого, NAC обладает антиоксидантным действием. NAC доступен в разнообразных лекарственных формах как для перорального, так и парентерального и ингаляционного применения.

В отличие от генерических форм, описана фармакокинетика оригинального препарата: после перорального приема 600 мг ацетилцистеина здоровыми добровольцами максимальная концентрация в плазме достигается приблизительно через 1 ч и составляет 15 ммоль / л, при внутривенном введении она составляет 300 ммоль / л. Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы составляет 2 ч. NAC и его метаболиты в основном выводятся почками. Кроме того, пероральные формы NAC содержат минимальное количество дополнительных ингредиентов, что позволяет разводить их в $1/3$ стакана воды, в отличие от генерических форм, что способствует повышению compliance пациентов [9].

NAC является мощным антиоксидантом, оказывающим как прямое, так и не прямое действие [8]. Препарат инактивирует активные метаболиты кислорода за счет наличия свободной тиольной группы, взаимодействующей с группами свободных радикалов и реактивных кислородных метаболитов (прямое антиоксидантное действие). Непрямое антиоксидантное действие препарата связано с увеличением синтеза глутатиона. Сочетание муколитических и антиоксидантных свойств NAC позволило успешно реализовать его использование в терапии ХБ и ХОБЛ.

Целью обзора явился анализ современных литературных данных, показывающих значение NAC в терапии ХБ и ХОБЛ.

Значение N-ацетилцистеина для предупреждения обострений хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких

Муколитические и антиоксидантные эффекты NAC играют важную роль в лечении ХБ и ХОБЛ. Однако полезные эффекты не были подтверждены результатами клинических исследований, возможно, из-за недостаточных доз NAC и / или неадекватных параметров исхода.

В ходе одного из первых ретроспективных наблюдательных исследований (2003) оценивалась эффективность NAC в профилактике повторных госпитализаций пациентов с ХОБЛ [10]. В выборку были включены 1 219 пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, период наблюдения составил 1 год.

Установлено, что применение NAC достоверно связано со снижением риска повторной госпитализации в среднем на 30 % среди пациентов, принимавших высокие среднесуточные дозы NAC. По данным исследования впервые отмечена эффективность высокой среднесуточной дозы NAC в отношении снижения риска повторной госпитализации по поводу обострения ХОБЛ (рис. 1).

Целью исследования (2013) явилось изучение назначения высоких доз NAC в сочетании с традиционной терапией у пациентов со стабильной ХОБЛ [11]. Для участия в двойном слепом исследовании НИАСЕ рандомизированы пациенты с ХОБЛ ($n = 133$) в возрасте от 50 до 80 лет, которым назначался NAC 600 мг 2 раза в день или плацебо в течение 1 года. Критериям включения соответствовали 120 пациентов (93,2 % — мужчины; средний возраст — $70,8 \pm 0,74$ года; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — $53,9 \pm 2,0$ %). Исходные характеристики были схожими у пациентов 2 групп. Через 1 год в группе

NAC зарегистрировано достоверное улучшение функции мелких дыхательных путей (увеличение средней объемной скорости на участке кривой поток—объем форсированного выдоха между 25 и 75 % форсированной жизненной емкости легких; $p = 0,037$), значимое снижение частоты обострений (0,96 в год vs 1,71 в год; $p = 0,019$) и тенденция к снижению частоты госпитализаций (0,5 в год vs 0,8 раз в год; $p = 0,196$). По данным исследования показано, что при 12-месячном лечении высокими дозами NAC значительно улучшилась функция мелких дыхательных путей и снизилась частота обострений у пациентов со стабильной ХОБЛ [11]. Значительных различий между группами по шкале одышки (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale* — mMRC), вопроснику госпиталя Святого Георгия по оценке качества жизни больных респираторными заболеваниями (*St. Georges Respiratory Questionnaire* — SGRQ) и результатам 6-минутного шагового теста не установлено. Серьезных побочных эффектов не зарегистрировано. По данным исследования и более ранних протоколов продемонстрирован потенциальный положительный эффект NAC по влиянию на частоту обострений ХОБЛ, однако требовалось дальнейшее подтверждение оптимальной дозировки препарата и ключевого фенотипа ХОБЛ, отвечающего на это лечение.

В следующем году той же группой исследователей проведен ретроспективный анализ на той же группе пациентов, сфокусированный на эффективности NAC в качестве профилактики обострений ХОБЛ в соответствии с исходным риском обострения у пациентов, определенным по критериям Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* — GOLD) [12]. В группе пациентов с высоким риском обострений при назначении высоких доз NAC (600 мг 2 раза в день) по сравнению с плацебо значительно

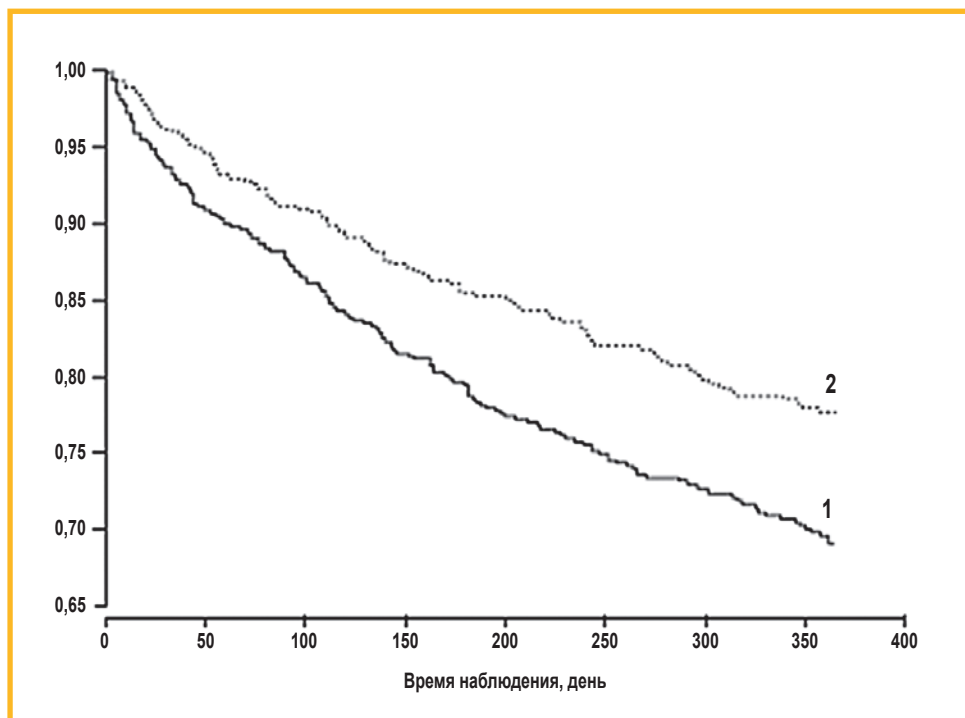


Рис. 1. Кривая Каплана–Мейера, отражающая риск повторной госпитализации по поводу хронической обструктивной болезни легких у пациентов, принимавших и не принимавших N-ацетилцистеин
Примечание. 1 — без NAC; 2 — с NAC.

Figure 1. Kaplan – Meier curve showing the risk of rehospitalization for chronic obstructive pulmonary disease in patients treated and not treated with N-acetylcysteine
Note: 1 – without NAC; 2 – with NAC.

увеличилось время до первого обострения, снизилась частота обострений и увеличилась вероятность отсутствия обострений в конце 12-месячного лечения (51,3 % пациентов, принимавших NAC, vs 24,4 % пациентов, принимавших плацебо; $p = 0,013$) (рис. 2). В то же время никакого существенного преимущества при назначении NAC пациентам группы низкого риска обострений не достигнуто.

J. De Backer et al. изучалось влияние высоких доз NAC на состояние (геометрию) дыхательных путей, воспаление и окислительный стресс (ОС) у пациентов с ХОБЛ [14]. С этой целью использовались методы функциональной визуализации дыхательных путей, сочетающие мультисрезные компьютерно-томографические изображения и компьютерное моделирование. Пациенты ($n = 12$) с ХОБЛ II стадии по GOLD были рандомизированы и получали NAC в дозе 1 800 мг в сутки или плацебо ежедневно в течение 3 мес. с последующим обследованием и продолжением лечения еще в течение 3 мес. Отмечены значительные корреляции между показателями резистентности на основе изображений и уровнями глутатиона после лечения NAC ($p = 0,011$) и глутатионпероксидазы на исходном уровне ($p = 0,036$). Показатели резистентности на основе изображений оказались хорошим предиктором содержания глутатионпероксидазы после лечения NAC ($p = 0,02$) и изменений уровня глутатионпероксидазы ($p = 0,035$). Сочетание показателей глутатиона, глутатионпероксидазы потенциально может быть использовано для фенотипирования пациентов с ХОБЛ, для которых терапия NAC будет полезной [14].

По данным крупного ($n = 1\,006$) многоцентрового исследования PANTHEON (2014), частота обо-

стрений ХОБЛ на фоне применения NAC снизилась в среднем на 22 %. Лучшие результаты наблюдались у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого течения, не получавших иГКС. В этой группе частота обострений снизилась на 39 % vs 29 % у пациентов на фоне терапии иГКС [15].

В 2019 г. исследование продолжилось. *A. Papi et al.* представлен ретроспективный анализ PANTHEON, в ходе которого выяснялось, влияет ли статус курения или использование сопутствующих препаратов на эффективность NAC [16]. Согласно полученным данным, при назначении NAC ($n = 482$) частота обострений ХОБЛ ($p = 0,0027$) по сравнению с плацебо ($n = 482$) снижалась на 20 %, при этом наибольший эффект наблюдался у курящих пациентов / бывших курильщиков (23 %; $p < 0,01$). У пациентов, получавших NAC и ингаляционные бронходилататоры длительного действия, но не принимавших иГКС, частота обострений снизилась на 60 % по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, бронходилататоры и иГКС соответственно ($p < 0,0001$) (см. рис. 3).

Установлено, что при приеме NAC снижается частота обострений ХОБЛ, особенно у пациентов, имеющих значительный анамнез курения и не получающих иГКС. Важно, что у таких пациентов NAC может стать альтернативой комбинированным препаратам, содержащим иГКС.

По данным метаанализа 11 исследований *J. Wei et al.* (2019) с участием больных ХБ и ХОБЛ (775 пациентов принимали NAC, 789 – плацебо) [17] показано, что при назначении NAC снижается частота обострений ХБ. У пациентов, получавших NAC, наблюдалось значительное улучшение симптомов

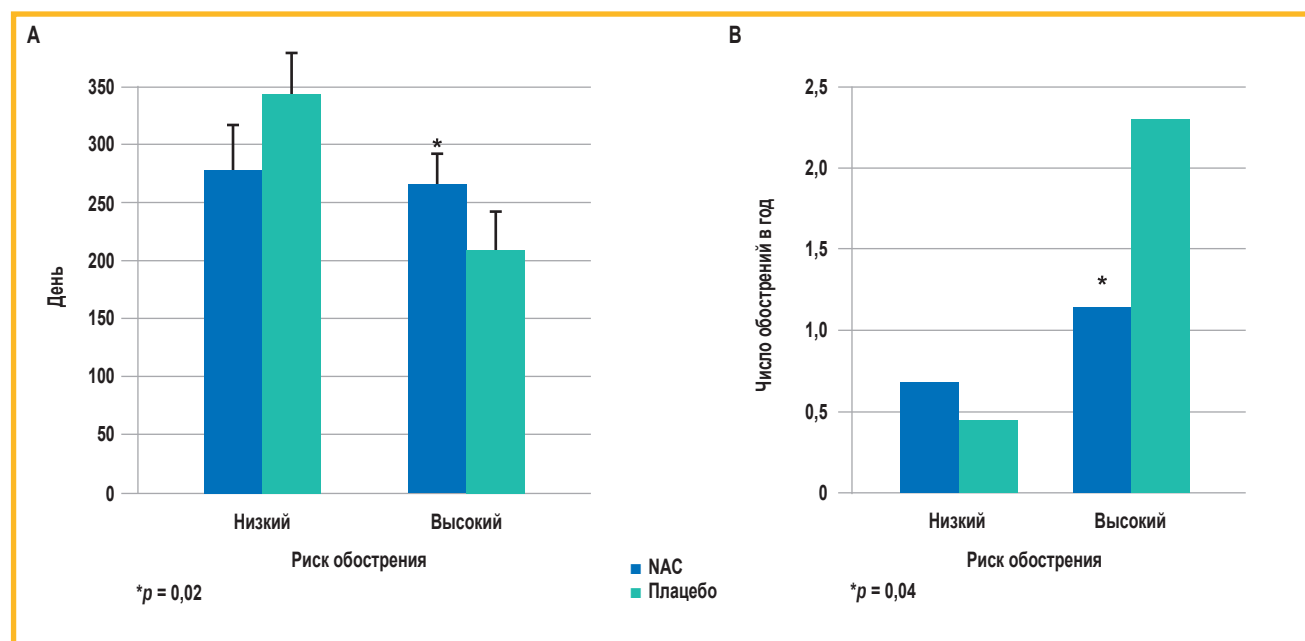


Рис. 2. А – среднее время до первого обострения; В – средняя кумулятивная частота обострений у китайских пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, получавших высокие дозы N-ацетилцистеина или плацебо в дополнение к обычной терапии в течение 1 года, и разделенная в соответствии с базовым высоким или низким риском обострения (модифицировано из [13])

Примечание: NAC – N-ацетилцистеин.

Figure 2. A, Mean time to first exacerbation; B, Mean cumulative exacerbation rate in Chinese patients with chronic obstructive pulmonary disease who received high-dose N-acetylcysteine or placebo in addition to standard care for 1 year, stratified according to baseline high or low risk of exacerbation (modified from [13])

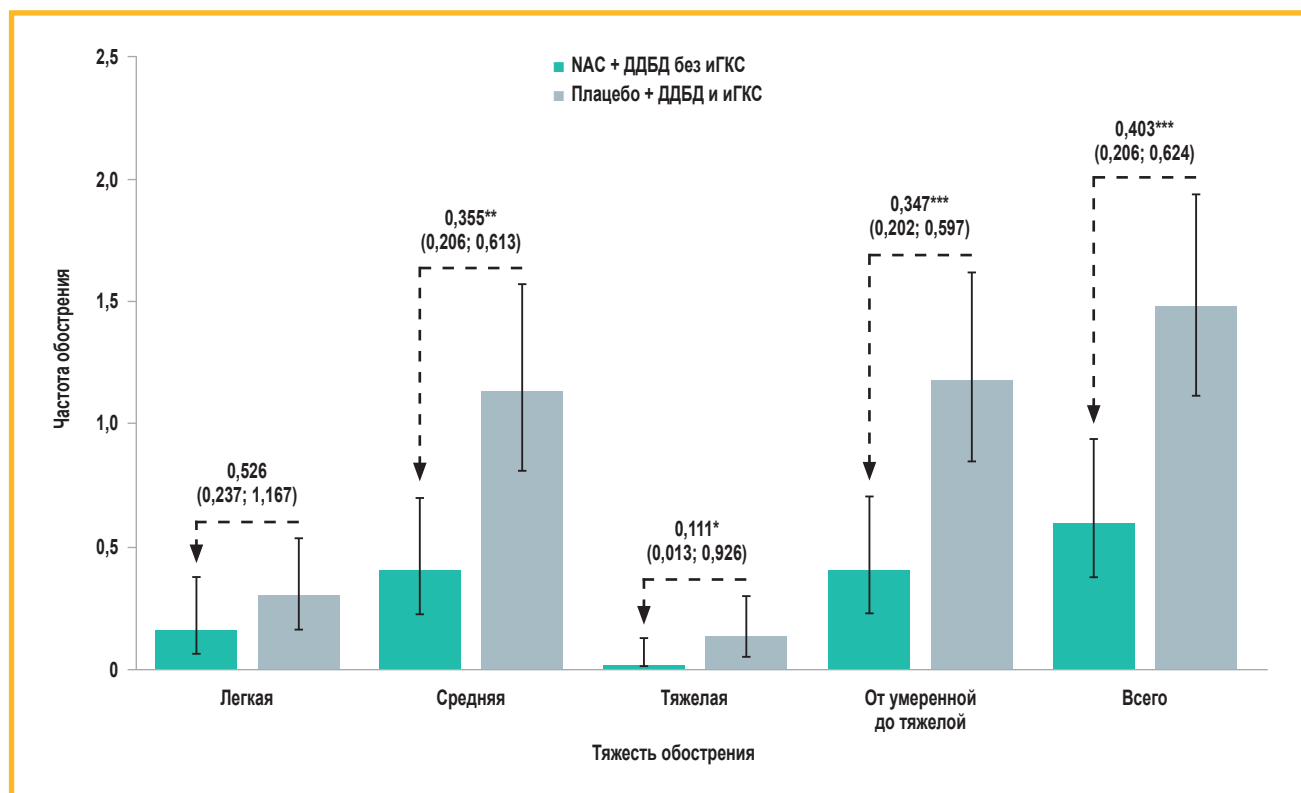


Рис. 3. Скорректированная годовая частота (95%-ный доверительный интервал) обострений в зависимости от степени тяжести обострения при сравнении назначения N-ацетилцистеина плюс любой бронходилататор длительного действия (без ингаляционного глюкокортикостероида) с плацебо плюс любой бронхолитический препарат длительного действия плюс ингаляционный глюкокортикостероид со снижением риска (95%-ный доверительный интервал)

Примечание. НАС — N-ацетилцистеин; ДДБД — длительно действующие бронходилататоры; ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды, ДИ — доверительный интервал; отношения коэффициентов, выделенные жирным шрифтом, указывают на значительное снижение по сравнению с плацебо; * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; *** $p \leq 0,0001$.

Figure 3. Adjusted annualized rate (95% confidence interval) of exacerbations by their severity comparing N-acetylcysteine plus any long-acting bronchodilator (without inhaled corticosteroid) with placebo plus any long-acting bronchodilator plus inhaled corticosteroid with risk reduction (95% confidence interval)

Note: The odds ratios in bold indicate significant reduction compared with placebo; *, $p < 0.05$; **, $p < 0.001$; ***, $p \leq 0.0001$.

заболевания по сравнению с контрольной группой. Терапия НАС была безопасной, увеличения риска развития нежелательных явлений (НЯ) по сравнению с плацебо не отмечено. Также продемонстрирована эффективность регулярного применения препарата в дозе 1 200 мг в день в течение ≥ 3 мес.

Весьма интересные данные были опубликованы в экспериментальной работе *L.Zhu et al.* (2021) [18]. Цель исследования заключалась в изучении физиологических механизмов влияния НАС на возможное формирование легочного фиброза при ХОБЛ. В работу были включены некурящие лица без ХОБЛ ($n = 10$) и курящие пациенты с ХОБЛ ($n = 10$). Кроме того, были созданы модели крыс с ХОБЛ из экстракта сигаретного дыма. В экспериментах при использовании НАС наблюдались подавление миграции и инвазии клеток, повышение экспрессии Т-лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов (Ig) G, -A и -M, снижение уровня интерлейкина (IL)-6 и фактора некроза опухоли- α (TNF- α). В рамках экспериментальной работы найдены биологические мишени влияния НАС и открыты его перспективы в долгосрочной терапии ХОБЛ.

Продолжением данной темы послужила публикация *D.Mokra et al.*, по результатам которой раскрываются потенциальные возможности НАС благодаря его

антиоксидантному и противовоспалительному действию в терапии ХБ и ХОБЛ и подведены итоги исследования [19]. Подчеркивается, что НАС обладает низкой токсичностью и редкими побочными эффектами, является широкодоступным препаратом, а польза от его использования весьма высока. Подчеркивается, что в патогенезе нарушений при ХОБЛ ключевую роль играют воспаление и ОС, при этом перспективным является наличие потенциально эффективного инструмента по влиянию на эти мишени.

Практическое влияние НАС на ОС у пациентов с ХОБЛ и ХБ продемонстрировано *A.Papi et al.* по данным метаанализа 20 исследований [20]. Подчеркивается, что НАС — муколитический препарат с антиоксидантными свойствами, а ОС является ключевым патогенетическим механизмом при ХОБЛ и ХБ. У пациентов, получавших НАС, продемонстрировано значительное снижение частоты обострений по сравнению с плацебо как при ХОБЛ, так и при ХБ (который, в свою очередь, рассматривался как состояние, предшествующее ХОБЛ (пре-ХОБЛ)). По данным анализа чувствительности в исследованиях продолжительностью > 5 мес. подтверждены общие результаты. У пациентов с ХБ / пре-ХОБЛ, получавших НАС, вероятность улучшения симптомов и / или качества

жизни была значительно выше по сравнению с плацебо (отношение шансов (ОШ) — 3,47). Таким образом, показаны новые данные о влиянии НАС на улучшение симптомов и качество жизни в дополнение к профилактике обострений при ХОБЛ и ХБ / пре-ХОБЛ.

Результаты исследований, очевидно, послужили триггером для включения НАС в терапию пациентов с ХОБЛ и ХБ [1, 3, 7]. Так, в проекте национальных клинических рекомендаций по ХОБЛ рекомендуется назначение НАС в дозе 600–1 200 мг в сутки (а также эрдостеин и карбоцистеин) пациентам с бронхитическим фенотипом ХОБЛ и частыми обострениями, особенно если не проводится терапия ИГКС [3]. Подчеркивается, что при назначении НАС за счет его антиоксидантных свойств может уменьшиться количество обострений без влияния на легочную функцию и качество жизни. Впрочем, более чем вероятно, что благодаря результатам, полученным *A.Papi et al.* (2024), в будущем следует ожидать активизации изучения влияния НАС на качество жизни пациентов [20].

В национальном документе по ХБ упоминается, что основным методом лечения пациентов является муколитическая терапия. Муколитические препараты рекомендуется применять длительно с целью регресса заболевания и уменьшения частоты повторных обострений ХБ [7, 21]. При этом подчеркивается, что при назначении некоторых препаратов, обладающих одновременно противовоспалительной и антиоксидантной активностью (НАС), снижаются частота и продолжительность обострений ХБ. Очевидно, что развившееся обострение ХБ или ХОБЛ характеризуется усилением продуктивного кашля и в данном случае наиболее востребованными будут тиоловые муколитические препараты (НАС) [3, 7, 8].

Роль N-ацетилцистеина в терапии обострения хронической обструктивной болезни легких

Эффективность НАС оценивалась по данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием пациентов с обострением ХОБЛ ($n = 123$) [22]. С клинической точки зрения у всех больных с обострением ХОБЛ отличительной особенностью являлась продукция мокроты. В результате 10-дневной терапии НАС в суточных дозах 600 и 1 200 мг в день достигнута первичная точка (нормализация уровня С-реактивного белка) у 52 и 90 % больных соответственно по сравнению с 19 % у пациентов на фоне терапии плацебо ($p \leq 0,01$), при этом эффективность дозы НАС 1 200 мг в день превосходила таковую 600 мг в день ($p = 0,002$). Лечение НАС 1 200 мг в день было более эффективным по сравнению с дозировкой 600 мг в день в отношении снижения уровня IL-8 и затруднения откашливания мокроты, в то время как обе дозы НАС оказывали сходное положительное влияние на функцию легких и другие клинические показатели (интенсивность и частота кашля, а также аускультация легких) — вторичные точки. Терапия НАС хорошо переносилась, зарегистрировано 1 НЯ у получавших НАС 1 200 мг в день и 2 НЯ — у получавших плацебо. Сделано заключение о том, что при

назначении НАС 1 200 мг в день улучшились биологические маркеры и клинические результаты у пациентов с обострениями ХОБЛ в большей степени по сравнению с лечением НАС 600 мг в день. Предполагается, что влияние НАС на маркеры воспаления может быть обусловлено как муколитическими, так и антиоксидантными свойствами препарата [22].

При обсуждении значения НАС в терапии обострения ХОБЛ представляет интерес определение роли НАС в редукции ОС. Известно, что дисбаланс оксидантов и антиоксидантов значительно выражен у пациентов с обострением ХОБЛ. НАС, по-видимому, способен оказывать позитивное влияние на обострения ХОБЛ за счет модуляции оксидативного стресса в дополнение к своей хорошо известной муколитической активности. В то же время данные о фактической антиоксидантной активности НАС противоречивы. Установлено положительное влияние НАС на воспалительный ответ на фармакологической человеческой модели *ex vivo* обострения ХОБЛ, индуцированной липополисахаридом (ЛПС) [23]. Показано, что при концентрации НАС $\geq 1 \mu\text{M}$ снижается прооксидантный ответ (активность пероксидазы, перекиси водорода, малондиальдегида, оксида азота) и улучшается антиоксидантный ответ, индуцированный ЛПС. При более низких концентрациях НАС ($< 1 \mu\text{M}$) оксидативный дисбаланс в бронхах не модулировался. При концентрации НАС $\geq 300 \mu\text{M}$ отмечено подавление воспалительного ответа (высвобождение IL-1 β , IL-8 и TNF- α) в дыхательных путях человека, вызванного ночной стимуляцией ЛПС, в то время как более низких концентраций НАС ($\geq 1 \mu\text{M}$) было достаточно только для снижения высвобождения IL-6, вызванного ЛПС. Как антиоксидантный, так и противовоспалительный эффекты НАС обратно коррелировали с высвобождением нейрокинина А (НКА). Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что НАС может играть определенную роль в модуляции пагубного влияния ЛПС на течение обострения ХОБЛ. Доказано, что при введении в высоких концентрациях НАС способен вызывать как антиоксидантный, так и противовоспалительный эффект. Влияние НАС на высвобождение НКА, индуцированное ночной инкубацией изолированного человеческого бронха с ЛПС, показано на рис. 4 [23].

Показано, что НАС может играть роль в модуляции пагубного эффекта, вызванного ЛПС в ходе обострения ХОБЛ. Препарату свойственны как антиоксидантные, так и противовоспалительные эффекты при введении в высоких концентрациях.

Обсуждая роль ЛПС при обострении ХОБЛ, следует обратить внимание, что при воздействии ЛПС увеличивается уровень НКА в дыхательных путях, что не исключает участия IL-6 при дальнейшем увеличении высвобождения НКА [24–26]. Высказано предположение, что IL-6 увеличивает высвобождение НКА в гипоталамо-гипофизарной системе [27]. Очевидно, что влияние НАС на уровень НКА оказывает благотворное влияние как на антиоксидантный, так и на противовоспалительный профиль изолированных дыхательных путей человека.

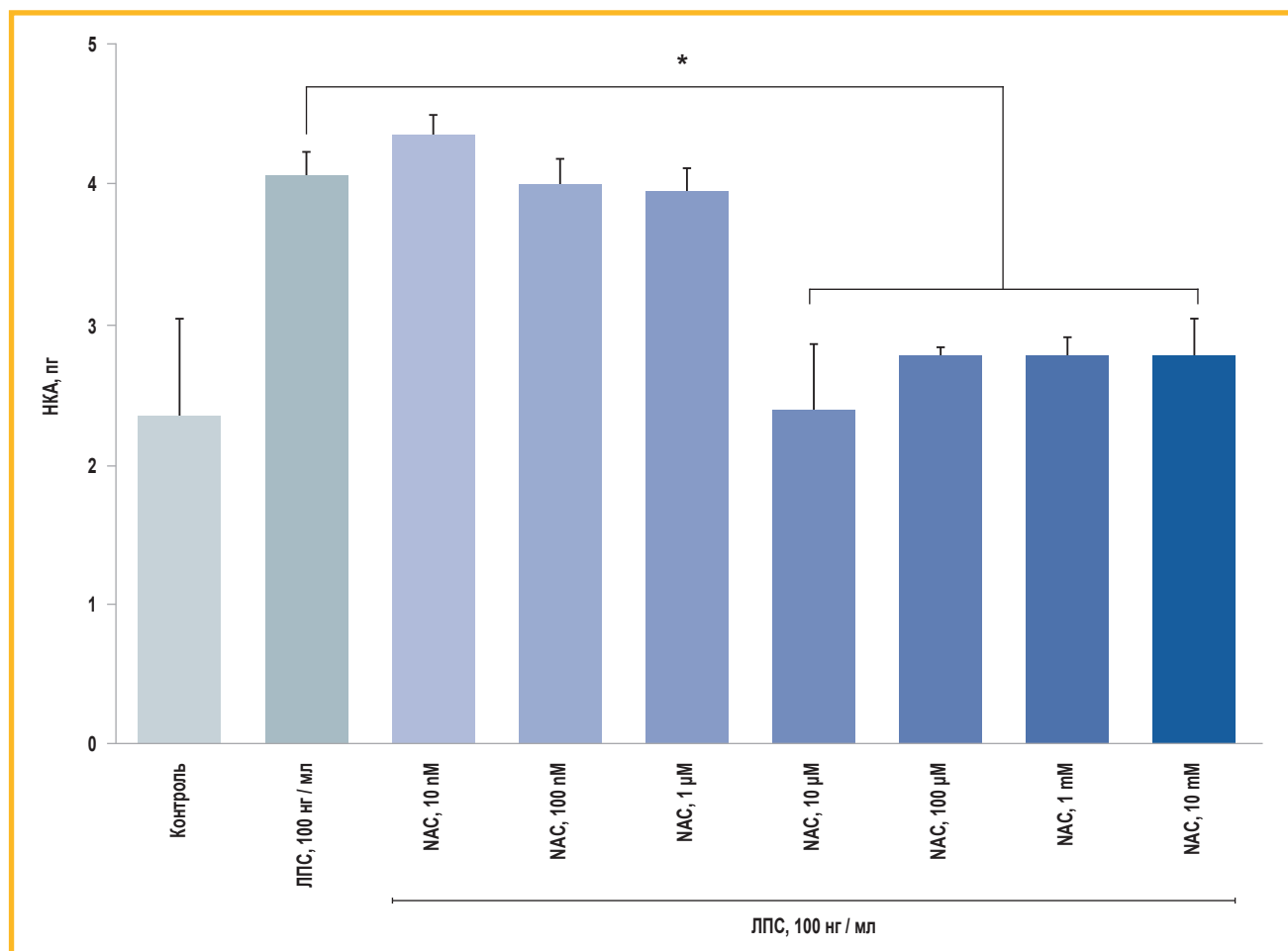


Рис. 4. Влияние N-ацетилцистеина на высвобождение нейрокинина А, индуцированное ночной инкубацией изолированного человеческого бронха с липополисахаридом

Примечание: NAC — N-ацетилцистеин; НКА — нейрокинин А; LPS — липополисахарид; ANOVA — двухфакторный дисперсионный анализ; данные выражены как среднее значение $\pm$ SEM экспериментов в 3 повторах; * — $p < 0,001$ по сравнению с бронхами, инкубированными с липополисахаридом (статистическая значимость оценена с помощью двухфакторного дисперсионного анализа).

Figure 4. Effect of N-acetylcysteine on neurokinin A release induced by overnight incubation of isolated human bronchus with lipopolysaccharide
Note: The data are expressed as mean $\pm$ SEM of triplicate experiments; *, $p < 0.001$ compared to lipopolysaccharide-incubated bronchi (statistical significance assessed by two-way ANOVA).

В подтверждение значения NAC в терапии обострения ХОБЛ изучен механизм противовоспалительной активности NAC у больных с обострением ХОБЛ [28].

На модели *ex vivo* обострения ХОБЛ показано влияние NAC на эффекты ЛПС — основного компонента внешней мембраны грамотрицательных бактерий — и доказана роль НКА в этом контексте. Установлено, что NAC в высоких концентрациях (1 200 мг в сутки) наряду с известной антиоксидантной активностью проявляет защитный эффект против пагубного воздействия ЛПС, обусловленный модуляцией уровней НКА и IL-6. По результатам цитируемого исследования дополнительно подтверждено, что NAC в высокой дозе может модулировать «порочный круг» между ОС и нейрогенным воспалением — пагубное состояние, которое характеризует дыхательные пути пациентов, хронически колонизированных грамотрицательными бактериями и страдающих обострением ХОБЛ [28]. Установлено, что при назначении NAC в высоких концентрациях наблюдается антиоксидантный и противовоспалительный эффект.

Оценке эффекта высокой дозы NAC при добавлении к протокольному лечению обострения ХОБЛ в реальной клинической практике посвящено еще одно исследование [29]. В одноцентровое проспективное интервенционное исследование после получения информированного согласия были включены пациенты с обострением ХОБЛ, продукцией мокроты, обструкцией воздушного потока по данным спирометрии, а также курильщики, индекс курения у которых составлял ≥ 10 пачко-лет. Гранулы NAC по 600 мг 2 раза в день перорально (высокая доза) были включены в схему лечения случайно отобранных пациентов ($n = 25$), остальные пациенты ($n = 25$) получали терапию без NAC. Улучшение клинических и биохимических показателей наблюдалось на 3-й и 7-й дни терапии. В исследовании приняли участие пациенты, получавшие ($n = 21$) и не получавшие NAC ($n = 19$). В группе NAC наблюдалось значительное улучшение среднего парциального давления кислорода как на 3-й ($p = 0,03$), так и на 7-й день ($p = 0,01$). Среднее парциальное давление углекислого газа (PaCO_2) было пограничным в обе-

их группах на 3-й день, однако на 7-й день в группе НАС наблюдалось значительное улучшение PaCO_2 по сравнению с таковым у пациентов, не получавших НАС ($p = 0,007$). На 7-й день в группе НАС значительно улучшилось насыщение кислородом ($p = 0,02$). Значительно улучшились клинические показатели, включая хрипы и одышку, а также потребность в назальной кислородной поддержке ($p \leq 0,05$). Таким образом, при добавлении НАС 600 мг 2 раза в день (высокая доза) к протоколу лечения пациентов с обострением ХОБЛ получены благоприятные результаты, что подтверждает необходимость применения НАС в дозе 1 200 мг в день при лечении больных с обострением ХОБЛ и продукцией мокроты.

Позднее по данным метаанализа (2023) подтвержден высокий профиль эффективности и безопасности НАС в качестве дополнительной терапии обострения ХОБЛ [30]. В метаанализ были включены 24 рандомизированных клинических исследования с участием пациентов ($n = 2\,192$) с обострениями ХОБЛ. Установлено, что при назначении муколитических препаратов повышается эффективность терапии обострения ХОБЛ (относительный риск — 1,37; 95%-ный ДИ — 1,08–1,73; $n = 383$) и достоверно уменьшаются респираторные симптомы. На фоне приема НАС в составе комплексной терапии обострения ХОБЛ отмечен быстрый регресс кашля и улучшение отхождения мокроты в сравнении с терапией обострения без назначения НАС [30]. Более подробно метаанализ E. Papadopolou et al. представлен в ранее опубликованной статье отечественных авторов [31].

Заключение

НАС оказывает влияние на снижение риска обострения у больных ХБ и ХОБЛ, характеризующихся продукцией мокроты (преимущественно бронхитический фенотип) не только путем модуляции оксидантного / антиоксидантного профиля в дыхательных путях человека, но и путем выявления противовоспалительной активности, которая является вторичной по отношению к снижению концентраций НКА. Практическое значение имеет следующее: более высокая эффективность НАС с точки зрения защиты от риска обострения ХОБЛ может быть объяснена не только увеличением общей суточной дозы этого препарата, но и более стабильными ее уровнями в плазме, вызываемыми НАС 600 мг 2 раза в день по сравнению с приемом НАС 600 мг 1 раз в день. Достоинства НАС, представленные в данном обзоре, в терапии ХБ и стабильной ХОБЛ преимущественно бронхитического фенотипа, а также при обострениях рассматриваемых заболеваний подчеркивают значение препарата для базисной и симптоматической терапии.

Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2024. Available at: <http://www.goldcopd.org/>
- Roche N., Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev. Prat.* 2004; 54 (13): 1408–1413.
- Российское респираторное общество. Клинические рекомендации: Хроническая обструктивная болезнь легких (проект). 2024. Доступно на: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач.* 2009; (10): 45–49. Доступно на: <https://www.lvrach.ru/2009/10/10866825?ysclid=m10phdljja332982069>
- Donaldson G., Seemungal T., Bhowmik A., Wedzicha J. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57 (10): 847–852. DOI: 10.1136/thorax.57.10.847.
- Soler-Cataluña J., Martínez-García M., Román Sánchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005; 60 (11): 925–31. DOI: 10.1136/thx.2005.040527.
- Российское респираторное общество. Клинические рекомендации: Хронический бронхит (проект). 2024. Доступно на: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
- Зайцев А.А., Оковитый С.В., Мирошниченко Н.А. и др. Кашель: методические рекомендации для врачей. М., 2021. Доступно на: https://www.researchgate.net/publication/354162540_Kasel_Metodicheskie_rekomendacii_dla_vrachej_Cough_Guidelines_for_physicians
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. Комплаентность пациентов с инфекциями дыхательных путей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2008; 10 (11): 50–59. Доступно на: <https://cmac-journal.ru/publication/2008/11/cmac-2008-t10-n1-p015/cmac-2008-t10-n1-p015.pdf?ysclid=m10q499hj8977130372>
- Gerrits C., Herings R., Leufkens H., Lammers J. N-acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalisation among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (5): 795–798. DOI: 10.1183/09031936.03.00063402.
- Tse H., Raiteri L., Wong K. 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.
- Tse H.N., Raiteri L., Wong K.Y. et al. Benefits of high-dose N-acetylcysteine to exacerbation-prone patients with COPD. *Chest.* 2014; 146 (3): 611–623. DOI: 10.1378/chest.13-2784.
- Santus P., Corsico A., Solidoro P. et al. Oxidative stress and respiratory system: pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine. *COPD.* 2014; 11 (6): 705–717. DOI: 10.3109/15412555.2014.898040.
- De Backer J., Vos W., Van Holsbeke C. et al. Effect of high-dose N-acetylcysteine on airway geometry, inflammation, and oxidative stress in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013; 8: 569–579. DOI: 10.2147/COPD.S49307.
- Zheng J., Wen F., Bai C. et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (3): 187–194. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70286-8.
- Papi A., Zheng J., Criner G.J. et al. Impact of smoking status and concomitant medications on the effect of high-dose N-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a post-hoc analysis of the PANTHEON study. *Respir. Med.* 2019; 147: 37–43. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.12.014.
- Wei J., Pang C.S., Han J., Yan H. Effect of orally administered N-acetylcysteine on chronic bronchitis: a meta-analysis. *Adv. Ther.* 2019; 36 (12): 3356–3367. DOI: 10.1007/s12325-019-01111-4.
- Zhu L., Xu F., Kang X. et al. The antioxidant N-Acetylcysteine promotes immune response and inhibits epithelial-mesenchymal transition to alleviate pulmonary fibrosis in chronic obstructive pulmonary disease by suppressing the VWF/p38 MAPK axis. *Mol. Med.* 2021; 27 (1): 97. DOI: 10.1186/s10020-021-00342-y.
- 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.
- Papi A., Alfano F., Bigoni T. et al. N-acetylcysteine treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Chronic Bronchitis/Pre-COPD: distinct meta-analyses. *Arch. Bronconeumol.* 2024; 60 (5): 269–278. DOI: 10.1016/j.arbres.2024.03.010.
- Poole P., Sathananthan K., Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary

- disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 5 (5): CD001287. DOI: 10.1002/14651858.CD001287.
22. Zuin R., Palamidese A., Negrin R. et al. High-dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Drug Investig.* 2005; 25 (6): 401–408. DOI: 10.2165/00044011-200525060-00005.
 23. 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.
 24. Calzetta L., Luongo L., Cazzola M. et al. Contribution of sensory nerves to LPS-induced hyperresponsiveness of human isolated bronchi. *Life Sci.* 2015; 131: 44–50. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.03.023.
 25. Calzetta L., Soggiu A., Roncada P. et al. Propofol protects against opioid-induced hyperresponsiveness of airway smooth muscle in a horse model of target-controlled infusion anaesthesia. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 765: 463–471. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.09.007.
 26. Cazzola M., Calzetta L., Page C.P. et al. Protein prenylation contributes to the effects of LPS on EFS-induced responses in human isolated bronchi. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45 (4): 704–710. DOI: 10.1165/rcmb.2010-0306OC.
 27. De Laurentiis A., Candolfi M., Pisera D., Seilicovich A. Effects of lipopolysaccharide on neurokinin A content and release in the hypothalamic-pituitary axis. *Regul. Pept.* 2003; 111 (1-3): 91–95. DOI: 10.1016/S0167-0115(02)00258-6.
 28. Calzetta L., Rogliani P., Facciolo F. et al. N-Acetylcysteine protects human bronchi by modulating the release of neurokinin A in an ex vivo model of COPD exacerbation. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 103: 1–8. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.04.011.
 29. Ansari S.F., Memon M., Brohi N., Tahir A. N-acetylcysteine in the management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cureus.* 2019; 11 (11): e6073. DOI: 10.7759/cureus.6073.
 30. Papadopoulos E., Hansel J., Lazar Z. et al. Mucolytics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2023; 32 (167): 22041. DOI: 10.1183/16000617.0141-2022.
 31. Лещенко И.В., Эсаулова Н.А. Значение N-ацетилцистеина в клинической практике. *Пульмонология.* 2023; 33 (5): 679–688. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-679-688.
- Поступила: 22.08.24**
Принята к печати: 11.09.24
- ## References
1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2024. Available at: <http://www.goldcopd.org/>
 2. Roche N., Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev. Prat.* 2004; 54 (13): 1408–1413.
 3. Russian Respiratory Society. [Clinical guidelines: Chronic obstructive pulmonary disease (draft)]. 2024. Available at: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (in Russian).
 4. Sinopalnikov A.I., Zaitsev A.A. [A modern view on pharmacotherapy of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Lechashchiy vrach.* 2009; (10): 45–49. Available at: <https://www.lvrach.ru/2009/10/10866825?ysclid=m10phdljja332982069> (in Russian).
 5. Donaldson G., Seemungal T., Bhowmik A., Wedzicha J. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57 (10): 847–852. DOI: 10.1136/thorax.57.10.847.
 6. Soler-Cataluña J., Martínez-García M., Román Sánchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005; 60 (11): 925–31. DOI: 10.1136/thx.2005.040527.
 7. Russian Respiratory Society. [Clinical recommendations: Chronic bronchitis (project)]. 2024. Available at: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (in Russian).
 8. Zaitsev A.A., Okovity S.V., Miroshnichenko N.A. et al. [Cough: guidelines for doctors]. Moscow, 2021. Available at: https://www.researchgate.net/publication/354162540_Kasel_Metodiceskie_rekomendacii_dla_vracej_Cough_Guidelines_for_physicians (in Russian).
 9. Sinopalnikov A.I., Zaitsev A.A. [Compliance of patients with respiratory tract infections]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2008; 10 (11): 50–59. Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2008/1/cmac-2008-t10-n1-p015/cmac-2008-t10-n1-p015.pdf?ysclid=m10q499hj8977130372> (in Russian).
 10. Gerrits C., Herings R., Leufkens H., Lammers J. N-acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalisation among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (5): 795–798. DOI: 10.1183/09031936.03.00063402.
 11. Tse H., Raiteri L., Wong K. 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. Tse H.N., Raiteri L., Wong K.Y. et al. Benefits of high-dose N-acetylcysteine to exacerbation-prone patients with COPD. *Chest.* 2014; 146 (3): 611–623. DOI: 10.1378/chest.13-2784.
 13. Santus P., Corsico A., Solidoro P. et al. Oxidative stress and respiratory system: pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine. *COPD.* 2014; 11 (6): 705–717. DOI: 10.3109/15412555.2014.898040.
 14. De Backer J., Vos W., Van Holsbeke C. et al. Effect of high-dose N-acetylcysteine on airway geometry, inflammation, and oxidative stress in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013; 8: 569–579. DOI: 10.2147/COPD.S49307.
 15. Zheng J., Wen F., Bai C. et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (3): 187–194. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70286-8.
 16. Papi A., Zheng J., Criner G.J. et al. Impact of smoking status and concomitant medications on the effect of high-dose N-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a post-hoc analysis of the PANTHEON study. *Respir. Med.* 2019; 147: 37–43. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.12.014.
 17. Wei J., Pang C.S., Han J., Yan H. Effect of orally administered N-acetylcysteine on chronic bronchitis: a meta-analysis. *Adv. Ther.* 2019; 36 (12): 3356–3367. DOI: 10.1007/s12325-019-01111-4.
 18. Zhu L., Xu F., Kang X. et al. The antioxidant N-Acetylcysteine promotes immune response and inhibits epithelial-mesenchymal transition to alleviate pulmonary fibrosis in chronic obstructive pulmonary disease by suppressing the VWF/p38 MAPK axis. *Mol. Med.* 2021; 27 (1): 97. DOI: 10.1186/s10020-021-00342-y.
 19. 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.
 20. Papi A., Alfano F., Bigoni T. et al. N-acetylcysteine treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Chronic Bronchitis/Pre-COPD: distinct meta-analyses. *Arch. Bronconeumol.* 2024; 60 (5): 269–278. DOI: 10.1016/j.arbres.2024.03.010.
 21. Poole P., Sathananthan K., Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 5 (5): CD001287. DOI: 10.1002/14651858.CD001287.
 22. Zuin R., Palamidese A., Negrin R. et al. High-dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Drug Investig.* 2005; 25 (6): 401–408. DOI: 10.2165/00044011-200525060-00005.
 23. 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.
 24. Calzetta L., Luongo L., Cazzola M. et al. Contribution of sensory nerves to LPS-induced hyperresponsiveness of human isolated bronchi. *Life Sci.* 2015; 131: 44–50. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.03.023.
 25. Calzetta L., Soggiu A., Roncada P. et al. Propofol protects against opioid-induced hyperresponsiveness of airway smooth muscle in a horse model of target-controlled infusion anaesthesia. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 765: 463–471. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.09.007.
 26. Cazzola M., Calzetta L., Page C.P. et al. Protein prenylation contributes to the effects of LPS on EFS-induced responses in human isolated bronchi. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45 (4): 704–710. DOI: 10.1165/rcmb.2010-0306OC.
 27. De Laurentiis A., Candolfi M., Pisera D., Seilicovich A. Effects of lipopolysaccharide on neurokinin A content and release in the hy-

- pothalamic-pituitary axis. *Regul. Pept.* 2003; 111 (1-3): 91–95. DOI: 10.1016/S0167-0115(02)00258-6.
28. Calzetta L., Rogliani P., Facciolo F. et al. N-Acetylcysteine protects human bronchi by modulating the release of neurokinin A in an ex vivo model of COPD exacerbation. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 103: 1–8. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.04.011.
 29. Ansari S.F., Memon M., Brohi N., Tahir A. N-acetylcysteine in the management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cureus.* 2019; 11 (11): e6073. DOI: 10.7759/cureus.6073.
 30. Papadopoulou E., Hansel J., Lazar Z. et al. Mucolytics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2023; 32 (167): 22041. DOI: 10.1183/16000617.0141-2022.
 31. Leshchenko I.V., Esaulova N.A. [Significance of N-acetylcysteine in clinical practice]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (5): 679–688. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-679-688 (in Russian).

Received: August 22, 2024

Accepted for publication: September 11, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Лешченко Игорь Викторович — д. м. н., профессор; профессор кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный научный сотрудник Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный руководитель клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»»; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской области, заслуженный врач Российской Федерации; тел.: (912) 288-28-23; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (SPIN-code: 1851-8986; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Igor V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor; Professor, Department of Infectious Diseases, Phthysiology and Pulmonology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Scientific Director, Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association, Chief Freelance Pulmo-

nologist, Healthcare Ministry of the Sverdlovsk Region, Honored Doctor of the Russian Federation; tel.: (912) 288-28-23; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (SPIN-code: 1851-8986; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Зайцев Андрей Алексеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»; профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 263-55-55; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (SPIN-code: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Andrey A. Zaicev, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pulmonology (with a course of allergology), Medical Institute of Continuing Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian Biotechnological University; Professor, Department of Hospital Therapy No.2, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 263-55-55; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (SPIN: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Участие авторов

Лешченко И.В. — написание текста рукописи, обсуждение и редактирование текста рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи (55 %)

Зайцев А.А. — написание текста рукописи, обсуждение и редактирование текста рукописи (45 %)

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

Authors Contribution

Leshchenko I.V. — writing the text of the manuscript, discussion and editing of the text of the manuscript, final approval of the manuscript for publication (55%)

Zaytsev A.A. — writing the text of the manuscript, discussion and editing of the text of the manuscript (45%)

Both authors made equal contributions to the research, 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.

ОРИГИНАЛЬНЫЙ² МУКОЛИТИК-АНТИОКСИДАНТ ШИПУЧИЕ ТАБЛЕТКИ

ФЛУИМУЦИЛ®

N-ацетилцистеин¹



Прямое муколитическое действие¹



Антиоксидантное действие¹



Фибринолитическое действие*



Противовоспалительное действие¹



Цитопротекторное действие¹



Активен при гнойной мокроте¹



РУ: П N012975/01

RU-FLUI-RES-2400005 На правах рекламы

* 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.

Zambon

Памяти Александра Григорьевича Хоменко

In memory of Aleksandr G. Khomenko



Александр Григорьевич Хоменко родился 20 декабря 1926 г. в Харькове. В 1949 г. окончил Харьковский медицинский институт, в 1949–1951 гг. работал в туберкулезном санатории в должности врача-ординатора. В 1951 г. поступил в клиническую ординатуру кафедры туберкулеза Украинского института усовершенствования врачей в Харькове, прошел путь от ассистента до заведующего кафедрой. В 1955 г. А.Г.Хоменко защитил кандидатскую диссертацию на тему «Серозный пневмоплеврит», в 1965 г. — докторскую диссертацию на тему «Клинические варианты кавернозных форм туберкулеза и их излечение», в 1966 г. ему было присвоено звание профессора.

В 1961–1965 гг. А.Г.Хоменко занимал должность директора Харьковского НИИ туберкулеза. В 1965–1969 гг. работал в Женеве (Швейцария) ответственным специалистом по туберкулезу секретариата ВОЗ, итогом этой работы явилась монография «Теория и практика борьбы с туберкулезом как проблема международного здравоохранения».

В 1973 г. А.Г.Хоменко назначен директором Центрального НИИ туберкулеза (ЦНИИТ) Минздрава СССР. Сфера его научных интересов чрезвычайно широка, он уделял внимание как фундаментальным, так и клиническим исследованиям в области фтизиатрии и пульмонологии. Большое внимание Александр Григорьевич уделял совершенствованию структурных подразделений ЦНИИТ: по его инициативе организован отдел фтизиатрии, реформирована анестезиологическая служба, создано отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии с экспресс-лабораторией, подростковое отделение, лаборатория имму-

нохимии и клинической иммуногенетики, лаборатория экспериментальной иммуногенетики, пульмонологическое подразделение, детская консультация и др.

Большое значение Александр Григорьевич придавал эпидемиологии и организации борьбы с туберкулезом, совершенствованию организационных форм противотуберкулезной работы, изучению эпидемической опасности очагов туберкулезной инфекции. Также А.Г.Хоменко сформулированы задачи санаторного лечения больных туберкулезом, оценена эффективность реабилитационных мероприятий на местных и климатических курортах у больных туберкулезом, бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом.

А.Г.Хоменко — автор свыше 400 научных работ, в т. ч. 12 монографий, в т. ч. «Саркоидоз» (1982) и «Экзогенные аллергические альвеолиты» (1987) в соавторстве с венгерскими и немецкими учеными, 6 авторских свидетельств, главный редактор 23 научных сборников и руководств, посвященных вопросам профилактики, дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза легких, саркоидоза, экзогенных аллергических альвеолитов, клинической генетики и иммуногенетики болезней легких.

В 1980 г. А.Г.Хоменко избран членом-корреспондентом АМН СССР, в 1988 г. — академиком АМН СССР, а в 1991 г. — членом Бюро Отделения клинической медицины РАМН СССР, председателем Межведомственного научного совета по туберкулезу и гранулематозным заболеваниям легких.

Научно-исследовательскую и организационную работу Александр Григорьевич всегда сочетал с активной подготовкой кадров, создал свою школу. Под его руководством защищены 80 диссертаций, 42 из них — докторские.

Широкое признание получила общественная деятельность А.Г.Хоменко: он являлся председателем правления Всесоюзного научно-медицинского общества фтизиатров, почетным членом обществ фтизиопульмологов многих европейских стран, председателем Научно-медицинской ассоциации фтизиатров, экспертом ВОЗ, членом исполкома Международного противотуберкулезного союза, научных комитетов ВОЗ, принимал участие в работе международных конгрессов по фтизиатрии и пульмонологии. Награжден орденами Трудового Красного знамени, Октябрьской Революции, Орденом Дружбы и медалями.

Скончался Александр Григорьевич 23 ноября 1999 г. от тяжелой болезни, пройдя долгий, плодотворный путь врача, ученого, педагога, организатора здравоохранения.

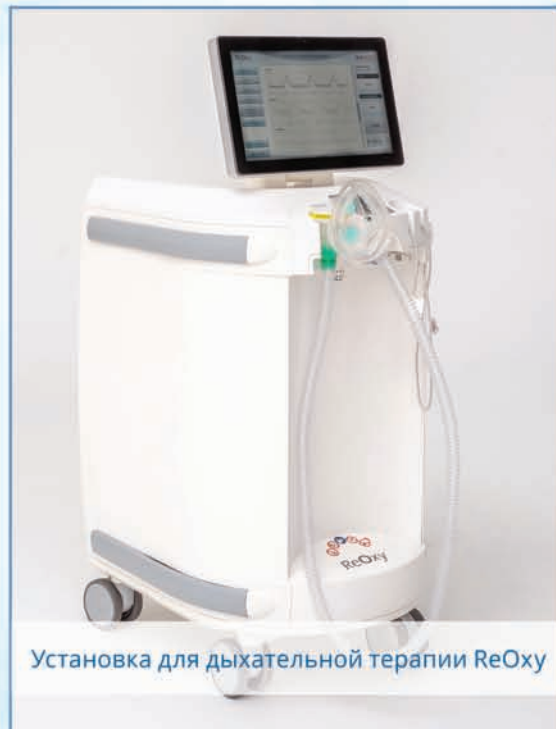
Для взрослых и детей. Уникальное решение для лиц со сниженными функциональными способностями и физическими ограничениями.

Показания

- ♦ Заболевания органов дыхания
 - бронхиальная астма
 - хронический бронхит
- ♦ Реабилитация после травм и ранений легкого
- ♦ Подготовка к оперативным вмешательствам пациентов с торакальной патологией и низкими функциональными резервами системы дыхания и кровообращения
- ♦ Постковидный синдром
- ♦ Кардиореабилитация
- ♦ Реабилитация пациентов с политравмой

Клинические/физиологические эффекты (по данным РКИ, RU и EU)

- ♦ Повышение толерантности к физическим нагрузкам
- ♦ Уменьшение одышки при физической нагрузке
- ♦ Снижение частоты приступов удушья, кашля
- ♦ Улучшение показателей функций внешнего дыхания
- ♦ Улучшение микроциркуляции (стимуляция неоангиогенеза)
- ♦ Уменьшение оксидантно-антиоксидантного дисбаланса



Установка для дыхательной терапии ReOxy



Компания «ЛассаМед» Москва 117638, ул.Одесская, д. 2, башня А
+7 (495) 946-94-42, sales@lassamed.ru

Компьютерный спирометр экспертного уровня SpiroConnect® (MEDCHIP SOLUTIONS)



SpiroConnect прост в использовании, чрезвычайно стабилен, надежен и точен

Удобное подключение по технологии Bluetooth к ПК, ноутбуку или мобильному устройству на базе Android.

Запатентованная технология вертикальной турбины позволяет SpiroConnect® достигать высокой чувствительности к низкому потоку 0,025 л/с, требуемой стандартами спирометрии ATS / ERS и ISO26782.

Современное и простое в использовании программное обеспечение для ПК помогает диагностировать астму и ХОБЛ на ранней стадии.

Бесплатное приложение для Android позволяет проводить диагностику и мониторинг у постели больного.



Анонс симпозиума
по орфанному заболеванию легких

Генетически обусловленная ХОБЛ

Консервативное
и хирургическое лечение
пациентов с дефицитом
альфа 1-антитрипсина

Симпозиум пройдет в рамках XXXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания с 15 по 18 октября 2024 года в г. Москве



16 октября
2024 г



10:00–11:50



Зал «Чехов»

Площадь Европы, дом 2,
Бизнес-центр
«Рэдиссон Славянская»

Председатель

**Белевский
Андрей
Станиславович**

Д. м. н. профессор,
зав. кафедрой пульмонологии
ФДПО РНИМУ имени
Н. И. Пирогова,
Президент РРО,
главный пульмонолог
Департамента
здравоохранения г. Москвы

Лектор

**Карчевская
Наталья
Анатольевна**

Научный сотрудник НИИ
Пульмонологии ФМБА России,
врач-пульмонолог НИИ скорой
помощи имени
Н. Ф. Склифосовского,
врач-торакальный хирург ГБУЗ
«НИИ СП имени
Н. В. Склифосовского ДЗМ»

Лектор

**Тарабрин
Евгений
Александрович**

Заведующий научным
отделением неотложной
торакоабдоминальной
хирургии ГБУЗ
«НИИ СП имени
Н. В. Склифосовского ДЗМ»



ООО «Къези
Фармасьютикалс»

Ул. Вятская, д. 27, стр. 13,
127015, Москва, Россия

Офис +7 (495) 967-12-12
Факс +7 (495) 967-12-11

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ЭЛЬМУЦИН®

ИННОВАЦИЯ ОТ КАШЛЯ В XXI ВЕКЕ

Подписной индекс - 77322
Для организаций - 8342



СПОСОБСТВУЕТ:

- ВЫВЕДЕНИЮ МОКРОТЫ¹
- СНЯТИЮ ВОСПАЛЕНИЯ²
- ПОДДЕРЖКЕ ЛЕГОЧНОГО ИММУНИТЕТА^{1*}



Подробнее на сайте Eltucin.ru

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эльмуцин®, РУ ЛП- N(000429)-(РГ-РУ) от 31.05.2023 г.
2. В. М. Свиштушкин, Г. Н. Никифорова, А. В. Меркушина. Новые возможности мукоактивной терапии у больных с патологией респираторного тракта, Медицинский совет 2019:8:66-70 * За счет повышения уровня IgA у пациентов с обструктивными заболеваниями легких.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ